

AUTOSOMÁLNĚ RECESIVNÍ A X-VÁZANÉ ATAXIE

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.¹, RNDr. Zuzana Mušová², MUDr. Eva Košťálová³, Ludmila Apltová²,
MUDr. Anna Křepelová, CSc.², MUDr. Kateřina Paděrová¹

¹Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN, Praha

³Ústav dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a FVN, Praha

Autosomálně recesivní a X-vázané spinocerebelární ataxie jsou různorodou skupinou genetických onemocnění začínajících častěji v dětském věku. Rozvíjející se aktuální možnosti diagnostiky na úrovni enzymatické či DNA však potvrzují první manifestaci těchto chorob i v dospělosti; počet takto verifikovaných diagnóz se neustále zvyšuje a zpřesňuje genotyp/fenotypovou korelaci onemocnění. V článku diskutujeme možnosti složité diferenciální diagnostiky v neurologické praxi a upozorňujeme na nejčastější choroby z této oblasti.

Klíčová slova: autosomálně recesivní spinocerebelární ataxie, X-vázané spinocerebelární ataxie, diferenciální diagnostika, DNA diagnostika, FXTAS.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(5): 272–276

Seznam zkratk:

DNA – deoxyribonukleová kyselina

CNS – centrální nervový systém

DMO – dětská mozková obrna

FXTAS – syndrom premutace fragilního X chromozomu s tremorem/ataxií

AT – ataxia teleangiectasia

ATM – ataxia-telangiectasia mutated (tumor supresorový gen)

AD SCA – autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie

AR SCA – autosomálně recesivní spinocerebelární ataxie

FRDA – Friedreichova ataxie

GAA – guanin-adenin-adenin

CGG – cytosin-guanin-guanin

Získané, nedědičné choroby se symptomem ataxie

V dětském věku se jedná zejména o důsledky kongenitálního poškození CNS, expanzivní procesy zadní jámy, záněty, chronické vitaminové deficiencie ať již při nedostatečné vyvážené stravě či při malabsorpčním syndromu

V dospělém věku zahrnuje diferenciálně diagnostická rozvaha spíše choroby cévní, roztroušenou sklerózu, paraneoplastické syndromy související s karcinomy vaječníků, prsu nebo plic, vzácněji primární či metastatické tumory, alkoholismus apod., avšak i onemocnění systémová, například endokrinní poruchy (poruchy funkce štítné žlázy, hypoparatyreoidismus) a choroby autoimunní

Poznámka: Výraz „kongenitální“ může být zavádějící. Někdy bývá používán ve významu „vrozený“ = získaný během gravidity, tedy ne dědičný, jindy jako přívlastek označující symptom, který je patrný již při narození – ať již dědičného či nedědičného původu. Druhý výklad vede k překrývání třídění ataxií a k obtížné orientaci v této problematice (tabulka 1)

Úvod

Hereditární ataxie jsou v současné době definovány jako skupina chorob s pomalu progredujícím cerebelárním syndromem, projevujícím se nejvýrazněji ataktickou chůzí, často spojenou s dyskoordinací jemné motoriky, dysartrií i dyskoordinací očních pohybů. Tyto symptomy jsou však nespecifické, mohou se objevit jak u chorob získaných (včetně nežádoucích účinků terapie), tak u chorob dědičných – a to jak autosomálně dominantně, recesivně, X vázaných či chorob s dědičností mitochondriální (4, 14, 15).

Také atrofie v oblasti kmene a cerebela jakožto anatomicko-patologický korelát obtíží nepřiblíží etiologii onemocnění a navíc může v časných stadiích choroby i při jasném klinickém nálezu úplně chybět. Stejně problémy představují i výsledky elektrofyziologických metod, které spíše potvrzují klinický obraz, než přispívají k diferenciální diagnostice (16).

