

Mohu řídit kamion? – very late-onset Friedreichova ataxie

MUDr. Kristýna Janotová, MUDr. Zdeněk Kunáš, doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze
a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Friedreichova ataxie (FA) je vzácné geneticky vázané multisystémové onemocnění, které patří mezi nejčastější hereditární ataxie. První příznaky se objevují obvykle v období dospívání a v horizontu deseti let dochází k fatální invaliditě. Tato kazuistika však pojednává o vzácné atypické formě s pozdním nástupem v dospělosti. Diagnostika těchto pozdních forem je obtížnější především pro jejich rozdílnější fenotyp a pomalou progresi. Správné stanovení diagnózy FA u pacientů s chronicky probíhajícími příznaky ataxie v dnešní době nabývá nového významu. Důvodem je mimo jiné první specifická léčba dostupná na českém trhu. Ta dokáže nejen zlepšit příznaky, ale i zpomalit progresi onemocnění. Proto je důležité na Friedreichovu ataxii myslet a při podezření indikovat genetické vyšetření, které je pro stanovení diagnózy klíčové.

Klíčová slova: Friedreichova ataxie, late-onset a very late-onset forma, diagnostika, omaveloxolon, genetické vyšetření.

Can I drive a truck? – very late-onset Friedreich's ataxia

Friedreich's Ataxia (FA) is a rare, genetically inherited multisystem disorder that ranks among the most common hereditary ataxias. The initial symptoms typically manifest during adolescence, and within approximately ten years, the disease often leads to fatal disability. However, this case report discusses a rare atypical form with late onset in adulthood. Diagnosing late-onset forms is particularly challenging due to their more variable phenotypic presentation and slower progression compared to the classic form. Accurate diagnosis of FA in patients with chronic ataxic symptoms has gained renewed importance, especially in light of the first approved treatment available on the Czech market since 2024. This therapy not only improves symptoms but also has the potential to slow disease progression. Therefore, it is crucial to consider Friedreich's ataxia in the differential diagnosis and to recommend genetic testing when suspected, as it is essential for definitive diagnosis.

Key words: Friedreich's ataxia, late-onset and very late-onset form, diagnostics, omaveloxolone, genetic screening.

Úvod

Ataxie je označení pro nepravidelný a neuspořádaný pohyb. Může se jednat o symptom i syndrom. Zároveň se používá pro název skupiny dědičných chorob (Paulasová Schwabová et Danková, 2018). Diagnostika i diferenciální diagnostika ataxií je široká. Důležitou roli hraje

doba vzniku ataxie. Akutní a subakutní inzulty po syndromologickém zařazení bývají rychle rozpoznány. V případě chronicky probíhajících ataxií odhalení etiologie může být náročné, vyžádá si širokou paletu vyšetření, a přesto nemusí být diagnóza současnými metodami verifikována.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):244-248

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.048>

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2025

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2025

MUDr. Kristýna Janotová

janotova.kristyna@nemcb.cz

Při zahájení vyšetřovacího procesu je nejprve nutné vyloučit získané choroby. To znamená základní i dle potřeby rozšířená biochemická a hematologická vyšetření, event. i screening metabolických poruch. Dále je vhodné provést diagnostické zobrazovací vyšetření mozku a krční míchy. Do základní sestavy vyšetření, která má za úkol najít především potenciálně léčitelnou příčinu, patří i vyšetření elektrofyziologická, event. dle klinického stavu pacienta i vyšetření likvoru. Pokud výsledky etiologii neobjasní, pak je na řadě genetické vyšetření. V případě nejasností je možné výsledky vyšetření konzultovat na vyšší úrovni (Tab. 1).

