

Genetické príčiny parkinsonizmu s dôrazom na spinocerebelárne ataxie a ochorenia s geneticky viazanými dystonickými syndrómami s akronymom „DYT“

MUDr. Matej Škorvánek¹, doc. MUDr. Peter Valkovič, PhD.^{2,3}

¹Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP, Košice

²2. neurologická klinika, LF UK, Bratislava

³Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV, Bratislava

V priebehu posledných rokov bolo identifikovaných viacero genetických príčin parkinsonizmu. Monogénové ochorenia s klinickým obrazom klasického parkinsonizmu alebo s obrazom atypického parkinsonizmu možno rozdeliť do troch skupín: 1) monogénové ochorenia spôsobené mutáciami v génoch označených ako „PARK“; 2) mutácie v „non-PARK“ génoch, pri ktorých je klasický parkinsonizmus bežnou súčasťou klinického nálezu alebo môže byť dokonca izolovaným prejavom – napr. ochorenia s geneticky viazanými dystonickými syndrómami a spinocerebellárnymi ataxiami s akronymom „DYT“ a „SCA“; 3) iné genetické ochorenia zo skupiny „non-PARK“, ktoré sa môžu prezentovať určitými parkinsonskými rysmi, avšak typicky sú charakterizované inými prejavmi – napr. Huntingtonova choroba, neurodegenerácia asociovaná s pantotenát-kinázou (PKAN), choreoakantocytóza a i. V tomto článku sa budeme venovať predovšetkým ochoreniam zo skupiny „SCA“ a „DYT“, pri ktorých môže byť klasický parkinsonizmus izolovaným klinickým prejavom.

Kľúčové slová: parkinsonizmus, genetický, SCA, DYT.

Genetic causes of parkinsonism with focus on spinocerebellar ataxias

Multiple monogenetic forms of parkinsonism were identified during recent years. Monogenic disorders with clinical picture of classical parkinsonism or atypical parkinsonism can be categorized into 3 main groups. 1) monogenic disorders from the group with „PARK“ gene mutations; 2) mutations in „non-PARK“ genes, where classical parkinsonism can be a common finding, or where it can be even an isolated feature – such as genetic causes of dystonia – „DYT“ genes and spinocerebellar ataxias – „SCA“; 3) other „non-PARK“ genetic disorders that may present some parkinsonian features, but are typically characterised by features other than parkinsonism – i.e. Huntington's disease, Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN), choreoacanthocytosis etc. In this review we will focus especially on the disorders from the „SCA“ and „DYT“ groups, where classical parkinsonism can be an isolated feature.

Key words: parkinsonism, genetic, SCA, DYT.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 146–150

Zoznam skratiek

AD – autozomálne dominantný

AR – autozomálne recesívny

DaT SPECT – dopamine transporter single photon emission computer tomography

IBZM SPECT – [123I] iodobenzamide single photon emission computer tomography

DRD – Dopa-responzívna dystónia

DYT – ochorenia s geneticky viazanými dystonickými syndrómami

PCH – Parkinsonova choroba

SCA – spinocerebellárna ataxia

Úvod

Parkinsonova choroba s obrazom „klasického parkinsonizmu“ je podľa UK Parkinson's Disease Brain Bank kritérií charakterizovaná kombináciou bradykinézy a aspoň jedného z troch kardinálnych prejavov – rigidity, pokojového trasu a posturálnej instability. Navyše je prítomná výborná terapeutická odpoveď na L-dopu a často

v priebehu niekoľkých rokov vznik motorických komplikácií (Hughes et al., 1992). Tento klinický obraz nie je výlučne prítomný len u pacientov s idiopatickou sporadickou PCH, ale aj pri iných genetických príčinách parkinsonizmu. Vzhľadom na rozširujúce sa množstvo identifikovaných monogénových príčin parkinsonizmu je diagnostický algoritmus u týchto pacientov čoraz komplikovanejší. V priebehu posledných rokov bolo identifikovaných viacero genetických príčin parkinsonizmu, napr. mutácie v génoch LRRK2 (PARK8), Parkin (PARK2), SNCA (PARK1/4), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK 9) a PLA2G6 (PARK14). Ochorenia zo skupiny s akronymom „PARK“ boli komplexne popísané vo viacerých publikáciách (Kračunová, 2008). Cieľom tejto práce je poskytnúť prehľad o ochoreniach, ktoré sa typicky prezentujú iným ako parkinsonským fenotypom, ale môžu sa manifestovať aj ako „klasický parkinsonizmus“. Zameriame sa najmä na ochorenia zo skupiny SCA a DYT.

