

# Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в российской популяции

С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, Е.Д. Маркова, Н.А. Глотова, П.А. Федин, И.А. Иванова-Смоленская

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

*Наследственные атаксии представляют клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, современная классификация которых базируется на идентификации первичного генетического и/или биохимического дефекта у обследуемых больных и членов их семей. Сравнительно недавно была описана аутосомно-рецессивная атаксия с окуломоторной апраксией, характеризующаяся сочетанием координаторных расстройств со своеобразными нарушениями произвольных движений глазных яблок и, по-видимому, имеющая высокую распространенность в большинстве популяций. Нами представлено первое в России описание данного фенотипа у двух родных сестер. Проведенный биохимический (повышение уровня сывороточного  $\alpha$ -фетопротейна) и молекулярный скрининг позволил диагностировать в данной семье атаксию-окуломоторную апраксию 2-го типа (АОА2) – заболевание, обусловленное патологией белка сенатаксина и мутациями соответствующего гена SETX на хромосоме 9q34.*

**Ключевые слова:** атаксия с окуломоторной апраксией, молекулярная диагностика, сенатаксин.

Впечатляющий прогресс в области молекулярной генетики нейродегенеративных заболеваний привел к значительному расширению существующих представлений о гетерогенности различных групп наследственных болезней нервной системы и молекулярных основах их патогенеза. Особое место здесь принадлежит наследственным атаксиям – многочисленным и чрезвычайно варибельным по своим проявлениям синдромам, которые обусловлены прогрессирующей дегенерацией мозжечка и его связей (нередко в сочетании с вовлечением ряда других церебральных, спинальных и периферических невралных структур) и проявляются нарастающими расстройствами координации и других двигательных функций [1, 2, 8].

Генетическая гетерогенность чрезвычайно характерна для атаксий с любыми типами наследования. Например, для аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий уже показано существование не менее 27 самостоятельных хромосомных локусов [2], что делает задачу ДНК-идентификации конкретной формы весьма сложной. С этой точки зрения ситуация в группе аутосомно-рецессивных атаксий до последнего времени считалась менее запутанной: помимо болезни Фридрейха (наиболее частой формы наследственных атаксий) и хорошо известной атаксии-телеангиэктазии другие аутосомно-рецессивные атактические синдромы были представлены единичными и достаточно редкими фенотипами, нозологическая принадлежность которых оставалась не вполне определенной [8]. Однако клонирование ряда мутантных генов и обнаружение каузативных мутаций в большом числе семей позволило установить широкое разнообразие молекулярных форм аутосомно-рецессивных атаксий, общая распространенность которых, как показали некоторые популяционные исследования, может превышать 3–6 случаев на 100 000 [13].

Одной из новых разновидностей аутосомно-рецессивных атаксий, нозологическая самостоятельность которой была обоснована на молекулярном уровне в последние годы, стала так называемая атаксия с окуломоторной апраксией (АОА) [7, 12]. Ее первое описание принадлежит J. Aicardi с соавторами, которые в 1988 году представили серию наблюдений необычного аутосомно-рецессивного заболевания (19 больных из 10 семей), которое, по их мнению, неврологически оказалось весьма сходным с атаксией-телеангиэктазией. Позднее аналогичные наблюдения сделали и другие исследователи, причем наибольшее число случаев описано в Португалии [4]. У всех больных ядром клинической картины является сочетание медленно прогрессирующей мозжечковой атаксии и хореоатетоза со своеобразными нарушениями глазодвигательных функций – апраксией движений глазных яблок.