V posledních několika letech byly publikovány desítky prací prokazujících autosomálně recesivní či X vázanou dědičnost v rámci jednotlivých rodin se syndromem spinocerebelární ataxie (5). Na základě tohoto pokroku se však situace stává mnohem více nepřehlednou jak dokumentuje ilustrační tabulka 1. Jedná se o část internetové stránky <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/recatax.html>, jinak velmi dobře aktualizované a s relevantními odkazy. Přehled recesivních ataxií se zde skrývá nenápadně uprostřed tabulky pod názvem „**Ostatní recesivní ataxie**“. Ve skutečnosti pokrývá právě toto dělení ostatní uváděné skupiny. Rozdělení na (autosomálně) **recesivní ataktické syndromy a metabolické ataxie** je poplatné vývoji typu diagnostiky; u většiny tzv. metabolických ataxií se v současné době již doplňuje i diagnostika na úrovni detekce mutací. Navíc by se sem nepochybně dala zařadit i deficiencie koenzymu Q, deficit cytochrom c oxidázy, deficiencie vitaminu E a další ze skupiny recesivní ataktické syndromy. U velké části

diagnóz prezentovaných pod názvem „**Recesivní ataktické syndromy**“ se skrývá pozorování a vyšetřování jednotlivých rodin z celého světa, u kterých se podařilo díky širšímu rodokmenu upřesnit lokalizaci mutace – nepochybně velice významné z hlediska výzkumu, ale pro běžnou denní ambulantní neurologickou praxi nepříliš upotřebitelné.

Problematika uspořádání skupiny **kongenitální ataxie** – byla již nastíněna výše – zde jsou zahrnuty jak stavy, které jsou či mohou být jak získané, tak dědičné a opakuje se problém jednotek definovaných na velmi malém počtu pacientů – viz například jednotka **ataktická dětská mozková obrna**. Jistě by se s úspěchem dalo diskutovat nad závěry práce „A gene for ataxic cerebral palsy maps to chromosome 9p12–q12“ autorů McHale et al. (2000) (17) ohledně dědičnosti DMO. Autoři uvádějí, že 50 % pacientů s ataktickou formou DMO má genetický podklad a prezentují výsledky genetické analýzy jedné asijské rodiny, která byla vedena pod diagnózou DMO i když dědičnost svědčila pro autosomálně recesivní přenos. Fakt, že pod diagnózou DMO, tedy onemocnění získaného, se ve skutečnosti skrývá řada nepoznaných nebo dosud neznámých metabolických genetických poruch je nepochybný. Jednou z nich pravděpodobně trpí i výše popsaná rodina, avšak označit ji názvem „**ataktická forma DMO**“ se jeví jako velmi nepříhodné. Nepochybně by pod jiným názvem více odpovídala skupině recesivní ataktické syndromy.

Mechanistické uspořádání těchto komplexních přehledů snad nejlépe dokumentuje odstavec **X-vázané ataxie**. Nejen, že se zde setkáme s jednotkou **extrapyramidová onemocnění**, ale zároveň je zde uveden i **syndrom Rettův**. Vzhledem k tomu, že ataxie je, byť rozhodně ne jako dominující příznak, u velké části dívek s Rettovým syndromem přítomna, je zdánlivě vše v pořádku až na to, že nikde jinde nefi-

Tabulka 1. Hereditární ataxie: recesivní, kongenitální a X-vázané <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/recatax.html>

Neuromuscular

Front, Search, Index, Links, Pathology, Molecules, Syndromes, Muscle, NMJ, Nerve, Spinal, Ataxia, Antibody & Biopsy, Patient Info

