

# Gordon Holmesov sindrom prvi put dijagnosticiran u Hrvatskoj

---

**Brinar, Vesna; Zibar Tomšić, Karin; Ozretić, David; Stepčić, Franko**

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2021, 3-4, 103 - 107**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

<https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-5>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:105:223710>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## Gordon Holmesov sindrom prvi put dijagnosticiran u Hrvatskoj

### Gordon Holmes syndrome – first time diagnosed in Croatia

Vesna Brinar<sup>1,2</sup>✉, Karin Zibar Tomšić<sup>3</sup>, David Ozretić<sup>4</sup>, Franko Stepčić<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Poliklinika za neurologiju i internu Medicinu „Cortex“ Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup>Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>4</sup>Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>5</sup>Neurology Clinic, 10231 Old Ocean City Blvd, Suite 101, Berlin, MD 21811, USA

#### Deskriptori

CEREBELARNA ATAKSIJA – genetika, komplikacije;  
HIPOGONADIZAM – genetika, komplikacije;  
AMENOREJA – etiologija;  
GONADOTROPIN OSLOBAĐAJUĆI HORMON – genetika, nedostatak;  
MUTACIJA; UBIQUITIN-PROTEIN LIGAZE – genetika;  
UBIQUITINACIJA; SPOZNAJNI POREČAJ – komplikacije;  
MOZAK – dijagnostički slikovni prikaz, patologija;  
MAGNETSKA REZONANCIJA; SINDROM

**SAŽETAK.** Prikazuje se 38-godišnja bolesnica koja se klinički prezentirala ataksijom, kognitivnom disfunkcijom i sekundarnom amenorejom, s izraženim hiperintenzivnim promjenama na magnetskoj rezonanciji mozga (MR). Klinički simptomi počeli su u dobi od 20 godina razvojem sekundarne amenoreje, nestabilnosti u hodu i kognitivnom disfunkcijom. Iako je ovakav skup povezanih simptoma ataksije, primarne/sekundarne amenoreje uslijed hipogonadotropnog hipogonadizma i kognitivne disfunkcije poznat kao Gordon Holmesov sindrom (GHS), takav do sada nije opisan u Hrvatskoj. Zbog navedenog, dotadašnja klinička dijagnostika u različitim neurološkim institucijama koja je bila u početku usmjerena primarno na ataksiju, kognitivnu poremećaj te nalaz hiperintenzivnih promjena na MR-u mozga, zanemarujući sekundarnu amenoreju, bila je neuspješna. Analizom velike grupe autosomno-recesivnih cerebelarnih ataksija naša grupa uočila je podudarnost skupa kliničkih simptoma: cerebelarne ataksije, kognitivne disfunkcije i hipogonadotropnog hipogonadizma, uz karakterističan MR nalaz specifičnih subkortikalnih hiperintenzivnih promjena bijele tvari, talamus i moždanog debla i cerebelarne atrofije, koji čine sindrom uzrokovan mutacijom gena ATM RNF216, Gordon Holmesov sindrom. Sekvensijska genomska analiza učinjena u Variantyx laboratoriju u SAD-u pokazala je u naše bolesnice složenu heterozigotnu mutaciju RNF216 što je potvrdilo dijagnozu GHS-a, prvi put dijagnosticiranog u Hrvatskoj.

#### Deskriptors

CEREBELLAR ATAXIA – complications, genetics;  
HYPOGONADISM – complications, genetics;  
AMENORRHEA – etiology;  
GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE – deficiency, genetics;  
MUTATION; UBIQUITIN-PROTEIN LIGASES – genetics;  
UBIQUITINATION; COGNITIVE DYSFUNCTION – complications;  
BRAIN – diagnostic imaging, pathology;  
MAGNETIC RESONANCE IMAGING; SYNDROME

