

## Freidreich Ataksisi ve Spinocerebellar Ataksi Tip 1, 2, 3 ve 6'nın Genotipik ve Fenotipik Özellikleri

### Determination of Genotypic and Phenotypic Characteristics of Friedreich's Ataxia and Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia Types 1, 2, 3, and 6

Pınar Bengi BOZ<sup>1</sup>, Filiz KOÇ<sup>2</sup>, Sabriye KOCATÜRK SEL<sup>3</sup>, Ali İrfan GÜZEL<sup>4</sup>, Halil KASAP<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>4</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada klinik, elektrofizyolojik bulgular ışığında herediter ataksi olarak değerlendirilen olguların moleküler genetik incelemeleri de dikkate alınarak Freidreich Ataksisi (FA) ve otozomal dominant Spino Serebellar Ataksi (SCA) 1, 2, 3 ve 6 açısından genotipik ve fenotipik yönlerden irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya Nöroloji kliniğine başvuran, klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulgular eşliğinde herediter serebellar ataksi olarak tanımlanan 129 indeks olgu yanı sıra aile taraması sonucu 15 kardeş hasta (toplam 144 olgu) alınmış ve genetik analizleri yapılmıştır. Olguların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene, pedigrü analizi, elektronörografi, uyarılmış potansiyel çalışmaları, serebral-spinal manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ekokardiyografik incelemeleri yapılmıştır. Hastalardan kan örneği alınarak Freidreich ataksisi yanı sıra SCA 1, 2, 3 ve 6 açısından moleküler genetik çalışmalar yapılmış, verilerin istatistiksel analizinde SPSS

(Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) 17,0 paket programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Olguların %50'ye yakını Freidreich ataksisi olarak tanınırken iki olgu SCA 1, iki olgu ise SCA 6 olarak tanınmıştır.

**Sonuç:** Serimizde herediter zeminde gelişen serebellar ataksili olguların %47,2'sini FA'lı hastalar oluşturmuş olup otozomal dominant kalıtılan spinocerebellar ataksilerden SCA 1 ve SCA6 birer ailede saptanmıştır. Bu veriler herediter zeminde geliştiğini düşündüğümüz serebellar ataksili bir hasta ile karşı karşıya kaldığımızda olgunun öncelikli olarak FA yönünden değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Herediter, ataksi, otozomal resesif, Freidreich, spinocerebellar

#### ABSTRACT

**Introduction:** This study aimed to analyze the genotypic characteristics of Friedreich's ataxia (FA) and autosomal dominant ataxias [such as spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6] using molecular and biological methods in hereditary cerebellar ataxia considering both clinical and electrophysiological findings.

**Methods:** The study included 129 indexed cases, who applied to the neurology department and were diagnosed with hereditary cerebellar ataxia through clinical, laboratory, and electrophysiological findings, and 15 sibling patients who were diagnosed through family scanning (144 cases in total); their genetic analyses were also performed. Detailed physical and neurological examinations, pedigree analyses, electroneurography, evoked potentials, cerebral-spinal magnetic resonance imaging, and echocardiographic analyses were performed for all cases. Blood samples were collected from patients, and the genotypic

characteristics of autosomal dominant SCA types 1, 2, 3, and 6 were investigated. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) 17.0.

**Results:** Almost 50% of patients were defined as FA. Moreover, two SCA1 cases and one SCA6 case were detected.

**Conclusion:** In our study, 47.2% of patients with FA had developed hereditary cerebellar ataxia. Ground and autosomal dominant-linked SCA1 and SCA6 were each detected in one family. These data suggest that patients with cerebellar ataxia of hereditary origin should be primarily examined for FA.

**Keywords:** Hereditary, Friedreich's ataxia, autosomal recessive ataxia, spinocerebellar ataxia

#### GİRİŞ

Ataksi, serebellum ve bağlantılarından, omurilik tutulumundan veya periferik duyuşal kayıplardan kaynaklanan denge ve koordinasyon kaybı olarak tanımlanır. Ataksiler konjenital, herediter, non-herediter ve semptomatik olarak sınıflanabilir (1). Herediter ataksiler, mendelian kalıtıma göre otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak kalıtılabilir (2).

