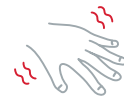


Ataxia espinocerebelar



TCGAAC
AGCGTG

Características clínicas

As ataxias espinocerebelares (Spinocerebellar ataxias, SCA) são um grupo de distúrbios neurológicos hereditários caracterizados por ataxia de progressão lenta acompanhada por degeneração cerebelar. A ataxia é o desequilíbrio da marcha associado à descoordenação dos membros e à perda do controle motor fino e grosso.¹⁻⁴

Os tipos mais comuns de SCA são causados por expansões repetidas de nucleotídeos nos genes, sendo que a manifestação clínica e a gravidade da doença dependem do tamanho da repetição. No mesmo gene, expansões maiores podem causar uma doença mais grave com manifestação clínica precoce, enquanto expansões menores causam uma doença com manifestação clínica tardia e um fenótipo mais brando.

Sabe-se que mais de 40 genes diferentes causam a SCA, responsáveis por ataxias autossômicas dominantes, autossômicas recessivas e espinocerebelares ligadas ao cromossomo X.⁵⁻²⁵

Achados clínicos importantes específicos para ataxia incluem o seguinte:^{1,2,4,5}

- Desequilíbrio da marcha e fala descoordenada (ataxia)
- Disartria (fala anormal)
- Movimentos oculares involuntários anormais (paralisia do olhar, sacadas lentas, olhar "fixo", blefarospasmo, ptose)
- Sintomas cerebelares clássicos (como dismetria, disdiadococinesia, tremor de intenção, etc.)

Sintomas clínicos menos comuns:^{1,4,5}

- Neuropatia periférica
- Convulsões
- Perda da audição
- Perda da visão com retinopatia
- Declínio cognitivo, demência, dificuldades de aprendizagem

Onde/quando usar

Testes de SCA devem ser considerados em casos de:

- Presença de ataxia, disartria cerebelar
- Presença de atrofia cerebelar em exames de ressonância magnética (RM) cerebral
- Indivíduos com histórico familiar confirmado de SCA

Estratégia de testes

Para confirmar/determinar o diagnóstico, recomenda-se a seguinte estratégia de testes:

ETAPA 1: Análise de expansões repetidas de genes autossômicos dominantes comuns (Painel de Expansões Repetidas para Ataxia)

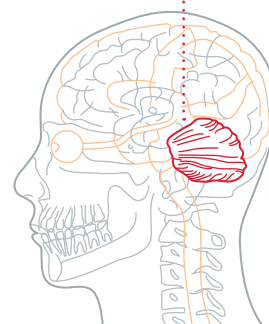
ETAPA 2: Painel NGS com análise de CNV de genes associados à ataxia espinocerebelar (Painel para Ataxia)

ETAPA 3: Sequenciamento do exoma completo ou sequenciamento do genoma completo se os testes de painel não identificarem nenhuma mutação

Ou: Combinar as Etapas 1 e 2 com nossos testes abrangentes que incluem painel NGS com análise de CNV e de expansões repetidas (Painel Ampliado para Ataxia)

CEREBELO

Parte do cérebro que ajusta movimentos motores



Opções de testes da CENTOGENE

A CENTOGENE oferece os seguintes painéis desenvolvidos para o diagnóstico molecular de diferentes subtipos de ataxias:

Painel de Expansões Repetidas para Ataxia

ATN1, ATXN1, ATXN10, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN80S, BEAN1, CACNA1A, FXN, NOP56, PPP2R2B, TBP

Inclui análise de expansões repetidas

Painel para Ataxia

ABCB7, ABHD12, ABHD5, ACADVL, ACO2, AFG3L2, AHI1, ALDH5A1, AMACR, ANO10, AP1S2, APTX, ARL13B, ARL6, ARSA, ATCAI, ATM, ATN1, ATP13A2, ATP1A3, ATP2B3, ATP8A2, B9D1, BBS1, BBS12, BSCL2, BTD, C12orf65, C19orf12, CA8, CACNA1A, CACNB4, CAMTA1, CASK, CC2D2A, CCDC88C, CEP290, CEP41, CHMP1A, CLCN2, CLN5, CLN6, CLPP, COASY, COQ2, COQ8A, COQ9, COX20, CP, CPLANE1, CSPP1, CWF19L1, CYP27A1, DARS2, DLAT, DNAJC19, DNAJC5, DNMT1, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, ELOVL4, ELOVL5, EXOSC3, FA2H, FBXL4, FGF14, FLVCR1, FTL, FXN, GALT, GBA, GBA2, GFAP, GJB1, GJC2, GOSR2, GRID2, GRM1, GSS, HEPACAM, HEXB, HIBCH, INPP5E, ITM2B, ITPR1, KCNA1, KCNC3, KCND3, KCNJ10, KIF1A, KIF1C, KIF5A, KIF7, LAMA1, LMNB1, LRPPRC, MARS2, MKS1, MLC1, MRE11, MTFMT, MTPAP, MTP, NDUFAF6, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS4, NDUFS7, NDUFV1, NPC1, NPC2, NPHP1, NUBPL, OFD1, OPA1, OPA3, OPHN1, PANK2, PAX6, PDHX, PDS1, PDS2, PDYN, PEX10, PEX2, PEX7, PHYH, PLA2G6, PLP1, PNKD, PNKP, PNPLA6, POLG, POLR3A, POLR3B, PRICKLE1, PRKCG, PRRT2, RARS2, RPRGIP1L, RRM2B, RUBCN, SACS, SCN2A, SETX, SIL1, SLC16A2, SLC17A5, SLC1A3, SLC20A2, SLC25A46, SLC2A1, SLC52A3, SLC9A6, SPG11, SPG7, SPR, SPTBN2, STUB1, SYNE1, TCTN2, TGM6, TMEM216, TMEM237, TMEM240, TMEM67, TPP1, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TTBK2, TTC19, TTPA, TUBB4A, TWNK, UBA5, VAMP1, VLDLR, VRK1, WDR81, WFS1, WWOX, ZFYVE26

Sequenciamento NGS com análise de CNV. A análise de expansões repetidas não está incluída no painel.

Painel Ampliado para Ataxia

ABCB7, ABHD12, ABHD5, ACADVL, ACO2, AFG3L2, AHI1, ALDH5A1, AMACR, ANO10, AP1S2, APTX, ARL13B, ARL6, ARSA, ATCAI, ATM, ATN1, ATP13A2, ATP1A3, ATP2B3, ATP8A2, ATXN1, ATXN10, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN80S, B9D1, BBS1, BBS12, BEAN1, BSCL2, BTD, C12orf65, C19orf12, CA8, CACNA1A, CACNB4, CAMTA1, CASK, CC2D2A, CCDC88C, CEP290, CEP41, CHMP1A, CLCN2, CLN5, CLN6, CLPP, COASY, COQ2, COQ8A, COQ9, COX20, CP, CPLANE1, CSPP1, CWF19L1, CYP27A1, DARS2, DLAT, DNAJC19, DNAJC5, DNMT1, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, ELOVL4, ELOVL5, EXOSC3, FA2H, FBXL4, FGF14, FLVCR1, FTL, FXN, GALT, GBA, GBA2, GFAP, GJB1, GJC2, GOSR2, GRID2, GRM1, GSS, HEPACAM, HEXB, HIBCH, INPP5E, ITM2B, ITPR1, KCNA1, KCNC3, KCND3, KCNJ10, KIF1A, KIF1C, KIF5A, KIF7, LAMA1, LMNB1, LRPPRC, MARS2, MKS1, MLC1, MRE11, MTFMT, MTPAP, MTP, NDUFAF6, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS4, NDUFS7, NDUFV1, NPC1, NPC2, NPHP1, NUBPL, OFD1, OPA1, OPA3, OPHN1, PANK2, PAX6, PDHX, PDS1, PDS2, PDYN, PEX10, PEX2, PEX7, PHYH, PLA2G6, PLP1, PNKD, PNKP, PNPLA6, POLG, POLR3A, POLR3B, PRICKLE1, PRKCG, PRRT2, RARS2, RPRGIP1L, RRM2B, RUBCN, SACS, SCN2A, SETX, SIL1, SLC16A2, SLC17A5, SLC1A3, SLC20A2, SLC25A46, SLC2A1, SLC52A3, SLC9A6, SPG11, SPG7, SPR, SPTBN2, STUB1, SYNE1, TBP, TCTN2, TGM6, TMEM216, TMEM237, TMEM240, TMEM67, TPP1, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TTBK2, TTC19, TTPA, TUBB4A, TWNK, UBA5, VAMP1, VLDLR, VRK1, WDR81, WFS1, WWOX, ZFYVE26

Sequenciamento NGS com análise de CNV e de expansões repetidas para: ATN1, ATXN1, ATXN10, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN80S, BEAN1, CACNA1A, FXN, NOP56, PPP2R2B, TBP

Por que a CENTOGENE?