**SUMMARY.** We present a 38-year-old woman with clinical presentation of ataxia, cognitive impairment, and secondary amenorrhea with remarkable brain hyperintensities on brain magnetic resonance imaging (MRI). Clinical symptoms began at the age of 20 years with the development of secondary amenorrhea, instability, and cognitive dysfunction. Although this set of medical symptoms of ataxia, primary/secondary amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism, and cognitive impairment are known as Gordon Holmes syndrome, such has not been described in Croatia so far. Because of this, the patient was unsuccessfully diagnostically investigated in various neurological institutions on different neurodegenerative diseases, primarily based on ataxia, cognitive impairment, and remarkable brain hyperintensities on brain MRI. We started to analyze a large group of possible genetically triggered autosomal-recessive degenerative ataxias, and noticed compatibility of clinical symptoms: cerebellar ataxia, cognitive impairment, and hypogonadotropic hypogonadism, along with brain MRI changes characterized with significant subcortical white matter, thalamic, and brain stem confluent patchy areas of hyperintensity and cerebellar atrophy, that constitute a syndrome caused by ATM RNF216 gene mutation, Gordon Holmes syndrome (GHS). Genetic analysis in Variantyx laboratory in the USA performing whole-exome sequencing showed compound heterozygous for RNF 216 mutation, which confirmed the diagnosis of GHS, for the first time diagnosed in Croatia.

Gordon Holmes je 1908. godine prvi put opisao i publicirao rijetku autosomno-recesivnu neurodegenerativnu bolest koja nastupa u odrasloj dobi, nazvanu Gordon Holmesov sindrom (GHS). Tipična klinička prezentacija ovog sindroma karakterizirana je ataksijom, kojoj ponekad prethodi dizartrija, hipogonadotropnim hipogonadizmom uz usporenje puberteta i slabiju razvijenost sekundarnih spolnih osobina te u početku blagim kognitivnim poremećajem s postupnim razvojem demencije.<sup>1</sup> GHS najčešće započinje u odrasloj dobi, no može se manifestirati od djetinjstva, pa sve do četrdesete godine života.<sup>2–8</sup> Gotovo stotinu

godina nakon prvog opisa GHS-a napredak u genetskom testiranju omogućio je genetsku karakteristiku ovog fenotipa uzrokovanoj mutacijom gena RNF216.<sup>9,10</sup> RNF (engl. *Really Interesting New Gene finger*) su proteini koji se nalaze u stotinama proteina s vrlo važnom ulogom u transmisiji ubikvitina prema

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. prim. dr. sc. Vesna Brinar, <https://orcid.org/0000-0003-1446-2989>  
Poliklinika za neurologiju i internu medicinu „Cortex“ Zagreb,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; e-pošta: [vesna.brinar@gmail.com](mailto:vesna.brinar@gmail.com)

Primljen 22. srpnja 2020., prihvaćeno 19. studenoga 2020.

drugim tvarima kao i prema samim RNF proteinima. RNF216 gen dešifrira E3 ubikvitin-protein ligazu koja je uključena u autofagocitozu i celularnu homeostazu.<sup>9–13</sup> Brojna istraživanja bolesnika s GHS-om potvrdila su mutaciju gena RNF216.<sup>11–13</sup> Daljnja istraživanja identificirala su digeničku homozigotnu mutaciju u genu RNF216 i OTUD4 koji dešifriraju proteine odgovorne za regulaciju ubikvitinacije, ukazujući da se radi o poremećaju koji je odgovoran za homeostatske stanične procese i koji može uzrokovati patološke poremećaje malog mozga, hipokampalne, hipotalamičke regije mozga te hipofizno-reprodukтивne funkcije, kao i oštećenja bijele tvari mozga.<sup>9–13</sup> Osim mutacije RNF216 i OTUD4 povezane s ubikvitinacijom, nešto recentnije nađena je i mutacija gena STUB1.<sup>14</sup>

Pokazalo se da izolirana ili kombinirana mutacija gena RNF216 uzrokuje tipičnu kliničku simptomatiku GHS-a, s mogućnošću razvoja i drugih neuroloških ili neneuroloških poremećaja poput poremećaja pokreta ili korioidalne distrofije (Bouchard Neuhouseova bolest, Huntington-like GHS), ali i drugih mogućih kombinacija simptoma.<sup>15–18</sup>