HEREDITARY ATAXIA: RECESSIVE, CONGENITAL & X-LINKED

Recessive ataxia syndromes

[ARCA1 \(SCAR8\)](#): SYNE1; 6q25
[Ataxia-Oculomotor Apraxia 1 \(AOA1\)](#): Aprataxin; 9p13
[Ataxia-Oculomotor Apraxia 2 \(SCAR1\)](#): Senataxin; 9q34
[Ataxia telangiectasia](#): ATM; 11q22
[Ataxia telangiectasia-like \(ATLD\)](#): MRE11; 11q21
[Ataxia with neuropathy \(SCAN1\)](#): TDP1; 14q31
[Ataxia with upgaze palsy](#)
[Baltic Myoclonus \(Unverricht-Lundborg\)](#): Cystatin B; 21q22
[Cardiomyopathy, dilated + Ataxia](#): DNAJC19; 3q26
[Cayman ataxia](#): ATCAY; 19p13
[Cerebelloparenchymal disorders \(CPD\)](#): [II](#), [III](#), [IV](#), [V](#)
[Charlevoix-Saguenay - Spastic Ataxia](#): Sacs1; 13q12
[Childhood onset \(SCAR7\)](#): 11p15
[Cockayne Syndrome A](#): ERCC8; 5q12
[Cockayne Syndrome B](#): ERCC6; 10q11
[Coenzyme Q10 deficiency](#): Aprataxin; 9p13
[Cytochrome c Oxidase I](#): Mitochondrial
[Early onset with retained reflexes \(EOCA\)](#): 13q12
[Epilepsy & Mental retardation](#): 16q21
[Friedreich ataxia](#): Frataxin (FRDA); 9q13
[Friedreich ataxia 2 \(FRDA 2\)](#): 9p23
[Hearing loss & Optic atrophy \(SCAR3\)](#): 6p21
[Hypogonadism](#)
[Infantile Onset Spinocerebellar Ataxia](#): Twinkle; 10q24
[Karak](#): PLA2G6; 22q13
[Laryngeal paralysis & Motor neuropathy](#)
[Leukoencephalopathies with vanishing white matter](#)
[Macular dystrophy](#)
[Marinesco-Sjögren](#): SIL1; 5q31
[MIRAS](#): POLG1; 15q25
[Portneuf spastic ataxia](#): 2q33
[Posterior column + Retinitis pigmentosa](#): 1q31
[Saccadic intrusions \(SCAR4\)](#): 1p36
[Salla syndrome \(Sialic acid storage\)](#): SLC17A5; 6q14
[Slow eye movements](#)
[Thalamic lesions & Adult onset ataxia](#)
[Vitamin E deficiency](#): α -tocopherol transfer protein; 8q13
[Xeroderma pigmentosum](#)

Metabolic ataxias

[Abetalipoproteinemia](#): MTP; 4q22
[Biotinidase Deficiency](#): 3q25
[Carnitine acetyltransferase](#): 9q34
[Cerebrotendinous Xanthomatosis](#): CYP27; 2q33
 [\$\gamma\$ -Glutamyl Cysteine Synthetase](#): 6p12
[Hartnup](#): SLC6A19; 5p15
[Hyperammonemic](#): Urea cycle
[Hypobetalipoproteinemia](#): APOB; 2p24, 3p22
[L-2-Hydroxyglutaric acidemia](#)
[Maple Syrup Urine Disease](#): BCKDH; 19q13
[3-Methylglutaconic aciduria](#): DNAJC19; 3q26
[Niemann-Pick Type C](#): NPC1; 18q11
[Refsum Disease](#): PHYH; 10pter
[Wilson's Disease](#): ATP7B; 13q14

X-linked ataxias

[Arts Syndrome](#)
[CLA2](#)
[Congenital](#)
[Extrapontine disorders](#)
[Pelizaeus-Merzbacher allelic variant](#)
[Pyruvate dehydrogenase E1- \$\alpha\$](#)
[Rett syndrome](#)
[SCAX4](#)
[Sideroblastic anemia](#)
[Tremor & Cognitive decline](#): FMR1; Xq27

Other recessive ataxias

[Congenital ataxias](#)
[DNA repair defects](#)
[Metabolic ataxias](#)
[Mitochondrial](#)
[Multisystem disorders](#)

Other ataxia syndromes

[Dominant ataxias](#)
[Spastic ataxias](#)