Genetické vyšetření je pro diagnostiku Friedreichovy ataxie stěžejní. I když je onemocnění známo od roku 1861, kdy jej poprvé popsal německý lékař Nikolaus Friedreich, jeho genetická podstata se odhalila až v roce 1996. Jedná se o autosomálně recesivně vázané onemocnění (Campuzano, 1996). Následkem mutace v genu X25 pro protein frataxin (FXN) na 9. chromozomu dochází k expanzi tripletů GAA (96 % případů) (Bidichandani, 1998). FXN je mitochondriální protein důležitý pro homeostázu železa a tvorbu Fe-S klastrových enzymů. Jeho snížená tvorba vede k nižší obranyschopnosti buňky před kyslíkovými radikály (Zumrová et Šťovíčková, 2024). Onemocnění je multisystémové. Postižené jsou především energeticky náročné tkáně – nervový systém, srdeční sval, endokrinní buňky pankreatu, sítnice (Keita et al., 2022).

Genetické testování FA je součástí základního panelu 10 genů pro spinocerebelární ataxie. Indikaci ke genetickému vyšetření Friedreichovy ataxie může v odůvodněných případech napsat každý lékař. Je nutné si uvědomit, že se jedná o tripletové onemocnění, a ještě v oblasti intronu, proto klasické celoexomové vyšetření toto onemocnění nezachytí. Rychlost diagnostiky je důležitá vzhledem k nově dostupné léčbě FA od roku 2024. Čím dříve je léčba zahájena, tím má lepší výsledky pro ovlivnění progresu (Lynch et al., 2023). Lékař, který má podezření na tuto chorobu, vyplňuje žádanku na genetické vyšetření a zasílá ji společně s odebraným vzorkem krve ve zkumavce EDTA, kopií informovaného souhlasu a klinickými údaji o pacientovi na Ústav biologie a lékařské genetiky

v rámci Fakultní nemocnice v Motole. Všechny potřebné informace lze nalézt na internetových stránkách této kliniky. Je možné i daného pacienta konzultovat přímo s Centrem pro hereditární ataxie FN Motol.

Friedreichova ataxie je nejčastější dědičnou ataxií, která je zároveň jednou z nejzávažnějších. Diagnostikována bývá nejčastěji u mladých pacientů do 25 let věku. Odhadovaná prevalence tohoto vzácného onemocnění je v Evropě 2–4/100 000 obyvatel. V České republice je prevalence kolem 1/200 000 obyvatel. Vysvětlením může být nižší frekvence přenašečů či nedostatečná diagnostika (Zumrová et Šťovíčková, 2024).

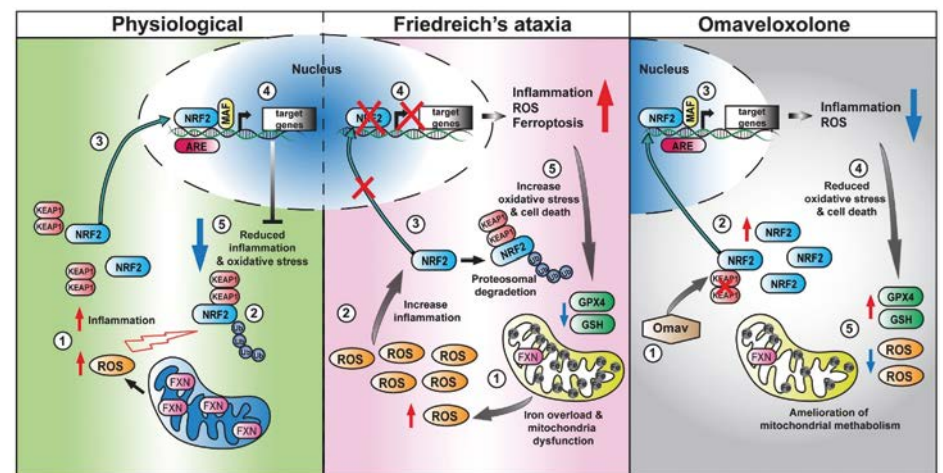
Tradičně je k FA přistupováno jako k neurodegenerativnímu onemocnění s hlavním projevem ataxie, ale důležité je si uvědomit, že onemocnění je multisystémové a vyžaduje komplexní péči (Keita et al., 2022). Ataxie je kombinovaná mozečková, senzická i vestibulární. S dominancí na dolních končetinách se rozvíjí smíšená paréza, axonální neuropatie s absencí šlachookosticových reflexů, pozitivita pyramidových iritačních jevů v důsledku degenerace kostikospinální dráhy. Časně se rozvíjí dysartrie. U většiny pacientů je přítomna skolióza a deformita chodidel ve formě pes cavus. Z ostatních projevů dochází relativně často k postižení zrakového nervu, k přítomnosti abnormálních očních pohybů, postižení sluchu. Manifestuje se srdeční onemocnění ve formě dilatační kardiomyopatie nebo arytmie,