### Prikaz bolesnika

Bolesnica je rođena 1982. godine, od 16. godine života razvijala je povremene migrenske atake s po-pratnom senzornom aurom. U dvadesetim godinama života razvila je sekundarnu amenoreju. Migrenske glavobolje tada postaju rjeđe, usprkos hormonskoj nadomjesnoj terapiji. U to vrijeme primjećuje razvoj kognitivnog poremećaja koji se pogoršavao i onemogućio joj daljnje fakultetsko obrazovanje. Nakon nekoliko godina bezuspješnog nastojanja da završi započeto obrazovanje započela je radnu aktivnost asistenta u nastavi za djecu s teškoćama u razvoju. U dobi od 34 godine počinje razvijati nejasniji govor te nestabilnost u hodu. Nakon godinu dana dolazi do daljnje postepene progresije tegoba te bolesnica započinje neurološku obradu u raznim neurološkim institucijama u Hrvatskoj, koja nije dovela do dijagnoze poremećaja. U tadašnjim dijagnostičkim istraživanjima uzrok sekundarne amenoreje nije ispitana, niti je uključen u dijagnostičko razmatranje.

Prilikom naše evaluacije utvrđili smo sljedeće značajke:

### Anamneza i somatski status

- Menarhe s 15 godina, od 20. godine života sekundarna amenoreja, urednih vitalnih funkcija i somatskog statusa, prisutne uredno razvijene sekundarne spolne osobine, uredna kontrola sfinktera.

### Neurološki pregled

- Oštrina vida obostrano uredna VOU 20/20. Periferno vidno polje ispitano orientacijski (prstom), također uredno.
- Ishiara test 10/10 prikaza, obostrano uredno.

- Oftalmološki okularna koherentna tomografija, uredan nalaz.
- Bulbomotorika urednog nalaza s potpunim kretnjama bulbusa desno, lijevo te u vertikalnim kretnjama.
- Nistagmus i dvoslike nisu registrirani.
- Bez poremećaja inervacije ostalih mozgovnih živaca.
- Motorička snaga na udovima uredna 5/5, tonus muskulature uredan, održavanje udova u antigravitacijskom položaju uredno.
- Mišićni refleksi obostrano simetrični 2+. Trbušni i plantarni refleksi prisutni, simetrični.
- Testovi koordinacije prst – nos, peta – koljeno, diskretno dismetrični obostrano, izrazitije na lijevim udovima, uz naznačen intencijski tremor.
- Senzorne funkcije površinskog, dubokog i integrativnog osjeta uredne.
- Registrirana je blaža disartrija.
- U pokusu prema Rombergu nesigurnost – titubacija, u hodu i u tandem Rombergu izražena nestabilnost.