Атаксия при АОА дебютирует обычно на первом десятилетии жизни и первоначально проявляется нарушением походки в сочетании с мозжечковой дизартрией, а затем и дискоординацией в конечностях (больше в руках). Апраксия глазодвигательной мускулатуры, манифестирующая позднее, заключается в трудностях произвольного контроля взора и его фиксации на определенном объекте. Так, пациенты не могут по команде осуществить плавные следящие или точные быстрые перемещающие движения глазных яблок; при попытке зрительной фиксации объекта отмечаются толчкообразные движения головы, «промахивание» головы с ее избыточным поворотом в сторону объекта, одновременно включается рефлекторный тонический поворот глазных яблок в противоположную сторону, и далее – вновь медленный дрейф в сторону объекта. «Дефиксация» объекта также затруднена и требует вспомогательных приемов (мигание и т.п.). Часто имеет место отсутствие оптокинетического нистагма и парез саккад. Предполагается, что указанный выше своеобразный тип

нарушения глазодвигательных функций, наблюдаемый также у больных атаксией-телеангиэктазией, обусловлен комбинированной дисфункцией мозжечка и базальных ганглиев [8]. Альтернативное объяснение дал А.Н. Коерпен (2002), предположивший, что у этих больных имеет место надъядерная псевдоофтальмоплегия вследствие поражения п. pontis centralis caudalis парамедианных отделов ретикулярной формации моста.

У больных АОА весьма часто имеет место хореоатетоз либо дистония конечностей (обычно негрубые), а также симптомы полиневропатии: прогрессирующая симметричная слабость и амиотрофии в дистальных отделах конечностей, угнетение вибрационного и суставно-мышечного чувства. Интеллект обычно остается сохранным.

Морфологическая картина АОА не описана. КТ/МРТ-исследование выявляет атрофические изменения мозжечка и (реже) ствола головного мозга.

Известны два генетических варианта атаксии-окуломоторной апраксии – АОА1 и АОА2 (индексы по Каталогу МIM #208920 и #606002 соответственно).

Для АОА1 характерно раннее (от 2 до 6 лет) начало координаторных нарушений, апраксия глазодвигательной мускулатуры присоединяется несколько позднее и имеет место у всех больных. Более чем у половины больных имеет место хореоатетоз либо дистония конечностей, симптомы полиневропатии (прогрессирующая симметричная слабость и амиотрофии в дистальных отделах конечностей, угнетение вибрационного и суставно-мышечного чувства). В ряде японских семей форма АОА1 была первоначально описана как «ранняя атаксия с окуломоторной апраксией и гипоальбуминемией» [7, 14]. Благодаря этим описаниям были установлены весьма ценные дополнительные диагностические маркеры АОА1: снижение уровня альбуминов в крови (в начальной стадии болезни может сохраняться нормальное содержание альбуминов), а также нормальное содержание  $\alpha$ -фетопротеина и основных классов иммуноглобулинов.

Ген АОА1 заболевания (*APRX*) локализован в хромосомной области 9p13.3 и кодирует белок апраксин, имеющий нуклеотид-связывающую и диаденозинполифосфат-гидролазную активность [7, 10]. Предположительно апраксин участвует в модулировании клеточного ответа на генотоксический стресс, взаимодействует с некоторыми репаративными белками (p53, PARP-1) и, таким образом, играет роль в процессах репарации ДНК.

До сих пор форма АОА1 изучена в сравнительно небольшом числе популяций (Япония, Португалия), но даже ограниченные генетико-эпидемиологические данные показывают существенный вклад АОА1 в общую структуру аутосомно-рецессивных атаксий. Так, в Португалии (9,8 млн. жителей) в рамках национального регистра наследственных атаксий и параплегий с 1993 по 2001 год было выявлено 107 больных аутосомно-рецессивными атаксиями: из них в 38% случаев установлена атаксия Фридрейха, а второй по частоте формой (21%) оказалась АОА1 [4]. В Японии АОА1 является, по-видимому, преобладающей среди всех аутосомно-рецессивных атаксий [7, 14]. Распространенность АОА1 в других популяциях мира нуждается в уточнении.

Форма АОА2 является более редкой и описана в единичных семьях различного этнического происхождения [5, 11, 12]. Возраст начала более поздний – обычно от 10 до 22 лет. Клиническая картина АОА2 весьма сходна с формой АОА1 и включает мозжечковую атаксию (страдает главным образом ходьба), окуломоторную апраксию (выявляется лишь у половины больных), отсутствие оптокинетического нистагма и парез сакад, негрубый хореоатетоз с дистоническими позами, гипомимию, периферическую сенсорно-моторную невропатию с угнетением ахилловых и коленных рефлексов, симптом Бабинского. Интеллект остается сохранным. Заболевание медленно прогрессирует до 20–25-летнего возраста, а затем обычно принимает стационарное течение.