Tab. 1. Postup vyšetření u pacientů s nově zjištěnou chronicky probíhající ataxií (Vyháňková et al., 2019)

Postup	Vyšetření
1. krok	anamnestické údaje – osobní a rodinná anamnéza (třígenerační rodokmen)
	neurologické vyšetření
	základní laboratoř – biochemické vyšetření včetně vitamínu B ₁₂ , hormonů štítné žlázy, cholesterolu, jaterních testů, dále krevní obraz a diferenciál, serologie lues
	MRI mozku a krční míchy
2. krok	rozšířené laboratorní vyšetření – vitamin E, alfafetoprotein, ceruloplasmin, měď v moči, laktát, albumin, kreatinináza, paraneoplastické protilátky, anti-GAD, antigliadinové protilátky
	vyšetření likvoru
	elektrofyziologické vyšetření – EEG, EMG, evokované potenciály
	oční vyšetření
3. krok	genetické vyšetření
	1. základní panel 10 genů pro dědičné spinocerebelární ataxie
	2. sekvenování nové generace
	eventuálně selektivní vyšetření genů, nebo vyšetření dědičných metabolických poruch

diabetes mellitus (Keita et al., 2022; Delatycki et al., 2012). Od prvních příznaků při klasické formě je většina pacientů do deseti let upoutána na invalidní vozík. Následkem nemoci je snížena i průměrná délka života, která se pohybuje mezi 40–50 lety (Keita et al., 2022). Příčinou úmrtí bývá nejčastěji srdeční dysfunkce (Delatycki et al., 2012).

Obr. 1. Patofyziologie dráhy Nrf2 a ovlivnění omaveloxolenem; u FA vlivem porušené transkripce proteinu frataxinu v mitochondrii dochází ke snížení Fe-S klastrů; to zapříčiní zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS); dále prostřednictvím neznámých mechanismů je ovlivněna dráha Nrf2 a buňka má následkem toho sníženou obranyschopnost k poškození kyslíkovými radikály; postupně dochází k buněčné smrti; lék omaveloxolon dokáže zasáhnout do tohoto procesu a ovlivnit zvýšenou dostupnost Nrf2; díky tomu se obnovuje redoxní homeostáza a zlepšuje se mitochondriální metabolismus (Pilotto et al., 2024)



Trends in Molecular Medicine

Po téměř 160 let, co je Friedreichova ataxie známá, jí provázal pesimismus. V roce 2024 ale přišla pro pacienty nová naděje v podobě prvního schváleného specifického léku pro pacienty s FA. Jedná se o molekulu s názvem omaveloxolon. Je to semisyntetický triterpenoid na bázi kyseliny oleanolové. Lék zvyšuje obranyschopnost buněk před poškozením oxidačním stresem a zabraňuje apoptóze (Dayalan et al., 2023; La Rosa et al., 2020).

V praxi i ve studiích se pro hodnocení FA používá speciální škála – skóre FARS (z anglického Friedreich's ataxia rating scale), či modifikovaná verze mFARS (Rummey, 2019). Skóre pak koreluje s délkou trvání onemocnění a s mírou narušení každodenních činností.

Lék omaveloxolon ve studii MOXle prokázal pokles skóre mFARS oproti kontrolní skupině s placebem. Zlepšení bylo dosaženo u chodících i nechodících pacientů. Zároveň bylo prokázáno zpomalení progresu oproti historickým kohortám (Lynch et al., 2021).