Otozomal dominant olarak kalıtılan Spinocerebellar ataksiler (SCA), genetik ve klinik olarak heterojen yapıya sahip bir nörodejeneratif hastalık grubu olup belli coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda SCA prevalansı 100.000'de 3 olarak belirlenmiştir (3,4). SCA alt tiplerinin klinik bulguları birbirleri ile büyük oranda örtüştüğü ve her bir SCA alt tipi içinde dahi değişik klinik tablolar gözlenebildiği için sadece klinik özelliklere dayanılarak SCA tanısına varmak zordur (3). Bu nedenle SCA'ların genetik etyolojilerinin belirlenmesi, bu hastalık grubunun tanımlanması ve sınıflandırılması açısından önemlidir (2). Bu güne kadar İnsan Genom Adlandırma Komitesi SCA 1'den SCA37'ye kadar 31 kromozomal lokus ve



**Yazışma Adresi/Correspondence Address:** Pınar Bengi Boz, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye E-posta: pbengibo@hotmai.com

**Geliş Tarihi/Received:** 09.08.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.04.2015

©Copyright 2016 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropskiyatriarsivi.com

©Telif Hakkı 2016 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

gen tanımlamıştır (5,6,7,8,9,10). SCA'lar arasında dünyada en yaygın görülen tipler SCA 1, 2, 3, 6 ve 7'dir (11,12). En sık görülen bu alt tiplerde CAG (sitozin-adenin-guanin) trinükleotid tekrarları görülmektedir. İlgili genlerin kodlayan bölgelerindeki CAG trinükleotid tekrarlarının artması sonucu hücre içinde poliglutamin ürünleri birikmekte bu da nöronların hasarlanmasına sebep olmaktadır. Poliglutamin artışı içeren bu dejenere nöronlar en sık serebellum, beyin sapı ve medulla spinaliste bulunmuştur (13).

Otozomal resesif (OR) kalıtılan ataksilerde birçok ailede yalnızca aile fertlerinden biri hasta olup tipik olarak ebeveynler heterozigot oldukları için semptom göstermezler (14). Her bir çocukta hastalık gelişme riski %25'tir (1). En sık görülen OR geçişli ataksi tipi olan Freidreich's ataksisine (FA) ise 9q21.1 pozisyonundaki FRDA geninin birinci intronundaki GAA (guanin-adenin-adenin) üçlü nükleotid tekrarlarının sebep olmaktadır (15). Yirmibeş yaşından önce başlayan ataksilerin %75'ini oluşturur (16,17,18,19). GAA tekrar artışı Frataksin proteininin sentezinde bozukluğa yol açarak mitokondriyal solunum aktivitesini düşürmekte bu da hücre içinde serbest radikal birikmesine yol açmaktadır (1,14). Freidreich's ataksisi prevalansı 1/20.000-1/25.000 arasında değişmektedir (20). GAA tekrarları ile hastalığın başlangıç yaşı ters orantılıdır (21,22).

Bu çalışmada öykü, nörolojik muayene bulguları, elektrofizyolojik çalışmalar ışığında herediter ataksi olarak tanınan olgular Freidreich ataksisi ve Spino-serebellar Ataksi Tip 1, 2, 3 ve 6 açısından irdelenmiştir.

## YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı akabinde klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulgular eşliğinde herediter serebellar ataksi olarak tanınan 129 indeks ve aile taraması sonucu 15 hasta kardeş toplam 144 olgu alınmıştır. Tüm olgularda ayrıntılı anamnez, pedigr analizi, fizik ve nörolojik muayene akabinde yapılan sinir ileti çalışmaları Medelec Synergy elektromyografi cihazı kullanılarak yapılmıştır. Görsel (VEP), duyu-sal (SEP) ve beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP) çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca serebral – spinal MRG ve EKO kardiyografik incelemeler yapılmıştır. EKO kardiyografide sol ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm hesaplaması, ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçülmüştür.

Hastalardan periferik kan örneği alınarak Miller ve ark. (23) geliştirdiği salting out (tuzla çöktürme) yöntemi modifiye edilerek DNA izolasyonu yapılmıştır. Olgular Friedreich's ataksisi için Frataksin, SCA Tip 1, 2, 3, 6 için ise sırasıyla Ataksin1, Ataksin2, Ataksin3, voltaj bağımlı kalsiyum kanal P/Q tipi alfa 1a subüniti (CACNA1A) gen mutasyonlarının varlığı açısından incelenmiştir. Yaş ve cins uyumlu 42 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) 17,0 paket programı, kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare test istatistiği kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Anamnez, pedigr verileri ışığında 83 olguda hastalık OR, 61 olguda ise OD kalıtım paterni göstermiştir. Hastalığın OR kalıtım paterni gösterdiği olgulardan 68'inde moleküler çalışma sonucu frataksin proteinini kodlayan gende GAA tekrarları saptandı. Hastalığın OD kalıtım paterni gösterdiği olgulardan ikisinde Ataksin1, ikisinde ise CACNA1A gen mutasyonu pozitif bulundu.