При лабораторном обследовании у больных АОА2 выявляется высокий уровень сывороточного  $\alpha$ -фетопротеина – в точности как при атаксии-телеангиэктазии (это важное отличие АОА2 от формы АОА1); в некоторых случаях при АОА2 определяется также повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) и  $\gamma$ -глобулина в сыворотке крови. Содержание альбуминов в крови остается нормальным даже при многолетнем течении болезни.

Ген АОА2 (обозначается как *SETX*) расположен в локусе 9q34 и кодирует белок сенатаксин – представитель класса ДНК/РНК-геликаз, играющий определенную роль в процессинге и биогенезе мРНК [12]. У больных АОА2 имеют место в основном нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки, ведущие к обрыву трансляции и отсутствию нормального сенатаксина в тканях у гомозигот.

Представляем первое в нашей стране описание семейных случаев атаксии с окуломоторной апраксией, которые на молекулярном уровне были идентифицированы как АОА2.

Две родные сестры *М. А.* и *С. А.*, 17 и 15 лет (см. родословную на рис. 1), армянского этнического происхождения, поступили в нейрогенетическое отделение НИИ неврологии РАМН 13 ноября 2006 г. с жалобами на шаткость при ходьбе, нарушение речи, произвольные движения в руках, мышцах шеи и туловища.

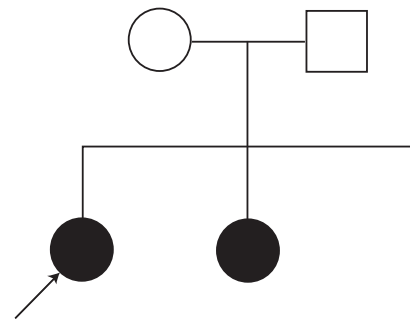


рис. 1: Родословная обследованной семьи

**Анамнез заболевания.** Обе девочки родились от нормально протекавших, доношенных беременностей. Старшая девочка сидеть начала в 7 месяцев, пошла в 14 месяцев. Со слов матери, с самого начала походка была шаткой, более неловой по сравнению со сверстниками; в положении сидя отмечались колебания туловища, ножки «самопроизвольно поднимались вверх». При обследовании по месту жительства в г. Ереване на МР-томограммах головного

мозга патологии не выявлено. Был поставлен диагноз «детский церебральный паралич, легкая форма» и назначено общеукрепляющее лечение. В течение 1,5 лет с девочкой занимались в реабилитационном центре, после чего походка стала незначительно устойчивее. В 4 года появились насильственные движения в плечевом и локтевом суставах справа, с поворотом ручки внутрь, позднее распространившиеся и на левую руку; с 12 лет отмечается замедленная, прерывистая речь (расстройства речи не прогрессируют).

Младшая сестра начала сидеть в 7 месяцев, ходить – в 15 месяцев, разговаривать – в 1,5 года. Уже в детстве речь была замедленной и не вполне четкой, без существенного ухудшения в последующие годы. Шаткость походки родственники отметили в возрасте 3 лет. В 6 лет появились непроизвольные подергивания головой, которые постепенно усиливались; с 7-летнего возраста гиперкинезы стали отмечаться в руках и туловище.

В возрасте 8 лет (у старшей девочки) и 6 лет (у младшей) появились глазодвигательные нарушения – сходящееся косоглазие, затруднение произвольных движений. При МРТ-исследовании головного мозга в этом возрасте у обеих сестер выявлена гипоплазия мозжечка с расширением IV желудочка.

