

podmíněných ataxií pro nás zůstává trvalou, nejen terapeutickou výzvou.

## Friedreichova ataxie

Friedreichova ataxie (FA) je genetická, progresivní a invalidizující neurodegenerativní porucha hybnosti doprovázená četnými non-neurologickými příznaky, s typickou manifestací před 20. rokem věku. Představuje nejčastější autozomálně recesivní (AR) dědičnou ataxii, a zároveň vůbec nejčastější typ hereditární ataxie v rámci kavkazské populace. I přesto ale spadá do kategorie vzácných onemocnění, v České republice (ČR) jí trpí asi 50 pacientů (je otázkou, nakolik je toto onemocnění poddiagnostikováno). FA byla poprvé popsána Nicolausem Friedreichem, německým patologem a profesorem medicíny (Delatycki et al., 2000; Schulz et Pandolfo, 2013). Friedreich ve svých pracích popsal onemocnění u devíti členů ze tří rodin a v roce 1876 vyslovil předpoklad dědičné povahy poruchy (Koeppen, 2013; Schulz et Pandolfo, 2013). Objevit genetický defekt, který je podkladem FA, však trvalo celých 120 let (Campuzano et al., 1996; Schulz et Pandolfo, 2013). Identifikace mutace v genu kódujícím frataxin (FXN) akcelerovala rychlý vývoj v oboru a FA se záhy stala modelovou poruchou.

Funkce frataxinu zatím není plně objasněna, postupně však bylo zjištěno, že jde o esenciální mitochondriální protein, zajišťující homeostázu železa v mitochondriích a v případě jeho nedostatku se zvyšuje náchylnost těchto organel k oxidativnímu stresu. Podstatou FA je tedy mitochondriální dysfunkce v důsledku snížené exprese genu FXN pro protein frataxin. Nepříznivě ovlivněny jsou energeticky náročné buňky jako neurony, kardiomyocyty nebo pankreatické beta buňky závislé na produkci adenosintrifosfátu (ATP). Na molekulární úrovni se jedná o poruchu způsobenou abnormální expanzí trinukleotidového repeatu GAA (nukleotidy guanin-adenin-adenin) v prvním intronu genu pro mitochondriální FXN, lokalizovaný na dlouhém raménku 9. chromozomu (Schulz et Pandolfo, 2013; Synofzik et Németh, 2018). V normální populaci bývá počet GAA tripletů < 30. Zhruba u 96–98 % pacientů s FA je detekována amplifikace repetice GAA až na 66–1 700 kopií na obou alelách genu FXN (u 2–4 % nemocných byly popsány jiné

mutace v daném genu, resp. na jedné alele dochází k expanzi GAA tripletů, na druhé k bodové mutaci) (Campuzano et al., 1996; De Castro et al., 2000; Galea et al., 2016; Koeppen, 2011; Montermini et al., 1997; Pandolfo et Pastore, 2009; Synofzik et Németh, 2018).

I přes kontinuální intenzivní výzkum zůstává zatím FA nevléčitelnou nemocí. Podobně jako v případě mnoha jiných neurodegenerativních chorob byla i u pacientů s FA až dosud hlavním těžištěm terapie pouze symptomatická léčba. Situace v zemích Evropské unie se změnila letos příchodem nového léku, prvního svého druhu – first-in-class, jenž zasahuje přímo do patofyziologie nemoci a přináší pacientům naději na zpomalení progresu onemocnění a významné zlepšení kvality života.

## Klinický obraz

I když se první příznaky FA objevují charakteristicky ve druhé dekádě života ve věku mezi 10 a 15 lety, jsou známé i formy s časným nástupem do 10. roku věku, a také formy pozdní – tzv. late-onset FA (LOFA) s prvními symptomy po 25. roku nebo very late-onset FA (VLOFA) se začátkem rozvoje příznaků až po 40. roku. V literatuře jsou zdokumentované případy stanovení diagnózy FA ve druhém roce, ale i v 80 letech. Obecně platí, že čím dříve nemoc propukne, tím rychlejší a horší je její vývoj (Bhidayasiri et al., 2005; Bidichandani et al., 2000; Parkinson et al., 2013). Příznačný klinický obraz (Obr. 1) je důsledkem především kombinované ataxie jak zadněprovazcové, tak mozečkové, avšak svůj podíl zde mají též

projevy postižení horního i dolního motoneuronu, vytvářející obraz smíšené parézy s akcentem na dolních končetinách. Kromě degenerace a abnormálního vývoje mozečku a míchy se tak uvádí i poškození ve smyslu progresivního úbytku buněk v gangliích zadních míšních kořenů, jader hlavových nervů, poškození mozkového kmene, kortikálních, vestibulárních drah včetně periferní vestibulopatie (Fahey et al., 2008; Koeppen, 2011; Pandolfo et Pastore, 2009). Příznaky FA bývají zpočátku nespecifické ve smyslu zakopávání, často rodiči interpretovaného jako neobratnost, přičemž obtíže se typicky zhoršují ve tmě / po zavření očí. Po pár letech se začíná zhoršovat chůze a rovnováha, dochází k častým pádům, relativně časně se objevují poruchy artikulace a polykání. S progresí stavu je velká část nemocných odkázána na invalidní vozík. Většina pacientů ztratí schopnost chodit, stát nebo dokonce sedět bez opory do 10–15 let od začátku nemoci (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Kognice zůstává obecně dobře zachována, nicméně byly zjištěny určité diskrétní abnormality především v exekutivních funkcích (Corben et al., 2006). Zcela dominantní je závažné fyzické postižení, které má rozsáhlý dopad na osobní i profesní rozvoj osobnosti.

V objektivním neurologickém nálezu bývá patrná progredující ataktická chůze, neoce-rebelární symptomatika s intencionálním tremorem, nystagmus, různě závažné poškození zraku asociované s atrofií zrakového nervu, nezřídka je onemocnění spojeno s poruchami až ztrátou sluchu. Na dolních končetinách

Obr. 1. Charakteristický klinický obraz pacientů s FA