Congenital ataxias & cerebellar disorders

[Aprosencephaly & cerebellar dysgenesis](#)
[Ataxia-Deafness](#): X
[Ataxia-Mental retardation](#): Xq24-q27
[Behr syndrome](#)
[CAMOS \(SCAR5\)](#): 15q24
[Carbohydrate deficient glycoprotein](#)
[Cerebellar ataxia 1 \(SCAR2\)](#): 9q34
[Cerebellar ataxia 3 \(SCAR6\)](#): 20q11
[Cerebellar & Pancreatic aplasia](#): PTF1A; 10p13
[Cerebellotrigeminal dermal dysplasia](#)
[Cerebral palsy, Ataxic](#): 9p12-q12
[COACH](#)
[Congenital muscular dystrophies](#)
[Dandy-Walker](#)
[Fibroblast growth factor receptor-3](#)
[Gillespie](#)
[Hoyeraal-Hreidarsson](#): Dyskerin; Xq28
[Joubert syndromes](#)
[Type 1](#): 9q34
[Type 2](#): 11p12
[Type 3](#): AH11; 6q23
[Type 4](#): NPHP1; 2q13
[Type 5](#): CEP290; 12q21
[Type 6](#): TMEM67; 8q21
[Type 7](#): RPGRIP1L; 16q12
[Lissencephaly](#)
[Cleft palate & Cerebellar hypoplasia](#)
[Cerebellar hypoplasia](#): RELN; 7q22
[Pitt-Hopkins](#): TCF-4; 18q21
[Pontocerebellar hypoplasia](#)
[Spinal muscular atrophy \(PCH1\)](#)
[Progressive cerebral atrophy \(PCH2\)](#)
[Progressive microcephaly \(CLAM; PCH3\)](#): 7q11
[Fatal infantile \(PCH4\)](#)
[Fetal onset \(PCH5\)](#)
[Pontocerebellar hypoplasia \(PCH6\)](#): RARS2; 6
X-linked
[Congenital ataxia](#): Xq23
[SCAX1](#): Xp11
[SCAX2](#)
[Ataxia-Deafness \(SCAX3\)](#)
[Hoyeraal-Hreidarsson](#): DKC1; Xq28
[Ataxia + Epilepsy](#): OPHN1; Xq12

guruje například autosomálně recesivní syndrom Angelmanův, u něhož je cerebelární symptomatologie vyjádřena minimálně ve stejném procentu případů.

Předchozí poznámky nejsou zdaleka vyčerpávající a měly jen nastínit rozsáhlou problematiku, užitečnost, ale zároveň i nepřehlednost řady schémat a tabulek, snažících se postihnout celou oblast ataxií.

Diferenciální diagnostika

Není možné navrhnout jednotný racionální vyšetřovací postup, který by byl závazný pro každého pacienta s ataxií, protože již třeba samotná anamnestická data mohou vyšetřování posunout určitým směrem a řada doporučených vyšetření se stává v tu chvíli opsolentními. Navrhovaná vyšetřovací

schémata (včetně schématu 2. Diferenciální diagnostika spinocerebelárních ataxií v článku Zumrová a kol. Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie v tomto čísle časopisu) je proto nutné brát racionálně, s ohledem na zátěž pacienta i dostupnost metod a teprve v případě přetrvávajících nejasností ohledně diagnózy rozšiřovat vyšetřovací postupy.

Obecně by do prvního diagnostického programu v případě rozvoje ataxie mělo patřit:

- základní biochemické a hematologické vyšetření
- vyšetření mozku a horní C páteře magnetickou rezonancí (CT je v této oblasti méně výtečné)
- vyšetření EEG
- vyšetření EMG v případě snížených šlachosvalových reflexů
- vyšetření vitamínu E

- vyšetření hladin hormonů štítné žlázy a příštítných tělísek
- vyšetření mozkomíšního moku
- podrobné interní vyšetření včetně ultrazvukového vyšetření břicha, malé pánve, RTG plic, imunologické vyšetření apod.

V případě přetrvávání nejasností ohledně etiologie obtíží zůstávají pro další diagnostický postup dvě výchozí možnosti:

1. na základě anamnestických údajů se jedná o **hereditární onemocnění**, lze určit typ dědičnosti (AD, AR, X-vázaná) a odtud vycházet v další až již molekulárně-genetické či biochemické diagnostice
2. případ je v rodině **sporadický** – jde tedy o:

- onemocnění získané, které se nepodařilo základní baterií testů prokázat,
- onemocnění dědičné, avšak první mutaci v rodině nebo modus dědičnosti nelze zjistit na základě nedostatečných údajů od rodiny, vlivem anticipace, neúplné penetrance apod.