Freidreich Ataksisi tanısına varılan 68 olgunun 37'sini (%54,4) kadın, 31'ini (%45,5) erkek hastalar oluşturdu. Erkeklerin yaş ortalaması 20,1±8,1 yaş, kadınların 19,06±6,5 yaş olup olguların genel yaş ortalaması 19,8±7,2 (2-34) yaş idi. FA grubunda, hastalar arasında yaş ve cinsiyet göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,761 ve 0,299). FA grubunda ortalama GAA triplet artışı 677,7 olarak belirlendi. Kadın olguların %54,4'ü, erkek olguların ise %45,5'i homozigot olarak değerlendirildi.

Tüm gruplarda ilk yakınmanın dengesizlik olduğu belirlendi. Nörolojik muayenede olguların tamamında serebellar sendrom bulguları mevcuttu. Medical Research Council (MRC) skalasına göre yapılan manuel motor güç muayenesinde FA'lı olguların %52,9'unda alt ekstremitte distallerinde belirgin güçsüzlük saptanırken SCA1 ve SCA6 olarak tanınan olgularda güçsüzlük saptanmadı.

Mental retardasyon ve optik atrofi mevcudiyeti FA'lı olguları SCA1 ve SCA6'dan ayırt ettiren diğer nörolojik muayene özellikleri idi ve bu bulgular sırasıyla FA'lı olguların %14,7 ve %16,1'inde saptandı.

Skeletel deformiteler her üç grupta olmasına karşın FA'lı olgularda pes kavus, çekiç parmak, skolyoz, kubbe damak gibi birden fazla çeşitlilikte olması dikkat çekici bulgulardan biriydi.

Uyarılmış potansiyel çalışmalarında latans ve/veya amplitüdü baz alınarak yapılan değerlendirmede FA'lı hastaların 37'sinde SEP, 12'sinde VEP, 6'sında ise BAEP kayıtlama örneklerinde anormal kayıtlama örnekleri elde edilirken diğer iki grupta normal elektrofizyolojik bulgular saptandı.

Serebral MRG incelemede serebellar atrofi saptanması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. Spinal MRG'de FA'lı olgularda kord atrofsisi görülürken diğer iki grupta kord atrofsisi saptanmadı.

Ekokardiyografide FA'lı olguların 4'ünde anormal bulgular saptandı. Bu dört olgudan ikisinde mitral valv prolapsusu, birinde 2° mitral yetmezlik, bir olguda ise diastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Ayrıca kardiyak doppler incelemede septum ve posterior duvar kalınlığı, sol atrium, sol ventrikül, end-sistolik ve end diastolik volümler, ejeksiyon fraksiyon parametreleri çalışılmıştır. FA'lı olgularda septum kalın olarak bulunurken diğer parametreler açısından her üç grup arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Her üç grupta da oral glikoz tolerans testleri, biyokimya paneli ve hormon profilleri normal bulunmuştur.

Tablo 1'de her üç gruba ait klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmalı olarak özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Herediter ataksiler, OR, OD ve X'e bağlı olarak kalıtılabilen yavaş ilerleyen hastalıklardır. Herediter ataksilerde kesin tanı moleküler çalışmalara dayanır. Anamnez, klinik muayene, laboratuvar ve nörogörüntüleme çalışmaları tanıya yardımcıdır.

Çalışmamızda genetik zeminde geliştiği düşünülen ataksili olgularda moleküler çalışmalardan elde edilecek veriler doğrultusunda FA, SCA1, 2, 3 ve 6 sıklığına bakılarak, bu formların hem sıklığı hem de fenotipik özellikleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Freidreich ataksisi ilk olarak 1863 yılında Alman doktor Nicholaus Freidreich tarafından tanımlanmış olup OR kalıtılan ataksilerin en sık görülen formudur. Çok geniş serilerde, herediter ataksilerin en az %50'sini FA'ların