- Fornece uma solução de testes abrangentes
- Expansões repetidas, sequenciamento, del/dup
- Uso do CentoMD®, o maior banco de dados de mutações de doenças raras para interpretação de variantes de sequências e aprimoramento do diagnóstico
- Os mais elevados padrões internacionais em nossos laboratórios localizados em Cambridge e em Rostock

REFERÊNCIAS

1. Bird TD. Hereditary ataxia overview. GeneReviews®. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
2. Ruano et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. Neuroepidemiology. 2014;42:174-83.
3. Musselman et al. Prevalence of ataxia in children: A systematic review. Neurology. 2014;82:80-9.
4. Mundwiler A, Shakkottai VG. Autosomal-dominant cerebellar ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;147:173-185.
5. Paulson HJ. The Spinocerebellar Ataxias. J Neuroophthalmol. 2009 Sep; 29(3): 227-237.
6. Babovic-Vuksanovic et al. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. Am J Med Genet. 1998;79:383-7.
7. Costa Mdo C, Paulson HL. Toward understanding Machado Joseph disease. Prog Neurobiol. 2012;2012:97:239-57.
8. Shizuka et al. Molecular analysis of a de novo mutation for spinocerebellar ataxia type 6 and (CAG)n repeat units in normal elder controls. J Neurol Sci. 1998;161:85-7.
9. Jodice et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. Hum Mol Genet. 1997;6:1973-8.
10. Nardacchione et al. Definition of the smallest pathological CAG expansion in SCA7. Clin Genet. 1999;56:232-4.
11. van de Warrenburg et al. Striking anticipation in spinocerebellar ataxia type 7: the infantile phenotype. J Neurol. 2001;248:911-4.
12. Moseley et al. Bidirectional expression of CUG and CAG expansion transcripts and intranuclear polyglutamine inclusions in spinocerebellar ataxia type 8. Nat Genet. 2006;38:758-69.
13. Matsuura et al. Interruptions in the expanded ATTCT repeat of spinocerebellar ataxia type 10: repeat purity as a disease modifier? Am J Hum Genet. 2006;78:125-9.
14. Srivastava et al. Molecular and clinical correlation in five Indian families with spinocerebellar ataxia 12. Ann Neurol. 2001;50:796-800.
15. Nolte et al. Spinocerebellar ataxia type 17 associated with an expansion of 42 glutamine residues in TATA-box binding protein gene. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:1396-9.
16. Maltecca et al. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17. Neurology. 2003;61:1441-3.
17. Ishikawa et al. Spinocerebellar ataxia type 31. Rinsho Shinkeigaku. 2010 Nov;50(11):985-7.
18. Sato et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with 'inserted' penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)n. Am. J. Hum. Genet. 85: 544-557, 2009.
19. Garcia-Murias et al. "Costa da Morte" ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. Brain. 2012;135:1423-35.
20. Kobayashi et al. Expansion of Intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. Am J Hum Genet. 2011;89:121-30.
21. Campuzano et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996;271:1423-7.
22. Dürr et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med. 1996;335:1169-75.
23. Eppelen et al. Differential stability of the (GAA)n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. Hum Genet. 1997;99:834-6.
24. Maruyama et al. Importance of CAG repeat length in childhood-onset dentatorubral-pallidolulysian atrophy. J Neurol. 2012;259:2329-34.
25. Shimojo et al. Severe infantile dentatorubral pallidolulysian atrophy with extreme expansion of CAG repeats. Neurology. 2001;56:277-8.

> Contato

Tel.: +49 (0) 381 80 113-416
Fax: +49 (0) 381 80 113-401

customer.support@centogene.com
www.centogene.com

CLIA #99D2049715