Typická forma Friedreichovy ataxie začíná v období dospívání. V případě pacientů se začátkem onemocnění v pozdějším věku se na diagnózu FA často nemyslí. U dospělých je větší apel, aby si co nejdéle zachovali svoji soběstačnost, možnost pečovat o rodinu a byli schopni ji i sebe finančně zajistit. Proto je nutné při podezření na FA co nejvíce zkrátit čas od začátku příznaků po stanovení diagnózy provedením genetického vyšetření. Časně zahájení inovativní terapie dokáže zlepšit kvalitu života těchto nemocných.

V následující kazuistice bychom Vám představili příběh pacienta s pozdním nástupem onemocnění, kterého jeho povolání dovedlo k diagnostice pomalu progredujících příznaků.

Kazuistika

45letý, doposud zdravý muž, přichází na rutinní kontrolu k závodnímu lékaři. Povoláním je řidič nákladního vozu. Lékařka zjišťuje celkovou instabilitu při chůzi a zjevnou dysartrii a zvažuje zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel (řidič profesionál – dle přílohy č. 3 k vyhlášce č. 277/2004 Sb. skupina 2) a odesílá pacienta k vyšetření neurologem.

Nejprve svoji cestu začíná v ambulantní sféře. Pacient do této doby nijak vážněji nesto-

nal, není sledován pro běžné civilizační choroby jako vysoký krevní tlak, diabetes nebo dyslipidemie. Léky neužívá. V rodině prvorodných příbuzných jsou zdraví, bez závažnějších onemocnění v anamnéze, nejsou známy problémy s koordinací. Z odebrané anamnézy vyplývá, že se u pacienta potíže s chůzí a stabilitou postupně zhoršují již čtyři roky. Zpočátku si všiml pocitů náhlého „vybočení“ do strany, nejistoty ve tmě. Příznaky nestability výrazněji neprogredují, chodí bez opory, ujde několik kilometrů. Běh je pro pacienta obtížný, již není schopný hrát fotbal ve svém volném čase. Má velmi lehké potíže s řečí, bez poruchy polykání. Subjektivně vnímá i zhoršenou jemnou motoriku pravé ruky.

Objektivní neurologické vyšetření odhaluje lehkou dysartrii, řeč je setřelá a sakadovaná, jinak inervace hlavových nervů je intaktní. Na horních končetinách je hybnost normální, taxe je nepřesná bilaterálně, reflexy jsou nižší symetricky. Na dolních končetinách je normální svalová síla, pyramidové jevy iritační jsou negativní, akrálně jsou vyhaslé reflexy, bilaterálně je lehká dystaxie a vymizelé vibrační cití. Taktilní cití je povšečně zachovalé. Stoj je o širší bazi, chůze je spastická, Rombergův test pozitivní s pádem, tandemovou chůzí nezvládá. Na páteři je pozorována lehká skolióza, jiné deformity přítomné nejsou. Souhrnně je klinicky přítomen lehký neocerebelární i paleocerebelární syndrom, syndrom zadních provazců, lehká dysartrie, lehká paraparéza dolních končetin, skolióza.

Jsou odebrány základní krevní testy. Je doplněno EMG a MR mozku. Je zjištěna hyperlipidemie, MR mozku je s normálním nálezem. EMG výsledek je v závěru popsán jako normální. Základní screening tedy neodhaluje etiologii symptomů. Z ambulantní sféry je pacient směřován na krajské pracoviště k dovyšetření.

Vzhledem k chronicky progredující ataxii je pacient odeslán k dalšímu rozšířeným krevním testům, včetně imunologického profilu, paraneoplastických protilátek, anti-GAD protilátek, HIV a lues screeningu. Vše je bez nálezu patologie. EEG vyšetření je v normě. Likvorové vyšetření se dále neprovádí, je však ke zvážení. Přistupuje se k dalšímu kroku, který zahrnuje genetické vyšetření. Pacient je objednan ke genetickému poradenství v rámci krajského pracoviště klinické genetiky. Genetik má

k dispozici popis neurologických projevů, s pacientem doplňuje rodokmen. Na základě těchto informací je indikováno nejprve vyšetření panelu deseti genů pro spinocerebelární ataxie. Takto je nalezena expanze tripletů GAA více než 65x v genu pro mitochondriální protein frataxin bez přítomnosti normální alely. Na alelách jsou přítomny buď dvě expanze, anebo na jednom chromozomu je přítomna expanze a na druhém delece. Genetické vyšetření tak potvrzuje diagnózu Friedreichovy ataxie.