**Tablo 1.** FA, SCA 1 ve SCA 6'lı hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	<b>FA (n=68)</b>	<b>SCA1 (n=2)</b>	<b>SCA6 (n=2)</b>
Başlangıç yaşı	11,9±4,1	38	10
İlk yakınma	Dengesizlik	Dengesizlik	Dengesizlik
Mental retardasyon	10 (14,7)*	-	-
Bakış parezi	-	1 (50)*	-
Nistagmus	68 (100)*	1 (50)*	1 (50)
Optik atrofi	11 (16,1)*	-	-
Güçsüzlük	36 (52,9)*	-	-
Piramidal (spastisite)	27 (39,7)*	1 (50)*	-
<b>DTR</b>			
Arefleksi	43 (63,23)*	2 (100)*	2 (100)
Hiporefleksi	25 (36,77)*		
Patolojik refleks	68 (100)*	1 (50)*	2 (100)
Derin duyu etkilenmesi	68 (100)*	2 (100)*	2 (100)
Ekstrapiramidal	-	-	1 (50) (distoni, tortikollis)
Polinöropati	62 (91,1)*	2 (100)*	-
İskelet deformitesi (pes kavus, çekiç parmak, kifoskolyoz)	68 (100)*	1 (50)*	2 (100)
Serebral atrofi	-	-	-
Serebellar atrofi	23 (33,8)*	-	2 (100)
Spinal atrofi	8 (11,7)*	-	-
Kardiyak bulgular	4 (5,88)*	-	-
VEP etkilenmesi	12 (17,6)*	N	N
SEP etkilenmesi	37 (54,4)*	N	N
BAEP etkilenmesi	6 (8,8)*	N	N
Diyabetes Mellitus	-	-	-
DTR: derin tendon reflekslerini; FA: Freidrich Ataksisi'ni; SCA1: Spinoserebellar Ataksi Tip 1'i; SCA6: Spinoserebellar Ataksi Tip 6'yı; VEP: vizüel evok potansiyeli; SEP: somatosensöriyel evok potansiyeli; BAEP: beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeli; N: normal. *% ve n (hasta sayısını) ifade etmektedir.			

oluşturduğu belirlenmiştir. Bizim serimizin de %47,2'sini FA'lı olgular oluşturmuştur. Hastalık 9. kromozomun q13-q21.1. bölgesinde bulunan FRDA (X25) gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (24). Olguların %96'sında X25 geninin 1. intronunda lokalize GAA trinükleotid tekrar dizisindeki artışa bağlı olarak, mitokondride demir miktarını kontrol eden Frataksin protein miktarında azalma ortaya çıkmaktadır (24). Triplet artışı ne kadar fazla ise hastalık o kadar erken yaşta başlar ve klinik tablo bir o kadar ağırdır. Patolojik tekrar sayısı 66-1700 arasında değişir. Olgularımızın GAA triplet sayısı ortalama 677,7 (100-1300) bulunmakla birlikte trinükleotid tekrar sayısı ile hastalık başlangıç yaşı ve hastalığın şiddeti arasında korelasyon bulunmamıştır (p=0,278).

Hastalığın insidansı 1/30.000-50.000, taşıyıcı frekansı 1/60-110'dur (25,26). Klinik bulgular genellikle 5-15 yaşlarında başlar ve 20 yaşından önce başlaması hastalığın önemli özelliklerinden biridir (27). Serimizde hastalık başlangıç yaşı 12,03±3,9 yaş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Freidrich's Ataksisi'nde klinik bulgular progresif ekstremitte ve yürüme ataksisi ile prezente olur. Nörolojik muayenede serebellar bulgular yanı

sıra güçsüzlük, derin duyu bozukluğu, Babinski pozitifliği ve erken dönemde alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri (DTR) yitilmiş hastalığın belli başlı özelliklerindedir. Fizik muayenede iskelet deformiteleri saptanır. Olgularımızda bulgular dengesizlik ve sık düşme yakınmaları ile başlamış olup %52,9 güçsüzlük (%38,2'inde paraparezi, %14,7 quadriparezi) saptanmıştır. Olguların tamamında derin tendon refleksleri yitilmiş ve/veya hipoaktif olarak değerlendirilmiştir. Hemen hepsinde Babinski pozitifliği ve/veya ilgisizliği yanı sıra derin duyu (vibrasyon duyusu ağırlıklı) etkilenmesi saptanmıştır.

Freidrich's Ataksisi'nde sensörinöral işitme kaybı (%8-13), optik atrofi, ciddi görsel etkilenme görülebilir (17). Olgularımızda sensorinöral işitme kaybı saptanmaz iken %16,1'inde optik atrofi görülmüştür.