На протяжении последних 10 лет пациентки неоднократно находились на стационарном обследовании и лечении в неврологических отделениях центральных детских больниц и научно-исследовательских учреждений Еревана, Москвы, Израйля (диагнозы: «наследственно-семейная подкорково-мозжечковая дегенерация», «спиноцеребеллярная атаксия неуточненной формы»). В неврологическом статусе выявлялись туловищная и конечностная атаксия, нарушения движений глазных яблок, нистагм, хореоатетоз в пальцах рук, тремор головы и конечностей. Были отмечены атрофические изменения мозжечка по данным нейровизуализации, а также повышение уровня  $\alpha$ -фетопротейна и снижение уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови. В результате проведенного биохимического и иного лабораторно-инструментального обследования были исключены следующие заболевания: болезнь Вильсона–Коновалова, кантомотозы, ганглиозидозы, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, аминокислотурии, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар). Регулярно проводилось лечение нейротрофическими и общеукрепляющими препаратами, назначались повторные курсы лечебной физкультуры и массажа; на этом фоне зафиксирована определенная стабилизация моторных функций.

В *общем анамнезе* у сестер – одновременно перенесенная краснуха (соответственно, в 12 и 10 лет), сальмонеллез в раннем детстве, редко – простудные заболевания.

*Семейный анамнез*: родители в кровном родстве не состоят, у других родственников подобных заболеваний не наблюдалось. Младшему брату пациенток 1,5 года (см. рис. 1), мальчик клинически здоров и развивается соответственно возрасту.

*При поступлении*: физическое развитие сестер соответствует возрасту. Кожные покровы чистые, без каких-либо сосудистых «звездочек» либо нарушений пигментации, видимые слизистые оболочки также без особенностей. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

*Неврологический статус старшей сестры*. Глазные щели равные, зрачки округлые, симметричные, фотореакция живая. Сходящееся косоглазие, преимущественно за счет правого глаза, не доводит глазные яблоки до наружных спаек. Отмечаются своеобразные нарушения движений глазных яблок, которые заключаются в значительных трудностях зрительной фиксации объекта: пациентка делает много лишних толчкообразных движений головы при установке взора в нужную точку, одновременно для фиксации объекта включаются попеременно направленные тонические движения глаз; не может произвольно и в быстром темпе по очереди закрывать и открывать глаза. Выявляется горизонтальный и вертикальный нистагм средней амплитуды с ротаторным компонентом, принимающий направление движения взора. Речь дизартричная, скандированная, голос имеет носовой оттенок. Со стороны VII, VIII, XI и XII пар черепных нервов нарушений нет. Движения в руках и ногах в полном объеме, с достаточной силой. Мышечный тонус равномерно снижен, сухожильные и надкостничные рефлексы симметрично снижены на руках, на ногах – арефлексия. Вызываются патологические рефлексы Бабинского и Россолимо. Хореоатетодные гиперкинезы в мимической мускулатуре и дистальных отделах рук, усиливающиеся во время движений; отмечаются также неритмичные осцилляции головы, при движениях голова несколько уклоняется влево. Дизметрия и интенционное дрожание при выполнении координаторных проб в руках и ногах. В пробе Ромберга самостоятельно стоять практически не может из-за неустойчивости туловища. Походка атактическая, ходит с поддержкой или опорой на широко расставленных ногах, отклоняется в стороны. Чувствительность, тазовые функции сохранены. При нейропсихологическом обследовании выявлено легкое снижение интеллектуально-мнестических функций преимущественно динамического характера.

Изменения в *неврологическом статусе младшей сестры* практически аналогичны выявленным у старшей девочки. Степень выраженности этих нарушений несколько меньшая: в частности, у младшей сестры не столь значительны по тяжести глазодвигательная апраксия, осцилляции туловища и головы, пациентка также более уверенно ходит и может простоять без поддержки в течение нескольких секунд в пробе Ромберга.

#### Данные дополнительных методов исследования

Общий анализ крови и мочи, ЭКГ – без особенностей.

В биохимическом анализе крови обращает внимание:

– увеличение уровня  $\alpha$ -фетопротейна в сыворотке крови – у старшей девочки до 23,46 нг/мл и у младшей – до 11,56 нг/мл, при верхней границе нормы 3,2 нг/мл;

– увеличение КФК до 215 ЕД/л при верхней границе нормы 195 ЕД/л.

При *иммунологическом исследовании* выявлено увеличение вдвое уровней иммуноглобулинов классов G, A и M, увеличение средней и мелкой фракции циркулирующих иммунных комплексов.