U ktorých pacientov s PCH zvažovať genetické vyšetrenie?

Pri úvahách o genetickom vyšetrení pacienta s parkinsonizmom by sme mali brať do úvahy rodinnú anamnézu (typ dedičnosti – viď tabuľka 1) (Healy et al., 2004), vek vzniku ochorenia, prípadne iné „atypické“ prejavy, event. aj etnickú príslušnosť (napr. LRRK2 a Gaucherova choroba u Aškenázskych židov, DYT3 u Filipíncov, SCA2 u aziatov, HDL2 – Huntington's disease-like 2 u černochoch pôvodom z Južnej Afriky). Vo všeobecnosti platí, že čím je vek vzniku ochorenia nižší, tým je vyššia pravdepodobnosť monogénovej príčiny parkinsonizmu, výnimkou je mutácia v géne LRRK2, kedy ochorenie vzniká v staršom veku. Najčastejšou príčinou vôbec je mutácia v géne pre Parkin, ktorá tvorí až 80 % prípadov PCH pred 30. rokom veku (Lucking et al., 2000). Parkinsonizmus so skorým začiatkom je definovaný vznikom ochorenia pred 40. rokom života. Juvenilný parkinsonizmus znamená zača-

Tabuľka 1. Algoritmus diagnostiky familiárneho parkinsonizmu na základe typu dedičnosti. Čistý = parkinsonizmus s alebo bez prítomnosti dystónie. Komplikovaný = iné prídavné prejavy ako napr. polyneuropatia, patologický nález na MRI mozgu, okohybné poruchy, atď. (adaptované podľa Healy et al., 2004)

Autozomálne dominantné		Autozomálne recesívne		X-viazané recesívne
Čisté	komplikované	čisté	komplikované	komplikované
PARK1 (SNCA)	SCA2, 3, 17	PARK2 (parkin)	PKAN	FXTAS
PARK8 (LRRK2)	Neuroferitinopatia	Iné AR PARK	Wilsonova choroba	DYT3 (Lubag)
Iné AD PARK	Huntingtonova choroba		Cerebrotendinózna xantomatóza	McLeodov syndróm
DRD (defekt GCH1)	FTDP-17		Neuroakantocytóza	
	Fahrova choroba		Niemann-Pick typ C	
	DYT12 (rapid-onset dystonia-parkinsonism)		Gaucherova choroba typ-1	
	HDL-2		DRD (defekt TH a SR)	
			aceruloplazminémia	

AD – autozomálne dominantné; AR – autozomálne recesívne; SCA – spinocerebellárna ataxia; FTDP-17 – frontotemporálna demencia s parkinsonizmom 17; PKAN – neurodegenerácia asociovaná s pantotenát-kinázou (m. Hallervorden-Spatz); FXTAS – Fragile X – associated tremor/ataxia syndrome; DRD – dopa responzívna dystónia; GCH1 – GTP cyklohydroláza I; TH – tyrozín hydroxyláza; SR – sepiapterín reduktáza; HDL-2 – Huntington disease like-2

tok ochorenia pred 21. rokom života. Pozitívna rodinná anamnéza pri PCH je prítomná asi u 10 – 15 % pacientov (Kračunová, 2008). Rodinná anamnéza môže byť falošne negatívna pri de novo mutácii daného génu alebo falošnej paternalite, skorom úmrtí rodiča alebo adopcii. Atypické prejavy spojené s parkinsonizmom nás môžu naviesť na inú príčinu ochorenia – napr. ataxia na ochorenie zo skupiny spinocerebellárnych ataxií alebo dystónia na ochorenie zo skupiny DYT a i. (obrázok 1) (Klein et al., 2009).

Spinocerebelárne ataxie

Autozomálne dominantne dedičné spino-cerebellárne ataxie predstavujú heterogénnu skupinu neurodegeneratívnych ochorení, ktoré sa dominantne manifestujú prejavmi cerebelárnej dysfunkcie. Fenotyp je často doplnený pyramídovými a extrapyramídovými prejavmi, polyneuropatiou, kognitívnym deficitom, okohybnými poruchami a inými príznakmi. „Klasický parkinsonizmus“ je popisovaný predovšetkým pri mutáciách SCA2, SCA3 a SCA17 (van Gaalen 2011). Klinický obraz môže variovať od končatinovej rigidity, ktorá sprevádza cerebellárnu ataxiu a iné prejavy cerebellárnej dysfunkcie, až po obraz levodopa-responzívneho „klasického parkinsonizmu“ bez cerebellárnych prejavov. Podkladom väčšiny týchto mutácií je expanzia tripletu CAG.