Kardiyak bulgular (mitral valv prolapsusu, hipertrofik kardiyomyopati, sistolik üfürüm, anjina, aritmi, kojestif kalp yetmezliği, konsantrik ventriküler hipertrofi, palpasyon, hipokinetik dilate sol ventrikül, müküller subaortik stenoz) FA'da yukarıdaki bulgulara eşlik edebilen diğer özelliklerdir. Kardiyak semptomları olmayan FA'lı olgularda yapılan EKO kardiyografik incelemelerde, intraventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlığında artma, sol atriumda dilatasyon tespit edilmiştir (28,29). Yapılan çalışmalarda GAA tekrarı ile sol ventrikül hipertrofisi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30). Serimizde 4 olguda sıklık sırasına göre mitral valv prolapsusu, 2<sup>o</sup> mitral yetmezlik ve diastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterize EKO kardiyografik bulgular saptanmıştır. Ayrıca doku doppler incelemede septum kalınlığının FA lehine arttığı belirlenmiştir (p<0,05).

İskelet deformiteleri (çekiç parmak, kifoskolyoz, kubbe damak, pes kavus, pes planus ve ekinovarus) oldukça siktir. Millbrandt ve ark. (31) 77 hastalık bir seride %63 oranında skolyoz, %24,5 oranında hiperkifoz saptamışlardır. Çalışmalar ayak deformitesi görülme sıklığının %55-90 arasında olduğunu göstermektedir (32,33,34,35). Hastalarımızın tamamında pes kavus, kifoskolyoz, kubbe damak gibi deformitelerin bir veya bir kaçından oluşan iskelet deformitelerinin olduğu dikkati çekmiştir.

Nöropati ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilen yakınmalar FA'da sıkça görülmektedir. Elektrofizyolojik incelemelerde duysal sinir aksiyon potansiyellerinde küçülme saptanır veya duysal aksiyon potansiyelleri elde edilemez. Olgularımızın %91,1'inde duysal ağırlıklı mikst tip polinöropati bulguları saptanmıştır. Ayrıca olgularda santral iletim zamanı ölçülmemiş olmakla beraber periferik ya da santral etkilenmeden ötürü hastalarımızın %54,4'ünde SEP, %17,6'sında VEP, %8,8'inde ise BAEP anormallikleri kaydedilmiştir.

Vedolin ve ark. (36) FA'lı hastaların MRG'lerinde serebellar atrofi; beyin sapı, serebellum ve T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal değişiklikleri saptamışlardır. Ayrıca Akhlaghi ve ark. (37) superior serebellar pedikül atrofinin hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve klinik bulguların ağırlığıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Nörogörüntüleme FA'lı olgularımızın %33,8'ünde serebellar atrofi, %11,7'sinde ise spinal atrofi saptanırken SCA 6'lı olguların ikisinde de serebellar atrofi saptanırken spinal atrofi gözlenmemiştir.

Mental retardasyon FA'lı olgularda ender olarak rapor edilmesine karşın olgularımızın %14,7'sinde mental retardasyon saptanmıştır (38). Bu oranın ortaya çıkmasında bizim serimizde sık görülen akraba evliliğinin (%35,2) de katkısı olabilir. Ayrıca iki (%2,9) hastamızda parsiyel tipte epileptik nöbetler gözlenmiştir. Bu bulgular mitokondriyal sitopatiler içerisinde değerlendirilen FA'nın bu yönünü doğrular niteliktedir.

Yukarıda anlatılan FA yanı sıra laboratuvar gün koşulları dikkate alınarak çalıştığımız SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6'ya baktığımızda yapılan çalışmalarda

istisnai örnekleri olmakla birlikte dünyada en sık görülen SCA tipinin SCA3 olduğu belirlenmiştir (39,40,41).

Otozomal resesif kalıtılan 68 FA'lı olgu dışında kalan ve OD olarak kalıtıldığını düşündüğümüz 61 olgudan ikisinde ataksin I (ATXN 1) (SCA1) gen, ikisinde ise CACNA1A (SCA6) gen mutasyonu saptanmıştır.