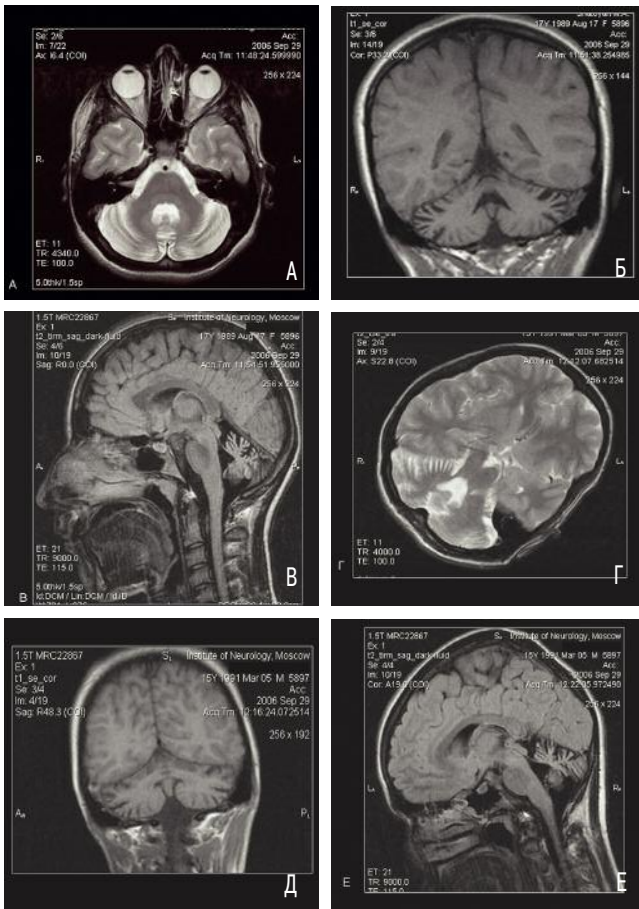


рис. 2: МРТ сестер с атаксией-окуломоторной апраксией  
А–В – старшая сестра М.А.  
Г–Е – младшая сестра С.А. У обеих сестер определяется расширение IV желудочка, базального цистернального пространства, субарахноидального пространства полушарий и червя мозжечка.

**МРТ головного мозга** (изменения идентичны у обеих сестер): в режимах T1, T2, T2d-f в коронарной и аксиальной плоскостях с толщиной срезов 5 мм отмечается умеренное (выраженное) расширение IV желудочка, выраженное расширение базального цистернального пространства. Умеренно расширено субарахноидальное пространство полушарий и червя мозжечка (рис. 2).

**ЭНМГ:** при исследовании нервов нижних конечностей у обеих сестер выявлены признаки сенсо-моторной, преимущественно аксональной невропатии.

**ЭЭГ:** умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с признаками дисфункции стволовых структур (в обоих случаях). Эпиактивности не обнаружено.

**Когнитивные вызванные потенциалы P300:** счет значимых стимулов правильный, хуже выделена когнитивная составляющая ВП. Снижена амплитуда пиков N2, P3; латентность пика P300 в пределах нормы. Изменения ВП могут быть обусловлены нарушением дифференцировки стимулов, а также снижением объема оперативной памяти.

**Слуховые стволовые вызванные потенциалы:** у обеих девочек определяется нарушение функции слуховых структур на медулло-понтинном уровне.

**Зрительные вызванные потенциалы:** у сестер латентности пиков P100 несколько увеличены, амплитуды P100 снижены (больше при стимуляции левого глаза). Нарушение функции зрительных нервов по смешанному типу.

**Соматосенсорные вызванные потенциалы:** у старшей девочки выявлено нарушение функции периферического звена анализатора – срединных нервов с двух сторон, преимущественно аксонального типа. Параметры соматосенсорных вызванных ответов у младшей девочки в пределах нормы.

При *осмотре глазного дна* изменений не выявлено; миопия слабой степени.

**Консультация отоневролога:** у обеих сестер определяется грубая стволовая вестибулярная симптоматика.

**Консультация психолога:** на фоне изменения динамики психической деятельности отмечаются трудности в опτικο-пространственных пробах и счетных операциях.