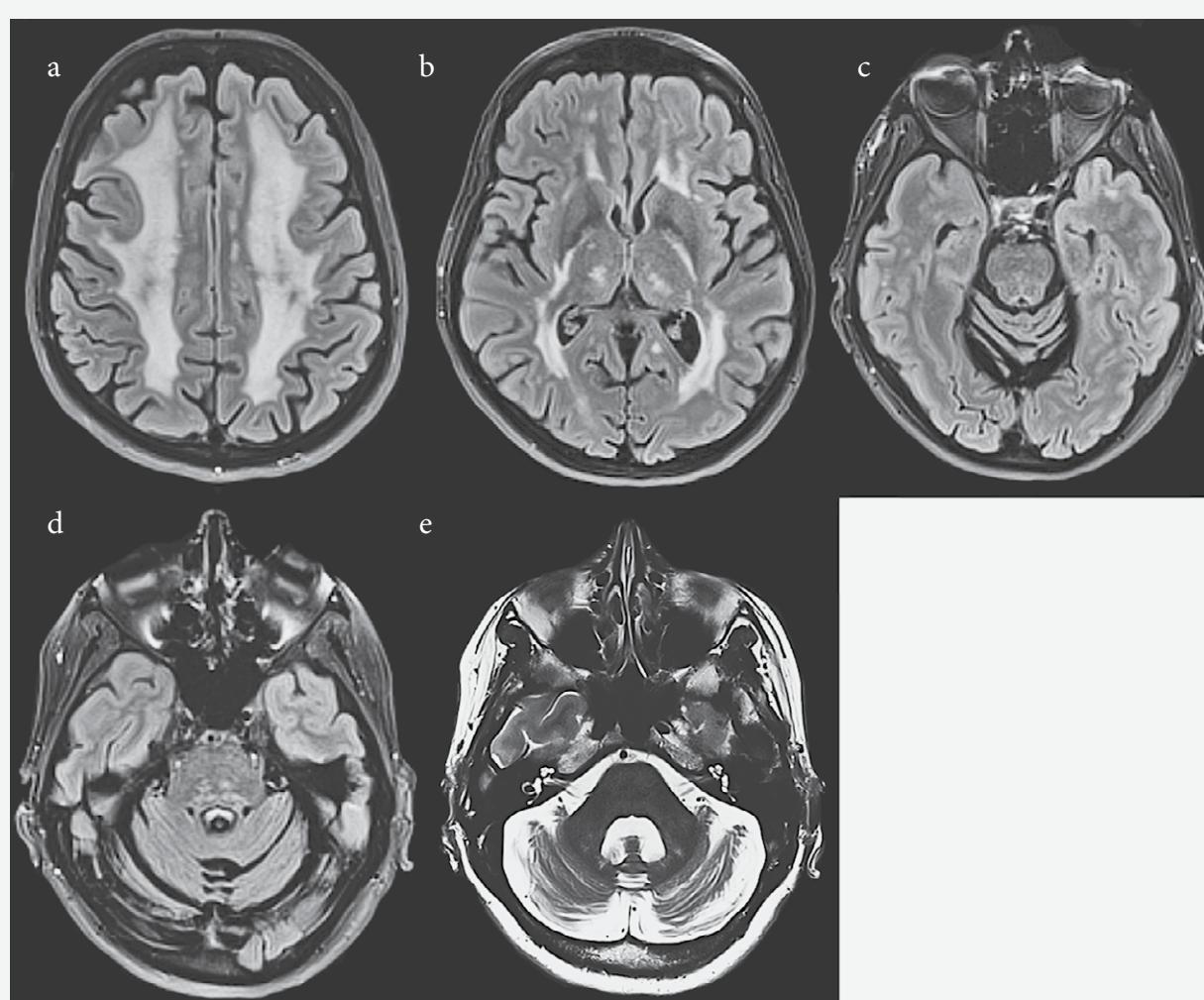
### Kognitivno testiranje MoCA test

Vizuospacijalne i egzekutivne funkcije

1. Naizmjenično povlačenje između brojka i slova	3/5
2. Vizualno-konstrukcijske sposobnosti (crtanje kocke)	
3. Vizualno-konstrukcijske sposobnosti (crtanje sata)	
4. Imenovanje	3/3
5. Pojmovi koje treba upamtiti – bez bodovanja	
6. Pažnja	
a) Ponavljanje serije brojeva unaprijed i unatrag	2/2
b) Budnost	1/1
c) Serija oduzimanja broja 7	1/3
7. Govor	
Ponavljanje rečenice	1/2
Tečnost govora	0/1
9. Apstraktnost	1/2
10. Odgođeno sjećanje	2/5
11. Orijentacija	5/6

Rezultat testa: 19/30 (normalno >25/30)

**Nalaz MR mozga:** konfluirajući hiperintenziteti bijele tvari čeonog i tjemenog režnja bez zahvaćanja U-vlakana. Periventrikularna bijela tvar pokazuje hiperintenzivna oštećenja s ekstenzijom u posteriorni dio kapsule interne s mrljastim hiperintenzitetima u talamusu, te supkortikalnoj tvari temporalnih režnje-



**SLIKA 1.** MR MOZGA: AKSIJALNE FLAIR (A-D) I T2 (E) SNIMKE. KONFLUIRajući HIPERDENZITET FRONTALNOG I PARIJETALNOG REŽNJA, S POŠTEDOM U-VLAKNA (A). PERIVENTRIKULARNA BIJELA TVAR TAKOĐER JE ZAHVAĆENA HIPERINTENZIVnim OŠTEĆENJEM S PROŠIRENjem NA STRAŽNIJU KRAK KAPSULE INTERNE (B), MRLJASTI HIPREINTENZITETI TALAMUSA (B), SUBKORTIKALNA BIJELA TVAR TEMPORALNIH REŽNJEVA (C), TEGMENTUMA PONSA (D) I BIJELE TVARI MALOG MOZGA (E). CEREBELARNA ATROFIJA (E).