Tyto případy představují nejproblematičtější a bohužel velmi častou situaci, kdy při hledání „jehly v kupce sena“ je pak téměř naslepo aplikována celá řada pomocných enzymologických i molekulárně genetických vyšetření a diagnóza přesto zůstává syndromologická.

Domníváme se, že je v této chvíli racionálnější vycházet z doby manifestace prvního příznaku onemocnění (19) bez ohledu na incidenci uvažovaných chorob v populaci. Ta nemusí v řadě případů odpovídat skutečnosti z prostého důvodu, že se na tu kterou chorobu jako „vzácnou“ vůbec nepomyslí a tím se, ani post mortem (!) nediodagnostikuje. I když někdy pomůže časový faktor, kdy další přibývajícím symptomy či nové diagnostické postupy umožní přesné zařazení, nelze na tuto situaci spoléhat a je vhodné nechat uložit vzorek pacientovy DNA pro možnosti další, třeba i velmi vzdálené diagnostiky v rodině.

V dalším textu jsou uvedeny dvě nejčastější autosomálně recesivní ataxie, jejichž diagnostiku lze provést už v rámci ambulantní praxe a FXTAS (syndrom fragilního X chromozomu s tremorem a ataxií), relativně nová jednotka, kdy mutace leží sice na X chromozomu, avšak jedná se o chorobu repeatovou, u které se může premutace projevit ataxií u obou pohlaví.

Ataxia teleangiectasia, Louisové-Barové syndrom

AT je progresivní multiorgánové onemocnění na podkladu chromozomální instability v době metafáze. Jediný známý gen spojovaný s touto chorobou je tumorsupresorový gen ATM, uložený na 11. chromozomu (11q22–q23), ve kterém již bylo popsáno více než 270 mutací (2). Produktem genu je protein ATM ze skupiny fosfatidylinositol 3-kináz, hrající důležitou roli v kontrole nádorového bujení, účastní se kontroly buněčného cyklu a reparačních pochodů. Jeho defekt vede k imunodeficienci, neurodegeneraci a zvýšené radiosenzitivitě. Výskyt je různý dle populací, kolísá od 1/40–1/300 tisíc živě narozených dětí. Závažná je vysoká frekvence heterozygotních nosičů mutace v populaci, kteří jsou také ohroženi rozvojem nádorového onemocnění. Klinická diagnostika je jednoduchá v případě kompletní triasy:

1. **progredující ataxie**
2. **teleangiektázie spojivky a kůže**
3. **imunodeficit jak v oblasti buněčné imunity (T lymfocyty), tak v oblasti humorální imunity (B lymfocyty).**

K zacílení genetického laboratorního vyšetření je vhodné provést **MRI mozku** (7) pro poměrně časně se manifestující atrofii mozečku, **vyšetření imunologické** a zjistit **hladinu alfa-fetoproteinu**. Potvrzení diagnózy se v naší republice provádí cytogeneticky, DNA diagnostika je zatím dostupná jen v rámci výzkumu.

První příznaky onemocnění se objevují obvykle prvním až pátým rokem věku zhoršováním stability chůze. *Pozor! Časnější nástup příznaků může být při patologické perinatální anamnéze zaměněn za příznak dětské mozkové obrny.* Paleocerebelární syndrom se může během několika následujících let i relativně zlepšovat, avšak posléze dochází k trvalé progresi zahrnující i neocerebelární symptomatiku, choreoatetotické dyskinézy a poruchu hybnosti bulbů ve smyslu horizontálních i vertikálních sakád. Okulomotorická teleangiektázie se manifestuje v různém časovém odstupu od prvních motorických příznaků, většinou kolem 6.–8. roku. Jejich koincidence s cerebelárním syndromem pak vede většinou poměrně jistě k diagnóze. Vzácně byli popsáni pacienti s pozdním začátkem motorických obtíží (3. dekáda) anebo bez konjunktiválních a kožních projevů, což je dáno částečně zachovanou hladinou funkčního enzymu. U části pacientů je v pozdějších stádiích nacházena senzitivní neuropatie i známky spinální muskulární atrofie.