Spinocerebellar ataksi I, ATXN 1 geni tarafından kodlanan ekspansiyona uğramış bir CAG trinükleotid tekrarı içeren ataksin-I protein eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar (42,43,44). Klinik bulgular 4-74 yaş gibi değişik dekadlarda (genellikle 4. dekad) ortaya çıkar. Nörolojik muayenede serebellar sendrom bulguları, okülomotor apraksi, sakkadlarda yavaşlama, vestibülooküler refleks azalması ve optokinetik nistagmusta azalma görülür. Sinir ileti çalışmasında bulgular duyuşal veya duyuşal-motor aksonal nöropati ile karakterizedir. Serebral MRG'de pontin ve serebellar atrofi saptanır. Serimizde SCA1 olarak değerlendirdiğimiz ailede klinik bulgular 40 yaş civarında dengesizlik ve konuşma bozukluğu ile başlamış olup nörolojik muayenelerinde serebellar bulgular, sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, vibrasyon duyusunda bozulma saptanmıştır.

Spinocerebellar ataksi 6, 19p13 kromozomu üzerindeki voltaj bağımlı kalsiyum kanal P/Q tipi, alfa 1a subüniti (CACNA1A;CaV2.1) ile ilişkilidir. CAG trinükleotid tekrarı 4 ile 18-20 arası normal, 20-33 arası ODSCA-6 olarak tanımlanır. Dünya genelinde SCA'lar arasında görülme sıklığı %13-15'tir. Almanya, Tayvan, Avustralya, Amerika ve Japonya'da siktir. Klinik bulgular progresif serebellar bulgular ile karakterize olup genellikle 19-71 (43-52) yaşları arasında başlar (45,46,47,48). Bu bulgulara vibrasyon ve proprioseptif duyu kaybı yanı sıra nistagmus (aşağı vuran nistagmus), baş hareketleri ile ortaya çıkan denge bozukluğu, disfaji, bradikinezi, parkinsonizm, distoni gibi ekstrapiramidal bulgular eşlik edebilir, tüm yönlere göz hareketleri kısıtlı olabilir (45,46,47,48).

Serimizde SCA 6 olarak tanıdığımız 17 yaşındaki erkek index olgunun nörolojik muayenesinde serebellar bulgular, optik atrofi, nistagmus, derin duyu bozukluğu ve kortikospinal traktus etkilenmesi lehine bulgular yanı sıra distoni ve tortikollis gibi ekstrapiramidal bulgular saptanmıştır.

Sonuç olarak, herediter ataksilerin kesin tanısı moleküler genetik çalışmalar ile konulur. Nörolojik muayene bulguları, elektrofizyolojik ve nörogörüntülemeyi içeren laboratuvar verileri taniya ve ataksilerin sınıflandırılmasına yardımcıdır. Klinisyene düşen görev elverdiği ölçüde doğru tiplendirme yaparak moleküler analiz çalışmalarında harcanan zaman ve maliyeti en aza indirmektir.

Ailelerden her zaman doğru bilgiler elde etmek ve sağlıklı pedigr çizmek mümkün olmayabilir. Günlük pratiğimizde de gördüğümüz gibi hasta veya hasta yakınları diğer kuşak(lar)daki heredodejeneratif zeminde gelişen nörolojik bulgulara sahip bireylerin bulgularını kendi hastalıkları ile ilişkilendirme veya yadsımaya çalışabilir. Ülkemizde akraba evliliklerinin sıklığını da göz önüne alarak ataksili bir olguyu değerlendirirken FA fenotipi ve eşlikçi bulgularını ayrıntılı olarak değerlendirmemiz eğer eşlikçi bulgular ile FA tanısı dışlanabiliyorsa otozomal dominant kalıtılan SCA ve diğer ataksi nedenlerini düşünmemiz gerekir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Projemize destek veren Çukurova Üniversitesi Bireysel Araştırma Projeleri Birimine (Proje no: TF2006BAP13) teşekkür ederiz.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors have taken support of Çukurova University, Individual Research Projects Units (Project No. TF2006BAP13) in this paper.