V klinickom náleze pri SCA2 nachádzame typicky kombináciu cerebellárnej ataxie, spomalených sakadických očných pohybov, polyneuropatie a demencie (Bednařík et al., 2010). Viaceré práce popisujú aj prítomnosť parkinsonizmu. Fenotyp sa môže meniť od levodopa-responzívneho parkinsonizmu neodlíšiteľného od idiopatickej PCH, parkinsonizmu plus ataxie, motor neuron disease až po posturálny tremor (Furtado et al. 2004). U väčšiny pacientov je rodinná anamnéza pozitívna na prítomnosť ataxie alebo parkinsonizmu

spojeného s ataxiou. Zriedkavo však boli popísané aj rodiny s fenotypovou homogenitou klasického parkinsonizmu. Napriek tomu, že prítomnosť mutácie SCA2 bola popísaná u viacerých pacientov s evidentne sporadickou alebo familiárnou formou PCH, jej prevalencia v európskej populácii je pomerne nízka. Naopak, až do 10 % všetkých prípadov familiárneho parkinsonizmu u aziatov môže byť spôsobených mutáciou SCA2 (Lu et al., 2004). Dôležitú úlohu zohráva aj konfigurácia expanzie tripletu CAG – pri neprerušených dlhších expanziách je väčšinou prítomná ataxia, zatiaľ čo pri relatívne kratších expanziách (33 – 43 opakovaní) prerušených tripletom CAA je prítomný parkinsonizmus (Charles et al., 2007).

SCA3 je celosvetovo najčastejším typom SCA. Klinicky je charakterizovaná kombináciou cerebellárnej ataxie, pyramídových a extrapyramídových príznakov, retrakcie viečok, nystagmu, spomalených sakadických očných pohybov, svalovej atrofie, fascikulácií a porúch citlivosti (Bednařík et al., 2010). SCA3 ako príčina parkinsonizmu je častejšia u pacientov s africkým pôvodom (Subramony et al., 2002). V porovnaní so SCA2 je však parkinsonský variant SCA3 menej častý. Napriek tomu, že boli popísané ojedinelé rodiny s „klasickým parkinsonizmom“ bez atypických prejavov a ataxie a s dobrou odozvou na podávanú levodopu (Gwinn-Hardy et al., 2001), väčšina pacientov má navyše polyneuropatiu, dystóniu alebo spasticitu (Giunti et al., 1995).

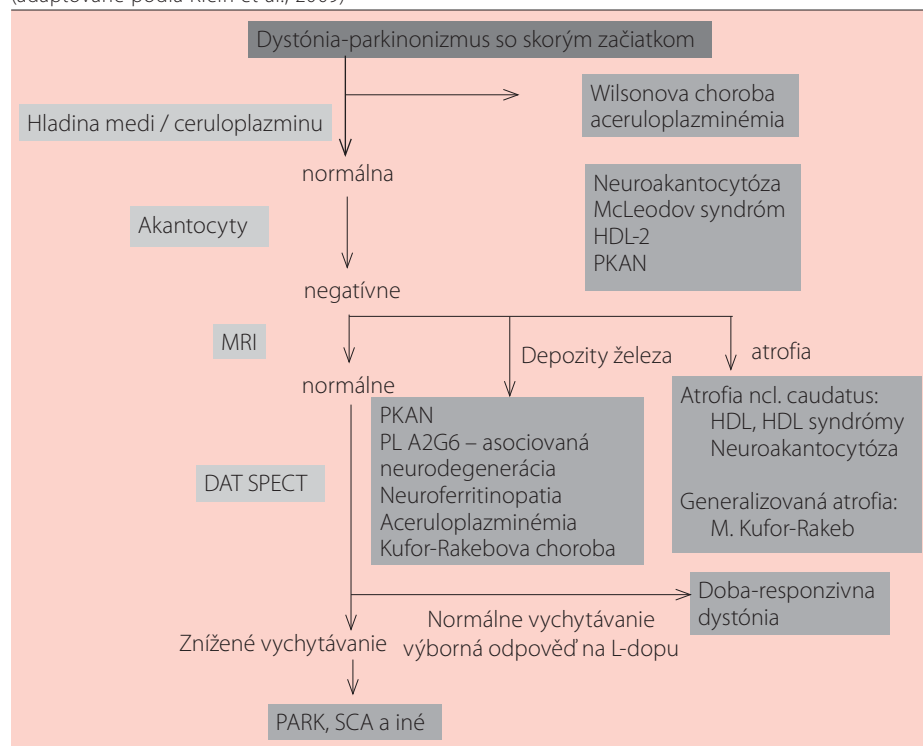
SCA17 je zriedkavejším podtypom AD spinocerebellárnych ataxií. Okrem mozočkových príznakov môže byť prítomná mentálna deteriorácia, chorea, dystónia, myoklonus a epilepsia (Bednařík et al., 2010). Jednotlivé parkinsonské rysy alebo aj fenotyp podobný PCH boli popísané vo viacerých rodinách (Wu et al., 2004).