**Консультация логопеда:** дизартрия смешанного типа (подкорково-мозжечковая).

При *молекулярной диагностике*, основанной на вестерн-блоттинге лимфоцитарного материала с антителами к кандидатным белкам (исследование проведено в генетической лаборатории Отдела генетики человека и молекулярной медицины университета Тель-Авива) была исключена первичная патология белка апраксина, при недостаточной экспрессии сенатаксина. Этот факт, с учетом данных клинической картины и повышенного уровня сывороточного  $\alpha$ -фетопротейна и КФК (см. выше), позволил диагностировать у сестер форму атаксии-окуломоторную апраксию 2-го типа (AOA2, ген *SETX*).

За время пребывания в отделении больным проводилось лечение амантадином (эффективность амантадинов при спиноцереbellарных атаксиях подтверждена в серии контролируемых исследований) [6], актовегином, мексидолом, витаминами группы В, проводился комплекс вестибулярно-мозжечковой гимнастики. На фоне лечения отмечено небольшое повышение двигательной активности, улучшение ходьбы.

Таким образом, нами впервые в России в неизлечимой армянской семье у двух сестер диагностирована новая форма аутосомно-рецессивной атаксии – атаксия с окуломоторной апраксией 2-го типа (AOA2). Диагностика болезни в представленных случаях базируется на:

- характерной клинической картине (сочетание ранних координаторных расстройств со своеобразными нарушениями произвольных движений глазных яблок и хореоатетозом);
- данных МРТ;
- результатах биохимического ( $\alpha$ -фетопротейн) и молекулярного исследования.

Во многих отношениях атаксия-окуломоторная апраксия напоминает по своим проявлениям атаксию-телеангиэктазию (без экстраневральных симптомов последней), будучи при этом совершенно самостоятельной с генетической и

таблица 1: Дифференциальная диагностика атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар), атаксии-окуломоторной апраксии 1-го и 2-го типов (АОА1 и АОА2)

	<b>Атаксия-телеангиэктазия</b>	<b>АОА1</b>	<b>АОА2</b>
Распространенность	1–2 случая на 100 000 населения	? (истинная распространенность остается недооцененной)	? (описаны отдельные семьи)
Тип наследования	аутосомно–рецессивный	аутосомно–рецессивный	аутосомно–рецессивный
Хромосомная локализация гена	11q22–23	9p13.3	9q34
Ген/белок	ATM/ATM	APRX/апраксин	SETX/сенатаксин
Дебют заболевания (возраст)	1–2 года	2–6 лет	10–22 года
Статико–локомоторная атаксия	у всех больных	у всех больных	у всех больных
Динамическая атаксия	с дебюта заболевания	на поздних стадиях	на поздних стадиях
Окуломоторная апраксия	у всех больных	у всех больных	у 50% больных
Хореоатетоз	практически у всех больных	у 50% больных	негрубый у 50% больных
Дистония	часто	часто	у половины больных
Полиневропатия	у некоторых больных	часто	у некоторых больных
Амиотрофии	у отдельных больных	у отдельных больных	у отдельных больных
Телеангиэктазии и другие проявления прогерического синдрома (в том числе онкология)	у всех больных	нехарактерны	нехарактерны
Проявления иммунодефицита	у всех больных	нехарактерны	нехарактерны
Эндокринные расстройства	часто	редко	редко
Скелетные деформации	часто	редко	редко
Интеллект	нередко снижен	сохранен	сохранен
Морфологические изменения	дегенеративно–атрофические изменения мозжечка, нижних олив, черной субстанции, сенсорных проводников спинного мозга	не описана	не описана
МРТ головного мозга	выраженная атрофия полушарий и червя мозжечка	выраженная атрофия полушарий и червя мозжечка	умеренная атрофия полушарий и червя мозжечка
Уровень $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке крови	повышен	не изменен	повышен
Гипоальбуминемия	характерна	характерна	нехарактерна
Снижение уровня иммуноглобулинов	у всех больных	у некоторых больных	нехарактерно
Хромосомные aberrации	у всех больных	нет	нет

патофизиологической точек зрения. Дифференциально-диагностические признаки атаксии-телеангиэктазии и двух форм атаксии-окуломоторной апраксии представлены в таблице.