## KAYNAKLAR

1. Klockgether T. Ataxias. In Goetz C, Textbook of Clinical Neurology, 3rd Edition, New York: Saunders; 2007; Chapter 35,765-780. [CrossRef]
2. Smeets CJ, Verbeek DS. Cerebellar ataxia and functional genomics: Identifying the routes to cerebellar neurodegeneration. Biochim Biophys Acta 2014; 1842:2030-2038. [CrossRef]
3. Saner N, Başak AN. Heterojen bir hastalık grubu: Spinocerebellar ataksiler, genetik yapıları ve moleküler tanıları. Türk Nöroloji Dergisi 2006; 12:185-194.
4. Bird TD. Hereditary Ataxia overview. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138> Erişim tarihi: 12.09.2014.
5. Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxia. Mov Disord 2011; 14:1134-1141. [CrossRef]
6. Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, San Nicolas H, Roig C, Corral J, Campos B, de Jorge L, Morcillo-Suarez C, Navarro A, Forlani S, Durr A, Kulisevsky J, Brice A, Sánchez I, Volpini V, Matilla-Due-as A. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. JAMA Neurol 2013; 70:764-771. [CrossRef]
7. Wang JL, Yang X, Xia K, Hu ZM, Weng L, Jin X, Jiang H, Zhang P, Shen L, Guo JF, Li N, Li YR, Lei LF, Zhou J, Du J, Zhou YF, Pan Q, Wang J, Wang J, Li RQ, Tang BS. GM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. Brain 2010; 133:3510-3518. [CrossRef]
8. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Liu W, Okuda H, Koizumi A. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOPS6 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. Am J Hum Genet 2011; 89:121-130. [CrossRef]
9. Jiang H, Zhu HP, Gomez CM. SCA32: an autosomal dominant cerebellar ataxia with azoospermia maps to chromosome 7q32-q33. Mov Disord 2010; 25:129.
10. Boonkongchuen P, Pongpakdee S, Jindahra P, Papsing C, Peerapatmongkol P, Wetchaphanphesat S, Paiboonpol S, Dejthepavorn C, Tanprawate S, Nudsasarn A, Jariengprasert C, Muntham D, Ingsathit A, Pulkes T. Clinical analysis of adult-onset spinocerebellar ataxias in Thailand. BMC Neurol 2014; 14:75. [CrossRef]
11. Whaley NR, Fujioka S, Wszolek ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. Orphanet J Rare Dis 2011; 6:33. [CrossRef]
12. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). Cerebellum 2005; 4:2-6. [CrossRef]
13. Fan HC, Ho LI, Chi CS, Chen SJ, Peng GS, Chan TM, Lin SZ, Harn HJ. Polyglutamine (PolyQ) diseases: genetics to treatments. Cell Transplant 2014; 23:441-458. [CrossRef]
14. Bradley WG, Daraff RB, Fenichel GM, Jankoviz J. (Eds). Neurology in Clinical Practice. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2008; 76: 2123-2145.
15. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Ca-izares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 1996; 271: 1423-1427. [CrossRef]
16. Christodoulou K, Deymeer F, Serdaroglu P, Ozdemir C, Poda M, Georgiou DM, Ioannou P, Tsingis M, Zamba E, Middleton LT. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. Neurogenetics 2001; 3:127-132. [CrossRef]
17. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. J Med Genet 2000; 37:1-8. [CrossRef]
18. Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. Pediatr Neurol 2003; 28:335-341. [CrossRef]
19. Gucev Z, Tasic V, Jancevska A, Jordanova NP, Koceva S, Kuturec M, Sabolic V. Friedreich's ataxia (FA) associated with diabetes mellitus type I and hypertrophic cardiomyopathy: analysis of a FA family. Med Arh 2009; 63:110-111.
20. Filla A, De Michele G, Marconi R, Bucci L, Carillo C, Castellano AE, Iorio L, Kniahynicki C, Rossi F, Campanella G. Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. J Neurol 1992; 239:351-353. [CrossRef]
21. Salehi MH, Houshmand M, Aryani O, Kamalidehghan B, Khalili E. Molecular and clinical investigation of Iranian patients with Friedreich ataxia. Iran Biomed J 2014; 18:28-33.