Problémy v diferenciální diagnostice vznikají nejčastěji u pacientů s pozdějším začátkem příznaků, kdy se myslí, zejména před rozvojem teleangiektází, spíše na ataxii Friedreichovu. V dalším průběhu choroby se však u Friedreichovy ataxie rozvíjejí kostní deformity a v klinickém obrazu je, narozdíl od čistě mozečkové ataxie u AT, stále zřetelnější postižení zadních provazců. Závadějící bývá také absence imunodeficitu a malá nemocnost u téměř třetiny pacientů s AT.

Pravděpodobnost vzniku malignity je u homozygotních jedinců udávána až téměř 40 %, přičemž nejčastější je výskyt lymfomů a leukémií v adolescentním věku. U starších pacientů se zvyšuje podíl vzniku epiteliálních nádorů (žaludek, hrtan, příušní žláza, kůže, prs, vaječník). S nosičstvím AT je pravděpodobně spojen zvýšený výskyt sporadických karcinomů prsu. Klinický stav pacientů bývá dále komplikován hormonálními dysbalancemi, glukózovou intolerancí a anémií (8).

Ataxie Friedreichova

FRDA je autosomálně recesivně dědičné neurodegenerativní onemocnění, jehož příčinou je intro nová expanze GAA repeatů v X25 genu na 9. chromozomu. Jedná se o nejběžnější hereditární ataxií s udávanou incidencí 1–2/100 000 obyvatel. FRDA byla popsána v roce 1863 jako neurodegenerativní onemocnění postihující mozeček a míchu. Později se spektrum příznaků rozšířilo a byly popsány pří-

pady, u kterých klinický obraz svědčil i pro nekonstantní postižení mozkového kmene, periferních nervů a kortexu. Od roku 1996 je dostupná DNA diagnostika (3). Mutace v X25 genu na 9. chromozomu (v 95 % zmnožení GAA repeatů) způsobuje poškození funkce frataxinu s následným mitochondriálním oxidativním stresem.

První klinické příznaky se u FRDA manifestují nejčastěji koncem druhé poloviny první dekády života, vzácněji byli popsáni pacienti se začátkem onemocnění kolem druhého roku, avšak i pacienti s prvními obtížemi v druhé či třetí dekadě, anebo později. Počátečním příznakem bývá paleocerebelární symptomatologie, často rodiči interpretovaná pouze jako neobratnost, obtíže se typicky zhoršují po zavření očí nebo ve tmě. Příznaky mohou být zpočátku asymetrické. Postupně se zhoršuje koordinace pohybů horních končetin, někdy bývá pozorován třes či choreiformní dyskinézy končetin či mimického svalstva, event. třes hlavy. Nález nystagmu není výjimkou stejně jako rychle se zhoršující dysartrie (1, 6).

Postiženy mohou být i ostatní hlavové nervy ve smyslu zevní anebo vnitřní oftalmoplegie, v různém stupni poruchy sluchu a zraku. Vyšší nervové funkce jsou většinou při orientačním vyšetření intaktní, speciální testy v některých případech prokazují kognitivní dysfunkce. Šlachosvalové reflexy končetin vyhasínají obvykle v časných stádiích onemocnění, hluboké čítí může být, zejména u mladších pacientů, dlouho zachováno. V kontrastu s vyhasínajícími reflexy je dobře výbavný pyramidový iritační jev Babinského. U Friedreichovy ataxie s adultním začátkem však mohou být reflexy zachovány a pyramidové jevy iritační chybět (!). Taktilní a algické čítí bývá zachováno, k alteraci může dojít až v pozdních stádiích nemoci, popsány byly i poruchy autonomní inervace povrchových vrstev kůže.

Kostní deformity zahrnují pes cavus, kladívkovité postavení prstů, někdy i deformity rukou a flekní kontraktury kloubů, známe však i pacienty s pedes plani. Častým nálezem bývá rozvoj kyfoskoliózy. Udává se, že ortopedické operace nebývají přínosem, protože organismus nemusí být při postižení zadních provazců a mozečku být schopen kompenzovat náhle změně těžiště těla. U dvou pacientů v České republice však byla skolióza prvním příznakem a byla úspěšně odoperována ještě před stanovením základní diagnózy.