С учетом имеющихся предварительных данных в отдельных популяциях мира есть основания предполагать, что атаксия-окуломоторная апраксия (и в особенности АОА1) может представлять собой вторую по частоте, после атаксии Фридрейха, форму аутосомно-рецессивных атаксий [4, 7, 14]. В связи с этим при обследовании пациентов с аутосомно-рецессивными или спорадическими атаксиями раннего возраста следует самое пристальное внимание уделять тщательному исследованию глазодвигательных функций – т.е. той части неврологического осмотра, которая приме-

нительно к наследственным атаксиям до последнего времени оставалась недооцененной. Выявление апраксии глазодвигательной мускулатуры у молодого пациента с атаксией дегенеративного генеза должно насторожить врача в отношении возможности рассмотренных форм аутосомно-рецессивной патологии.

В семьях, отягощенных АОА, возможна первичная профилактики болезни на основе пренатальной ДНК-диагностики. Более детальное изучение функций белковых продуктов соответствующих мутантных генов позволит в будущем проводить целенаправленную патогенетическую терапию болезни, связанную, по-видимому, в первую очередь с воздействием на интимные механизмы репарации ДНК и РНК.

## Список литературы

- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка. В кн.: Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. (ред.). Болезни нервной системы. Руководство для врачей (в 2-х т.). М.: Медицина, 2003; т. 2: 173–188.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параличи. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

- Aicardi J., Barbosa C., Andermann E. et al. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. Ann. Neurol. 1988; 24: 497–502.
- Barbot C., Coutinho P., Choro R. et al. Recessive ataxia with ocular apraxia: review of 22 Portuguese patients. Arch. Neurol. 2001; 58: 201–205.
- Bomont P., Watanabe M., Gershoni-Barush R. et al. Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33–34, and with hearing impairment and optic atrophy to 6p21–23. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8: 986–990.
- Botez M.I., Botez-Marquard T., Elie R. et al. Amantadine hydrochloride



ride treatment in olivopontocerebellar atrophy: a long-term follow-up study. *Eur. Neurol.* 1999; 41: 212–215.

7. *Date H., Onodera O., Tanaka H. et al.* Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat. Genet.* 2001; 29: 184–188.

8. *Harding A.E.* Hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.

9. *Koeppen A.H.* Ocular apraxia in recessive ataxia. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 874.

10. *Moreira M.C., Barbot C., Tachi N. et al.* The gene mutated in ataxia-oculomotor apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat. Genet.* 2001; 29: 189–193.

11. *Moreira M.C., Klur S., Watanabe M. et al.* Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat. Genet.* 2004; 36: 225–227.

12. *Nemeth A.E., Bochukova E., Dunna E. et al.* Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1320–1326.

13. *Polo J., Calleja J., Combarros O. et al.* Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114: 855–866.

14. *Shimazaki H., Takiyama Y., Sakoe K. et al.* Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology* 2002; 59: 590–595.

## Familial case of ataxia with oculomotor apraxia: first observation in Russian population

S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin, E.D. Markova, N.A. Glotova, P.A. Fedin, I.A. Ivanova-Smolenskaya

*Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

**Key words:** ataxia with oculomotor apraxia, molecular diagnosis, senataxin.

Hereditary ataxias represent a clinically and genetically heterogeneous group of disorders, modern classification of which is based on identification of a primary genetic and/or biochemical defect in examined patients and their family members. Recently, autosomal recessive ataxia with oculomotor apraxia was described; it is characterized by combination of coordination problems with specific abnormalities of voluntary eye movements and, probably, by high prevalence if a majority of popula-

tions. We presented the first description of this phenotype in Russia observed in two sibs (sisters). Biochemical screening (increased serum level of alpha-fetoprotein) and molecular analysis enabled to diagnose in this family ataxia-oculomotor apraxia, type 2 (AOA2) – the disorder caused by pathology of senataxin protein and mutations of the respective gene *SETX* on chromosome 9q34.