FIGURE 1. BRAIN MRI: AXIAL FLAIR (A-D) AND T2 (E) SLICES. CONFLUENT HYPERINTENSITY IS SEEN IN WHITE MATTER OF FRONTAL AND pariETAL LOBES, WITH SPARING OF U-FIBERS (A). PERIVENTRICULAR WHITE MATTER IS ALSO AFFECTED WITH EXTENSION TO POSTERIOR LIMB OF INTERNAL CAPSULE (B), PATCHY HYPERINTENSITIES ARE SEEN IN THALAMI (B), SUBCORTICAL WHITE MATTER OF TEMPORAL LOBES (C), TEGMENTUM OF PONS (D), AND CEREBELLAR WHITE MATTER (E). CEREBELLAR ATROPHY (E).

va, segmentum ponsa i malog mozga. Prisutna je cerebelarna atrofija (slika 1.).

**Endokrinološkom obradom** utvrđen je hipogonadotropni hipogonadizam – niska koncentracija estradiola uz nisku koncentraciju gonadotropina (estradiol < 37 pmol/l, FSH 0,5 IU/L, LH 0 IU/L) koji je uzrok sekundarnoj amenoreji. Očuvana je funkcija ostalih stanica prednjeg režnja hipofize.

### Rasprrava

Klinički i diferencijalno-dijagnostički pristup bolesniku s izoliranom ataksijom ili ataksijom u kombinaciji s drugim neurološkim i neneurološkim simptomima ozbiljan je dijagnostički izazov. Bolesnica koju prikazujemo prezentirala se trunkalnom i apendikularnom ataksijom, dizartrijom i kognitivnom disfunkcijom koje mogu uzrokovati različiti neuropatološki poremećaji, zbog čega je inicijalno obrađivana u više neuroloških institucija. U tom diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju nije uključena činjenica da je u dobi od 20 godina razvila sekundarnu amenoreju niti je u tom smislu provedena dijagnostička obrada. Štoviše, ukinuta je nadomjesna hormonska terapija bez objašnjenja.

nacijsi s drugim neurološkim i neneurološkim simptomima ozbiljan je dijagnostički izazov. Bolesnica koju prikazujemo prezentirala se trunkalnom i apendikularnom ataksijom, dizartrijom i kognitivnom disfunkcijom koje mogu uzrokovati različiti neuropatološki poremećaji, zbog čega je inicijalno obrađivana u više neuroloških institucija. U tom diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju nije uključena činjenica da je u dobi od 20 godina razvila sekundarnu amenoreju niti je u tom smislu provedena dijagnostička obrada. Štoviše, ukinuta je nadomjesna hormonska terapija bez objašnjenja.

Kako je sestrična bolesnica bolovala od multiple skleroze (MS), a ataksija je bila jedan od izraženih kliničkih simptoma, radna dijagnoza u početcima obrade bila je MS, te je učinjena obrada likvora i MR mozga. Likvorski nalaz bio je uredan, a nalaz MR-a svakako nije bio tipičan za MS.

Ekstenzivne hiperintenzivne promjene u MR-u uz anamnezu migrenских главоболја са сензорном ауром implicirale су другу диференцијално-дигностичку могућност – CADASIL (cerebralna autosomno dominantna arterиопатија са субкортikalnim инфарктима и leukоенцефалопатијом).

CADASIL је hereditarna болест која сеjavља у одраслој доби, а карактеризирана је израžеном генетском penetracijom са развојем малих дубоко смештених инфаркта узрокованих оклузијом малих артерија мозга, која се превентира израžеном и прогресивном акумулацијом хиперинтензивних промјена у мозгу. Клинички се јављају моторичким симптомима и когнитивним poremećajem. CADASIL је изрвено повезан с мутацијом гена NOTCH 3 на кромосому 19.<sup>19,20</sup> Обитељска анамнеза као и генетска анализа у бољеснице били су негативни и дигноза CADASIL-а је искључена.