Niektoré parkinsonské prejavy môžu byť prítomné aj u pacientov so SCA1, SCA6, SCA12,

SCA14 a SCA21. Klinický obraz však pri týchto ochoreniach nezodpovedal fenotypu „klasickej“ idiopatickej PCH (van Gaalen et al., 2011).

Rutinné genetické testovanie SCA mutácií v európskej populácii pacientov s parkinsonizmom nie je indikované vzhľadom na nízku záchytnosť jednotlivých podtypov. Výnimkou môžu byť vysoko selektovaní pacienti s AD typom dedičnosti a atypickými prejavmi (ataxiou), kde mutácie v SCA génoch môžu vysvetľovať až do 13 % prípadov (Socal et al., 2009). Na rozdiel od pacientov s idiopatickou PCH je pri rutinných neurozobrazovacích vyšetreniach (CT, MRI) typicky prítomná atrofia vermis a hemisfér cerebella. Z neuropatologického hľadiska všetci pacienti s polyglutamínovými expanziami SCA vykazujú postihnutie mozgového kmeňa (Yamada et al., 2008), navyše je u väčšiny prítomná strata neurónov v oblasti bazálnych ganglií. S tým korelujú aj MRI nálezy pri SCA1, SCA2 a SCA7, kde môže dominovať pontínna atrofia (Guerrini et al., 2004). V MRI náleze pri SCA1 a SCA3 bola navyše preukázaná atrofia putamen a nucleus caudatus (Schulz et al., 2010). Napriek tomu, že niektoré štúdie preukázali parciálne rozdiely v distribúcii atrofických zmien (Schulz et al., 2010), neexistuje špecifický vzorec, ktorý by dokázal jednoznačne oddiferencovať jednotlivé podtypy SCA. Olivopontocerebellárny vzorec atrofie navyše nachádzame pri idiopatickej cerebellárnej ataxii a tiež multisystémovej atrofii. V rámci diferenciálnej diagnostiky pri MRI vyšetrení sa v minulosti predpokladalo, že zmeny intenzity v oblasti ponsu tzv. „hot cross bun sign“ a v oblasti BG tzv. „putaminal rim sign“ by mohli byť patognomické pre multisystémovú atrofiu, čo však bolo vyvrátené zistením týchto nálezov aj u časti pacientov so SCA2, SCA3 (Döhlinger et al., 2008) a inými ochoreniami, napr. mutáciou mitochondriálneho génu POLG1 (Mehta et al., 2011). Pri viacerých podtypoch SCA bola v súvislosti s parkinsonským fenotypom preukázaná

Schéma 1. Diferenciálne diagnostický prístup k pacientovi s young-onset dystonia-parkinsonizmom (adaptované podľa Klein et al., 2009)