Mezi ostatní projevy FRDA patří hypertrofická kardiomyopatie a diabetes mellitus. EKG změny jsou popisovány u 90 % pacientů s juvenilní formou. Diabetes mellitus začíná nejčastěji až ve třetí dekadě a většinou je obtížně kompenzovatelný inzulinem. Popisovány bývají i stavy hypotermie, intermitentního vomitu a poruchy ventilace.

Stejně jako u ostatních hereditárních ataxií jsou výsledky pomocných vyšetřovacích metod sice často patologické, ale nespecifické. Již v časných stádiích nemoci může MRI vyšetření prokázat atrofii horního úseku krční míchy, mozeček atrofuje až později (11).

V terapii je nutná intenzivní rehabilitace, terapie polyvitaminózní a v indikovaných případech nootropní či kognitivní. Náзор na podávání lidebedonu, derivátu koenzymu Q, k ovlivnění kardiomyopatie, není jednoznačný. Kromě neurologa a rehabilitačního pracovníka musí pacienti s verifikovanou Friedreichovou chorobou sledovat kardiolog, endokrinolog a ortoped.

Zatím bylo v České republice (DNA laborator Ústavu biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN Motol, Praha) diagnostikováno 46 pacientů z 39 rodin s Friedreichovou ataxií, z toho u 17 (!) z nich se první příznaky objevily po 20. roku věku – tedy podle původních klinických diagnostických kritérií dle Hardingové (10) by jejich diagnóza nebyla vůbec stanovena; u 1 pacienta byl motorický vývoj opožděn od počátku, u dvou se příznaky manifestovaly již kolem 2. roku života.

Syndrom fragilního chromozomu X s tremorem/ataxií (FXTAS)

Syndrom fragilního X chromozomu s tremorem/ataxií (FXTAS) je progresivním, zatím pouze v dospělosti popsaným onemocněním v důsledku premutace ve FMR1 genu (plná mutace, tedy elongace CGG repeatů přesahující počet 200 je příčinou syndromu fragilního X chromozomu). Zatímco prevalence premutace v populacích je známá (cca 1 na 260 žen a 1 na 800 mužů), prevalence FXTAS zatím exaktně určena není, v dosud publikovaných souborech pacientů se poměrně výrazně liší (9, 13).

Mezi charakteristické příznaky onemocnění patří podle recentních studií kromě tremoru a ataktické chůze demence, parkinsonský syndrom, neuropatie a autonomní dysfunkce. Důležitým diferenciálně diagnostickým vodítkem mohou být bilaterální hyperintenzity v oblasti středních mozkových pedunkulů v T2 vážených obrazech na MRI, což může podstatně zkrátit diagnostický postup a vést ke stanovení diagnózy (12).

Syndrom FXTA aktuálně rozšiřuje diferenciálně diagnostické možnosti jak u pacientů s progresivní ataxií, tak *atypickým parkinsonským syndromem či jinými extrapyramidovými poruchami (!)* Jeho znalost a detekce u pacientů má však i další důležitý praktický dopad – umožňuje zajistit rodinám pacientů genetickou prevenci, a tak eliminovat závažné onemocnění (syndrom fragilního X chromozomu) v dalších

generacích. Diagnostika mutací ve FMR1 genu se v České republice provádí ve 3 laboratořích (Praha, Brno – viz <http://www.uhkt.cz/nrl/db>).

V souboru 256 pacientů s progresivní ataxií jsme našli premutaci ve FMR1 genu u dvou pacientů. V jednom případě se jednalo o zatím zřejmě asymptomatickou konkomitanci s mutací ve X25 genu (pacientka s adultní formou ataxie Friedreichovy) (18), u druhého pacienta symptomatologie i MRI obraz odpovídaly typickému FXTAS. Třetí zatím diagnostikovaný pacient v České republice byl potvrzen DNA analýzou na základě pozitivní rodinné anamnézy (syndrom fragilního X chromozomu u vnuka).