Po zjištění diagnózy je pacientovi navíc doplněno kardiologické a diabetologické vyšetření, vzhledem k vyšší frekvenci onemocnění srdce a pankreatu v rámci multisystémového postižení při FA. Diabetes ani srdeční poruchy nejsou u pacienta prokázány.

Z krajského pracoviště s výsledky vyšetření a s potvrzenou diagnózou je pacient referován do Centra pro hereditární ataxie FN Motol, kde následně bude probíhat další dispenzarizace. V centru je upřesněna klasifikace onemocnění na tzv. very late-onset formu FA, je požádáno o schválení léčby lékem omaveloxolonem. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel je uznána do konce roku 2025, kdy bude další přezkoumání.

Diskuze

Friedreichova ataxie s pozdějším nástupem v dospělosti patří mezi atypické formy tohoto onemocnění. Jedná se o late-onset formu se začátkem po 25. roku věku, nebo very late-onset formu se začátkem po 40. roku. Počty jedinců s těmito formami jsou nízké – asi 15 % z celkového počtu FA (Lecocq et al., 2016). I když nemocní mají nález na obou alelách, začátek prvních příznaků je posunutý do dospělého věku a zároveň progresu je výrazně pomalejší oproti typické formě. Zde se uplatňuje tzv. fenomén anticipace. Obecně platí, že čím více amplifikací tripletů obsahuje mutovaný gen, tím dříve se nemoc manifestuje a také rychleji progreduje.

Pozdní formy mají odlišný klinický obraz, proto jsou náročnější na rozpoznání a také velice často je stanovena špatná diagnóza (Fearon et al., 2020). Méně se u pacientů objevuje těžká dysartrie, snížená výbavnost reflexů, amyotrofie, svalová slabost, axonální senzorická neuropatie. Také je menší výskyt extraneurálních

INZERCE

postižení jako skolióza, deformita nohou, kardiomyopatie. Naopak více se objevuje spastická ataxie (Lecocq et al., 2016).

Náš pacient se stanovenou very late-onset formou FA odpovídá zmiňované atypické formě. Jeho příznaky jsou lehké až středně těžké, není jasný nález neuropatie na EMG, prozatím kromě skoliózy nebyly zjištěny jiné extraneurální příznaky. Signifikanční je i pomalá progresse. Tento fenotyp mohl uniknout pozornosti a pacient by po dlouhá léta neznal svoji diagnózu. I když příznaky mohou být mírné, tak pro nemocné představují různý stupeň disability, což má pro pacienty a jejich rodiny významné socioekonomické konsekvence. Nihilismus, který provázal stanovení diagnózy FA, se nyní rozplynul v podobě nového léku, jenž může zpomalit progresi onemocnění a prodloužit období, kdy je pacient soběstačný.

O to důležitější roli hraje právě možnost genetického vyšetření pacientů, které je klí-

čové při diagnostice FA. Základní panel deseti genů pro spinocerebelární ataxie, který zachytí amplifikace tripletů GAA, potvrdí onemocnění v 96 % případů. Pokud vychází negativní, nebo byla nalezena amplifikace jenom na jedné alele, je potřeba přistoupit k sekvenování nové generace (NGS), anebo k cílené analýze genů, které odhalí bodové mutace. Některé mutace byly objeveny teprve nedávno a předpokládá se, že se mohou objevovat další. Proto pokud i přes negativní výsledek dříve provedené genetiky, klinické podezření na FA trvá, pak je důvod genetické vyšetření zopakovat. (Zumrová et Štovičková, 2024).