degenerácia substantia nigra (Jong-Min et al., 2010, Rub et al., 2008). V zhode s neuropatologickými a MRI náleznami vykazujú rádionuklidové vyšetrenia (DaT SPECT, F-dopa PET) u pacientov so SCA, ktorí sa prezentujú parkinsonskými rysmi, signifikantne znížené vychytávanie v oblasti bazálnych ganglií. Tieto nálezy boli verifikované napr. pri podtypoch SCA3 (Cubo et al., 2011), SCA17 (Kim et al., 2009), u väčšiny pacientov s čisto cerebellárnou formou a u asymptomatických nosičov génu bolo vychytávanie rádiofarmaka v týchto štádiách len mierne znížené alebo normálne. Podobné výsledky boli zistené aj pri SCA6, ktorá bola pôvodne považovaná za čisto cerebellárny syndróm (Jong-Min et al., 2010). Tieto zistenia vytvárajú racionálny podklad na podávanie a efekt dopaminergnej liečby, ktorá by u pacientov so SCA a parkinsonskými prejavmi mala byť vyskúšaná. V prípade jej neúčinnosti iná špecifická liečba nateraz k dispozícii nie je, dôležitá je rehabilitácia, ktorá doteraz ako jediná dokáže prolongovať mobilitu pacienta (Zumrová, 2007). V ojedinelých prípadoch boli preukázané aj motorické komplikácie v súvislosti s dopaminergnou liečbou (Gwinn-Hardy et al., 2000). Rozdiely medzi pacientmi s PCH a pacientmi so spinocerebellárnou ataxiou boli experimentálne potvrdené aj v paradigme „predictive motor timing“, čomu sa venovala brnenská skupina prof. Bareša. Pacienti s Parkinsonovou chorobou a esenciálnym tremorom HK mali výsledky podobné ako kontrolná skupina, zatiaľ čo pacienti so SCA6, SCA8 a esenciálnym tremorom hlavy mali výsledky signifikantne

horšie (Bareš, 2009). Tieto zistenia si autori vysvetľujú degeneráciou cerebella s kvantitatívnym deficitom v časovom spracovaní (Bareš, 2011).

V rámci dif. dg. SCA s parkinsonským fenotypom je potrebné odlišiť najmä multisystémovú atrofiu, ktorá má typicky negatívnu rodinnú anamnézu a prítomné sú prejavy autonómnej dysfunkcie.

Dystónia-plus syndrómy, ktoré sa môžu primárne prejavovať parkinsonizmom

V súčasnosti je popísaných približne 20 monogénových foriem dystónie. Tri z nich sa primárne prezentujú kombináciou prejavov dystónie a parkinsonizmu: DYT5/14 (Dopa-responzivná dystónia, Segawa syndróm), DYT3 (X-viazaná dystónia-parkinsonizmus, Lubag) a zriedkavá DYT12 (rapid-onset dystonia-parkinsonism), pri ktorej vznikajú parkinsonské prejavy v priebehu niekoľkých hodín až týždňov s následnou stabilizáciou stavu.

Dopa-responzivná dystónia (DRD)

Dopa-responzivná dystónia má viacero foriem – častejšiu AD dedičnú (DYT5) s mutáciou génu pre GTP cyklohydrolázu I (GCH1), menej časté AR dedičné formy s mutáciou génu pre tyrozín hydroxylázu (TH), sepiapterin reduktázu (SR) a iné vzácne jednotky. Tieto mutácie vedú k deplécii dopamínu, a teda parkinsonskému fenotypu s výbornou odpoveďou na podávanú L-dopu.

DRD je charakterizovaná dystóniou s nástupom v detstve, diurnálnou fluktuáciou ťažkostí (ráno miernejšia ako večer) a dramatickou terapeutickou odpoveďou na L-dopu. Neskôr sa zvyknú pripájať prejavy parkinsonizmu. Mutácie TH a SR sa zvyčajne prezentujú závažnejším fenotypom s miernou mentálnou retardáciou, vývojovým oneskorením, tremorom, hypersenzitivitou na L-dopu, okulogýrnymi krízami, rigiditou a dystóniou (označujú sa aj Dopa-responzivná dystónia-plus syndrómy) (Grattan-Smith et al., 2002, Clot et al., 2009, Asmus a Gasser, 2010). Naopak, mutácie GCH1 sa môžu prejavovať typickejšou izolovanou levodopa-responzívnou klasickým parkinsonizmom, zvyčajne však s pozitívnou rodinnou anamnézou DRD (Nygaard et al., 1990). Terapeuticky pacienti vykazujú výbornú odpoveď na dopaminergnú liečbu, bez vzniku motorických fluktuácií a dyskinéz.

V rámci dif. dg. je nutné odlišenie predovšetkým od mutácií recesívnych PARK génov, najmä parkinu, ktorý zodpovedá za väčšinu prípadov familiárneho parkinsonizmu vo veku do 30 rokov. Praktické je doplnenie DaT SPECT mozgu, pri ktorom je vychytávanie rádiofarmaka v bazálnych gangliách pri DRD normálne, zatiaľ čo pri PCH je znížené.