22. Yılmaz MB, Koç AF, Kasap H, Güzel AI, Sarica Y, Süleymanova D. GAA repeat polymorphism in Turkish Friedreich's ataxia patients. *Int J Neurosci* 2006; 116:565-574. [\[CrossRef\]](#)
23. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16:1215. [\[CrossRef\]](#)
24. Fujita R, Agid Y, Trouillas P, Seck A, Tommasi-Davenas C, Driesel AJ, Olek K, Grzeschik KH, Nakamura Y, Mandel JL, Hanauer A. Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. *Genomics* 1989; 4:110-111. [\[CrossRef\]](#)
25. Koç F, Sarica Y, Süleymanova Karahan D, Yılmaz B, Kasap H, Demirhan O. Friedreich Ataxia: Clinical and Cytogenetic Findings. *Journal of Neurological Sciences* 2004; 21:143.
26. Koenig M, Mandel JL. Deciphering the cause of Friedreich ataxia. *Current Opinion in Neurobiology* 1998; 7:689-694. [\[CrossRef\]](#)
27. Harding AE, Zilkha KJ. 'Pseudo-dominant' inheritance in Friedreich's ataxia. *J Med Genet* 1981; 18:285-287. [\[CrossRef\]](#)
28. Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child* 1984; 59:217-221. [\[CrossRef\]](#)
29. Koç, F, Akpınar O, Yerdelen D, Demir M, Sarica Y, Kanadaş M. The evaluation of left ventricle systolic and diastolic functions in patients with Friedreich Ataxia: A pulse tissue doppler study. *Int Heart J* 2005; 46:443-452. [\[CrossRef\]](#)
30. Isnard R, Kalotka H, Dürr A, Cossée M, Schmitt M, Pousset F, Thomas D, Brice A, Koenig M, Komajda M. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997; 95:2247-2249. [\[CrossRef\]](#)
31. Milbrandt TA, Kunes JR, Karol LA. Friedreich's ataxia and scoliosis : the experience at two institutions. *J. Pediatr.Orthop* 2008; 28:234-238. [\[CrossRef\]](#)
32. Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335:1169-1175. [\[CrossRef\]](#)
33. Harding AE. Friedreich's ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104:589-620. [\[CrossRef\]](#)
34. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, Bouchard JP. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3:279-286.
35. McCabe DJ, Ryan F, Moore DP, McQuaid S, King MD, Kelly A, Daly K, Barton DE, Murphy RP. Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical Friedreich's ataxia. *J Neurol* 2000; 247:346-355. [\[CrossRef\]](#)
36. Vedolin L, Gonzalez G, Souza CF, Lourenço C, Barkovich AJ. Inherited cerebellar ataxia in childhood: a pattern-recognition approach using brain MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:925-934. [\[CrossRef\]](#)
37. Akhlaghi H, Corben L, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J, Storey E, Delatycki MB, Egan GF. Superior cerebellar peduncle atrophy in Friedreich's ataxia correlates with disease symptoms. *Cerebellum* 2011; 10:81-87. [\[CrossRef\]](#)
38. Kimura S, Saito Y, Kaneko K, Nezu A. A case of Friedreich's ataxia having no abnormal gene. *No To Hattatsu* 2002; 34:343-346.
39. Wang J, Xu Q, Lei L, Shen L, Jiang H, Li X, Zhou Y, Yi J, Zhou J, Yan X, Pan Q, Xia K, Tang B. Studies on the CAG /CTG repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese Han. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2009; 26:620-625.
40. Jin DK, Oh MR, Song SM, Koh SW, Lee M, Kim GM, Lee WY, Chung CS, Lee KH, Im JH, Lee MJ, Kim JW, Lee MS. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia. *J Neurol* 1999; 246:207-210. [\[CrossRef\]](#)
41. Kraft S, Furtado S, Ranaway R, Parboosingh J, Bleoo S, McElligott K, Bridge P, Spacey S, Das S, Suchowersky O. Adult onset spinocerebellar ataxia in Canadian movement disorders clinic . *Can J Neurol Sci* 2005; 32:450-458. [\[CrossRef\]](#)
42. Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Servadio A, Beaudet AL, McColl AE, Duwick LA, Ranum LP, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4:221-226. [\[CrossRef\]](#)
43. Orr HT, Zoghbi HY. SCA1 molecular genetics: a history of a 13 year collaboration against glutamines. *Hum Mol Genet* 2001; 10:2307-2311. [\[CrossRef\]](#)
44. Subramony SH, Ashizawa Tetsuo. Spinocerebellar Ataxia Type 1.
45. Schöls L, Szymanski S, Peter S, Przuntek H, Epplen JT, Hardt C, Riess O. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; 107:132-137. [\[CrossRef\]](#)
46. Schöls L, Krüger R, Amoiridis G, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:67-73. [\[CrossRef\]](#)
47. Sinke RJ, Ippel EF, Diepstraten CM, Beemer FA, Wokke JH, van Hilten BJ, Knoers NV, van Amstel HK, Kremer HP. Clinical and molecular correlations in spinocerebellar ataxia type 6: a study of 24 Dutch families. *Arch Neurol* 2001; 58:1839-1844. [\[CrossRef\]](#)
48. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truitt CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997; 42:933-950. [\[CrossRef\]](#)