Pacienty po stanovení diagnózy, anebo i před vlastním genetickým vyšetřením, je nutné odeslat do specializovaného Centra pro hereditární ataxie v rámci Fakultní nemocnice v Motole, kde pak probíhá komplexní multidisciplinární péče, kterou všichni pacienti s FA potřebují.

Závěr

Friedreichova ataxie je nejčastější hereditární ataxie. Typická forma začíná v období dospívání, projevy jsou dominantně neurologické, ale postižení je i extraneurální. Má těžce progredující průběh a mladé pacienty v průběhu deseti let upoutá na invalidní vozík. Existují však i atypické formy s rozdílným fenotypem, jejichž příznaky začínají až v dospělém věku. Tito pacienti mohou často uniknout naší pozornosti a stanovení jejich diagnózy může být chybné. Proto všichni jedinci s klinickým podezřením na FA, bez ohledu na věk i aktuální disabilitu, zasluhují naši plnou pozornost a řádné vyšetření. Časně potvrzení diagnózy FA umožňuje inovativní léčbou pozitivně ovlivnit klinické projevy i kvalitu života nejen pacientů, ale i jejich potomků. Genetické vyšetření, které může indikovat každý lékař, hraje v diagnostice klíčovou roli.

LITERATURA

1. Andermann F, Nicolaus Friedreich and degenerative atrophy of the posterior columns of the spinal cord. *Can J Neurol Sci.* 1976;3(4):275-7. doi: 10.1017/s0317167100025452.
2. Bidichandani SI, Delatycki MB, Napierala M, et al. Friedreich Ataxia. In: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, et al. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; December 18, 1998.
3. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science.* 1996;271(5254):1423-7. doi: 10.1126/science.271.5254.1423.
4. Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova AT. Omaveloxolone (Skyclarys™) for patients with Friedreich's ataxia. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(6):394-395. doi: 10.1016/j.tips.2023.03.005.
5. Delatycki MB, Corben LA, Maria BL. Clinical Features of Friedreich Ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1133-1137. doi:10.1177/08830738124448230.
6. Fearon C, Lonergan R, Ferguson D, et al. Very-late-onset Friedreich's ataxia: diagnosis in a kindred with late-onset cerebellar ataxia. *Pract Neurol.* 2020;20(1):55-58. doi:10.1136/practneurol-2019-002368
7. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, et al. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegener Dis Manag.* 2022;12(5):267-283. doi: 10.2217/nmt-2022-0011
8. La Rosa P, Petrillo S, Turchi R, et al. The Nrf2 induction prevents ferroptosis in Friedreich's Ataxia. *Redox Biol.* 2021;38:101791. doi: 10.1016/j.redox.2020.101791.
9. Lecocq C, Charles P, Azulay JP, et al. Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited. *Mov Disord.* 2016;31(1):62-69. doi:10.1002/mds.26382.
10. Lee A. Omaveloxolone: First Approval. *Drugs.* 2023;83(8):725-729. doi: 10.1007/s40265-023-01874-9.
11. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXle Extension. *Mov Disord.* 2023;38(2):313-320. doi: 10.1002/mds.29286.
12. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol.* 2021;89(2):212-225. doi: 10.1002/ana.25934.
13. Paulasová Schwabová J, Danková M. Ataxie. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;81/114(2):131-149. doi: 10.14735/amcsnn2018131.
14. Pilotto F, Chellapandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med.* 2024;30(2):117-125. doi:10.1016/j.molmed.2023.12.002
15. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet.* 2019;5(6):371. doi: 10.1212/NXG.0000000000000371.
16. Vyhnálková E, Mušová Z, Zumrová A, et al. Dědičné cerebelární ataxie u dospělých. *Neurol. praxi.* 2019;20(5):344-350. doi: 10.36290/neu.2019.139.
17. Zumrová A, Štovičková L. Friedreichova ataxie. *Cesk Slov Neurol N.* 2024;6:385-401. ISSN 1803-6597.