Следећа диференцијално-дигностичка могућност темељена dominantno на neuroradioloшком налазу била је MELAS (синдром митохондријске енцефаломиопатије, лактациде и епизоде попут мојданог удара). MELAS синдром је најчешћи матернално наследни митохондријски poremećaj који настаје мутацијом гена MR-TL1 који дешифрира митохондријски tRNA узрокујући оштећење митохондријског стварања енергије. Последица је дисфункција у више органа као и стварање дифузних хиперинтензитета у мозгу. Клинички се јављају poremećajima сличним мојданом удару, деменцијом, лактацидом те понављајућим главоболјама. Лактат и пируват у serumu, као и мишићна биопсија (engl. Ralled red fibers – RRF) били су негативни,<sup>21,22</sup> те је и ова дигностичка могућност одбаћена.

Daljnja дигностичка обрада настављена је у нашој групи те је разматрана могућност adultnog облика Krabbeove болести (globoidna leukodistrofija). Krabbeova болест карактеризирана је globoidним nakupinama oko cerebralnih krvnih жила te u bijeloj tvari mozga.<sup>23</sup> U adultnom облику клинички се јављају споро напредујућом ataksijom, poremećajem govora, когнитивном дисфункцијом, али и оптичком neuropatijom i моторичком slabости карактера парапрезе. У MR-u се налазе израžene хиперинтензивне промјене bijele tvari mozga. Krabbeova болест је наследна autosomno-recesivna demijelinizacijska болест узрокована deficitom lizozomskog enzima galaktocerebrozidaze.<sup>23,24</sup> Prema su клинички симптоми и налаз MR-a ukazivali на могућност adultnog облика Krabbeove leukodistrofije дигноза је искључена, будући да је верифирана uredna aktivnost galaktocerebrozidaze.

Budući da je uz ataksiju i kognitivnu disfunkciju te specifičan MR nalaz s opsežnim supratentorijskim i mrljastim infratentorijskim hiperintenzivnim промјенама uz cerebelarnu atrofiju postojala i nejasna sekundarna amenoreja, zbog čega do tada nije dijagnostički obrađivana, učinjena je i endokrinološka обрада. Учинjenim pretragama utvrđen je hipogonadotropni hipogonadizam. Analizirajući veliku grupu mogućih autonomno-recesivnih cerebelarnih ataksija karakteriziranih popratnom kognitivnom disfunkcijom i amenorejom uz karakteristične хиперинтензивне промјене u MR налазу, уочили smo подударност с клиничким i MR налазима u групи autosomno-recesivnih ataksija koje odgovaraju sindromu uzokovanom мутацијом гена RNF216 – Gordon Holmesovom sindromu.<sup>25-27</sup>

MR налаз карактеристичан за Gordon Holmesov sindrom opisan je s konfluirajućim subkortikalnim talamičkim i pontinim mrljastim hiperdenzitetima te atrofičnim промјенама малог мозга, какав је bio i MR налаз наše бољеснице. Dosadašnja istraživanja hipogonadotropnog hipogonadizma pokazala су узроčну повезаност с оштећењем на hipotalamičко-hipofiznoj razini reproduktivne осовине, bez других оштећења станица prednjeg režnja hipofize. U istraživanjima se показало да pulsna, repetitivna stimulacija primjenom agonista GnRH ne dovodi до повећања FSH i LH, što upućuje na primarni hipofizni poremećaj.<sup>4,5,6</sup>

Klinička дигноза Gordon Holmesovog sindroma потврђена је секвencijskom genomском методом којом је у бољеснице utvrđena složena hereterozigotna varijanta RNF216 гена (c.1816G>C; c.1482C>A) која узрокује Gordon Holmesov sindrom (Variantyx laboratorij SAD).

## Zaključak

U превентирание бољеснице клинички симптоми cerebelarne ataksije, когнитивног poremećaja te hipogonadotropnog hipogonadizma s posljedičnom sekundarnom amenorejom uputili су на Gordon Holmesov sindrom, који је и потврђен генетском анализом. Radi se о vrlo rijetkom облику autosomno-recesivne cerebelarne ataksije узрокованом мутацијом izazvanom inaktivacijom гена RNF216 који сам или у комбинацији с другим генетским мутацијама узрокује poremećaj ubikvinitinacije s posljedičnim razvojem neurodegeneracije i reproduktivne disfunkcije. Ovaj prikaz slučaja upućuje na značaj egzomског секвencioniranja који уз паžljivu kliničku analizu omogућује detekciju генетске промјене која узрокује rijetku карактеристичну болест.