Závěr

Díky digitalizaci a možnostem promptního přenosu dat došlo během několika posledních let k neuvěřitelnému nárůstu informací ve všech oborech – oblast diferenciální diagnostiky progresivních ataxií není výjimkou. Na rozdíl od „relativně“ přehledné skupiny AD SCA (odmyslíme-li obtíže s transformací dřívějších diagnóz definovaných na podkladě klinického obrazu v kombinaci s elektrofyziologickými, event. zobrazovacími metodami), zůstávají AR SCA a ataxie s dědičností vázanou na X chromozom velkým nejednotným seskupením chorob, které váže jeden z jejich

symptomů – ataxie – a to ještě ne vždy jako příznak dominující. Na rozdíl od AD SCA lze však u řady z nich využít k diagnostice vyšetření biochemická, imunologická, event. zacílit diagnostiku na základě charakteristického multiorgánového postižení. Je třeba mít stále na paměti, že se tyto choroby, ať je již nazveme genetické či metabolické, mohou manifestovat v dětském i dospělém věku. Jejich diagnostika, jakkoliv ve většině případů neumožní cílenou terapii, je podkladem jednak pro prevenci další manifestace v rodině, ale i pro samotného pacienta znamená nejen výrazné snížení psychického stresu, ale také úlevu od aplikace dalších, někdy nepříjemných a bolestivých vyšetřovacích metod.

Podporováno z VZ FN Motol MZO
0064203-6505.

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84, 150 00 Praha 5-Motol
e-mail: alena.zumrova@lfmotol.cuni.cz

Literatura

- Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. *Pediatr Neurol* 2003; 28(5): 335–341.
- Ball LG, Xiao W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26(8): 897–907.
- Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423–1427.
- De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol* 2004; 251(8): 913–922.
- Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias. II. Autosomal recessive ataxias. *Neurol Sci* 2001; 22(3): 219–228.
- Durr A, Cossee 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.
- Farina L, Uggetti C, Ottolini A, Martelli A, Bergamaschi R, Sibilla L, Zappoli F, Egitto MG, Lanzi G. Ataxia-telangiectasia: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(5): 724–727.
- Gueven N, Chen P, Nakamura J, Becherel OJ, Kijas AW, Grattan-Smith P, Lavin MF. A subgroup of spinocerebellar ataxias defective in DNA damage responses. *Neuroscience* 2007 (in press).
- Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, Grigsby J, Gage B, Hagerman PJ. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001; 57(1): 127–130.
- Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. In: Harding AE, Deufel T (eds.) *Advances in Neurology* 1993. Raven Press, New York, pp 1±14.
- Chakravarty A. Friedreich's ataxia-yesterday, today and tomorrow. *Neurol India* 2003; 51(2): 176–182.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levine R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 869–878.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, Zhang L, Jardini T, Gane LW, Harris SW, Herman K, Grigsby J, Greco CM, Berry-Kravis E, Tassone F, Hagerman PJ. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291(4): 460–469.
- Kaplan J. Spinocerebellar ataxias due to mitochondrial defects. *Neurochem Int* 2002; 40(6): 553–557.
- Margolis RL. The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2(5): 447–456.
- Mariotti C, Di Donato S. Cerebellar/spinocerebellar syndromes. *Neurol Sci* 2002; 22(2): 88–92.
- McHale DP, Jackson AP, Campbell, Levene MI, Corry P, Woods CG, Lench NJ, Mueller RF, Markham AF. A gene for ataxic cerebral palsy maps to chromosome 9p12–q12. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8(4): 267–272.
- Zumrová A, Mazanec R, Vyhnaček M, Krepelová A, Musová Z, Krilová S, Appltova L, Havlicovicova M. Concomitancy of mutation in FRDA gene and FMR1 premutation in 58 year-old woman. *NeuroEndocrinol Lett* 2005; 26(1): 71–74.
- Zumrová A. Spinocerebellární ataxie část I. – pokroky a problémy diagnostiky. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2001; 5: 259–267.