X-viazaná recesívna dystónia parkinsonizmus (DYT3, Lubag)

DYT3 je X-viazaná recesívne dedičné ochorenie s úplnou penetranciou na konci 5. dekády. Ochorenie je viazané na Filipíncov, častejšie u mužov, boli však popísané aj prípady u žien. Najčastejšia manifestácia pri vzniku v mladom veku je končatinová dystónia, neskôr sa dystónia kombinuje s parkinsonizmom. V neskorých štádiách môžu úplne vymiznúť prejavy dystónie a pretrvávajú len parkinsonské prejavy (Lee et al., 1991). Ak ochorenie vzniká v staršom veku, môže sa manifestovať priamo parkinsonizmom. Vychytávanie rádiofarmaka pri IBZM SPECT poukazuje na rozdiel od PCH na poruchu postsynaptickej časti nigrostriatálneho spojenia (Tackenberg et al., 2007). Z terapeutického hľadiska bola popísaná počiatočná odpoveď na levodopu, ktorá sa väčšinou v priebehu ochorenia vytráca.

Záver

Množstvo popísaných monogénových príčin parkinsonizmu sa neustále zvyšuje, čo sťažuje diagnostiku v bežnej ambulantnej praxi. Na inú ako idiopatickú formu PCH môže poukazovať pozitívna rodinná anamnéza, nízky vek vzniku ochorenia a iné atypické prejavy.