## LITERATURA

- Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain 1908;30:466–89.
- Volpé R, Metzler WS, Johnston MW. Familial hypogonadotropic eunuchoidism with cerebellar ataxia. J Clin Endocrinol Metab 1963;23:107–15.

3. Lowenthal A, Bekaert J, Van Dessel F, van Hauwaert J. Familial cerebellar ataxia with hypogonadism. *J Neurol* 1979;222:75–80.
4. Berciano J, Amado JA, Freijanes J, Rebollo M, Vaquero A. Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:747–51.
5. Fok AC, Wong MC, Cheah JS. Syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for pituitary gonadotrophin deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:407–9.
6. Abs R, Van Vleymen E, Parizel PM i sur. Congenital cerebellar hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. *J Neurol Sci* 1990;98:259–65.
7. De Michele G, Fillia A, Striano S, Rimoldi M, Campanella G. Heterogeneous findings in four cases of cerebellar ataxia associated with hypogonadism (Holmes' type ataxia). *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:23–8.
8. Seminara SB, Acierno JS, Abdulwahid NA, Crowley WF, Margolin DH. Hypogonadotropic hypogonadism and cerebellar ataxia: detailed phenotypic characterization of a large, extended kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1607–12.
9. Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination. *Ann Rev Bioc* 2001;70:503–33.
10. Margolin DH, Kousi M, Chan YM i sur. Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination. *N Engl J Med* 2013;368:1992–2003.
11. Xu C, Feng K, Zhao X i sur. Regulation of autophagy by E3 ubiquitin ligase RNF216 through BECN1ubiquitination. *Autophagy* 2014;10:2239–50.
12. Alqwaifly M, Bohlega S. Ataxia and hypogonadotropic hypogonadism with intrafamilial variability caused by RNF216 mutation. *Neurol Int* 2016;8(2):6444.
13. Seenivasan R, Hermanns T, Blyszzcz T, Lammers M, Praefcke G, Hofmann K. Mechanism and chain specificity of RNF216/ TRIAD3, the ubiquitin ligase mutated in Gordon Holmes syndrome. *Hum Mol Gen* 2019;28(17):2862–73.
14. Shi CH, Schisler JC, Rubel CE i sur. Ataxia and hypogonadism caused by the loss of ubiquitin ligase activity of the U box protein CHIP. *Hum Mol Genet* 2014;23:1013–24.
15. Boucher BJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. *Acta Neurol Scand* 1969; 45:507–10.
16. Neuhauser G, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Genet* 1975;7:426–34.
17. Ling H, Unnwongse K, Bhidayasiri R. Complex movement disorders in a sporadic Boucher– Neuhauser syndrome: phenotypic manifestations beyond the triad. *Mov Disord* 2009; 24:2304–6.
18. Santens P, Van Damme T, Steyaert W i sur. RNF216 mutations as a novel cause of autosomal recessive Huntington-like disorder. *Neurology* 2015;84:1760–6.
19. Joutel A, Tournier-Lasserre E. Molecular basis and physiopathogenic mechanisms of CADASIL: a model of small vessel diseases of the brain. *J Soc Biol* 2002;196:109–15.
20. Buffon F, Porcher R, Hernandez K i sur. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:155–80.
21. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, Silvado CE, Scola RH. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(11):959–67.
22. Murakami H, Ono K. MELAS. *Brain Nerve* 2017;69(2):111–7.
23. Cousyn L, Law-Ye B, Oytigorskaya N i sur. Brain MRI features and scoring in leukodystrophy in adult onset Krabbe disease. *Neurology* 2019;13;93(7):647–52.
24. Tomás J, Durães J, Lacerda L, Macário MC. Adolescent-onset Krabbe disease with an initial diagnosis of multiple sclerosis and a novel mutation. *Brit Med J Case Rep* 2015;22:2015.
25. Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupre N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebell Atax* 2017;4:3.
26. Beaudin M, Soong M, Pedroso J i sur. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum* 2019;18:1098–125.
27. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Cur Opin Neurol* 2020 Feb;33(1):150–60.