Literatura

1. Asmus F, Gasser T. Dystonia-plus syndromes, Eur J Neurol 2010; 17 (Suppl. 1): 37–45
2. Bednařík J, Ambler Z, Růžicka E. Klinická neurologie. Praha: Triton 2010. 1277s.
3. Bareš M, Lungu OV, Husárová I, Gescheidt T. Predictive Motor Timing Performance Dissociates Between Early Diseases of the Cerebellum and Parkinson's Disease. Cerebellum 2009; 9: 124–135
4. Bareš M, Lungu OV, Liu T, Waechter T, Gomez CM, Ashe J. The neural substrate of Predictive Motor Timing in spinocerebellar ataxia. Cerebellum 2011;10: 233–244
5. Charles P, Camuzat A, Benammar N, Sellal F, Destee A, Bonnet AM, Lesage S, Le Ber I, Stevanin G, Duerr A, Brice A. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? Neurology 2007; 69: 1970–1975.
6. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrol B, Landrieu P, Nguyen K, Ponsot G, Abada M, Doummar D, Damier P, Gil R, Thobois S, Ward AJ, Hutchinson M, Toutain A, Picard F, Camuzat A, Fedirko E, San C, Bouteiller D, LeGuern E, Durr A, Vidailhet M, Brice A. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. Brain 2009; 132: 1753–1763
7. Cubo E, Lopez MD, Ceberio JO, Alfonso IL, Martinez BM, Berciano J, Iglesias F, Obeso JA. Striatal dopamine function in a family with multiple SCA-3 phenotypes. J Neurol 2011; 258: 308–310.
8. Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, Hanson M, Nutt JG, Singleton AA, Singleton A, Bower J, Utti RJ, Bird TD, de la Fuente-Fernandez R, Tsuboi Y, Klimek ML, Suchowersky O, Hardy J, Calne DB, Wszolek ZK, Farrer M, Gwinn-Hardy K, Stoessl AJ. Profile of Families With Parkinsonism-Predominant Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2). Mov Disord 2004; 19(6): 622–629.
9. Giunti P, Sweeney MG, Harding AE. Detection of the Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia three trinucleotide repeat expansion in families with autosomal dominant motor disorders, including the Drew family of Walworth. Brain 1995; 118 (5): 1071–1085.
10. Grattan-Smith PJ, Wevers RA, Steenbergen-Spanjers GC, Fung VSC, Earl J, Wilcken B. Tyrosine hydroxylase deficiency: clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy. Mov Disord 2002;17:354–359.
11. Guerrini L, Lolli F, Ginestroni A, Belli G, Della Nave R, Tessa C, Foresti S, Cosottini M, Piacentini S, Salvi F, Plasmatti R, De Grandis D, Siciliano G, Filla A, Mascalchi M. Brainstem neurodegeneration correlates with clinical dysfunction in SCA1 but not in SCA2. A quantitative volumetric, diffusion and proton spectroscopy MR study. Brain 2004;127: 1785–1795
12. Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Boss M, Seltzer W, Adam A, Singleton A, Koroshetz W, Waters C, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. Neurology 2000; 55: 800–805.
13. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, Hussey J, Critchley P, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. Arch Neurol 2001; 58: 296–299.
14. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Wood NW. PINK, PANK, or PARK? A clinicians' guide to familial parkinsonism. Lancet Neurol 2004; 3: 652–662.
15. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181–184.
16. Jong-Min K, Jee-Young L, Kim HJ, Kim YK, Park SS, Kim SE, Jeon BS. The wide clinical spectrum and nigrostriatal dopaminergic damage in spinocerebellar ataxia type 6. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 529–532.
17. Kim JY, Kim SY, Kim JM, Kim YK, Yoon KY, Kim JY, Lee BC, Kim JS, Paek SH, Park SS, Kim SE, Jeon BS. Spinocerebellar ataxia type 17 as a causative and susceptibility gene in parkinsonism. Neurology 2009; 72: 1385–89
18. Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary Parkinsonism: Parkinson Disease Look-Alikes—An Algorithm for Clinicians to "PARK" Genes and Beyond. Mov Disor 2009; 24(14): 2042–2058.
19. Kračunová K. Genetika Parkinsonovej choroby. Lek Obzor 2008; 57 (6): 247–250.
20. Lee LV, Kupke KG, Caballar-Gonzaga F, Hebronortiz M, Muller U. The phenotype of the X-linked dystonia-parkinsonism syndrome. An assessment of 42 cases in the Philippines. Medicine (Baltimore) 1991; 70: 179–187
21. Lu CS, Chou YHW, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. Arch Neurol 2004; 61 (1): 35–38.
22. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med 2000; 342: 1560–1567.
23. Mehta AR, Fox SH, Tarnopolsky M, Yoon G. Mitochondrial mimicry of multiple system atrophy of the cerebellar subtype. Movement Disorders 2011; 26 (4): 753–755
24. Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. Neurology 1990; 40: 66–69.
25. Rub U, Brunt ER, Deller T. New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). Curr Opin Neurol 2008; 21: 111–116.
26. Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hubsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schols L, Timmann D, van de Warrenburg B, Durr A, Pandolfo M, Kang JS, Mandly AG, Nagele T, Grisoli M, Bugoslawska R, Bauer P, Klothner T, Hauser TK. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. Neuroimage 2010;49: 158–168
27. Socal MP, Emmel VE, Rieder CRM, Hilbig A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Intrafamilial variability of Parkinson phenotype in SCAs: Novel cases due to SCA2 and SCA3 expansions. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: 374–378.
28. Subramony SH, Hernandez D, Adam A, Smith-Jefferson S, Hussey J, Gwinn-Hardy K, Lynch T, McDaniel O, Hardy J, Farrer M, Singleton A. Ethnic differences in the expression of neurodegenerative disease: Machado-Joseph disease in Africans and Caucasians. Mov Disord 2002; 17: 1068–1071.
29. Tackenberg B, Metz A, Unger M, Schimke N, Passow S, Hoeffken H, Hoffmann GF, Muller U, Nolte D, Oertel WH, Eggert K, Moller JC. Nigrostriatal dysfunction in X-linked dystonia-parkinsonism (DYT3). Mov Disord 2007; 22: 900–902.
30. van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg BP. Movement Disorders in Spinocerebellar Ataxias. Mov Disord 2011; 26 (5): 792–800.
31. Wu YR, Lin HY, Chen CM, Gwinn-Hardy K, Ro LS, Wang YC, Li SH, Hwang JC, Fang K, Hsieh-Li HM, Li ML, Tung LC, Su MT, Lee-Chen G, Lee-Chen G. Genetic testing in spinocerebellar ataxia in Taiwan: expansions of trinucleotide repeats in SCA8 and SCA17 are associated with typical Parkinson's disease. Clin Genet 2004; 65: 209–214.
32. Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. Acta Neuropathol 2008; 115: 71–86.
33. Zumrová A, Kopecková M, Mušová Z, Křepelová A, Apltová L, Paděrová K. Autozomálně dominantní spinocerebellární ataxie. Neurol praxe 2007; 8 (5): 277–282

Článek doručen redakci: 21. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2012

MUDr. Matej Škorvánek
Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP
Tr. SNP 1, 040 01 Košice
mskorvane@gmail.com

