

může být zřetelně vyjádřena spasticita, typická je hypo- až areflexie a v kontrastu s ní dobře výbavné extenční pyramidové jevy (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Otázka přítomnosti či absence šlachosvalových reflexů na dolních končetinách vyvolávala mezi odborníky v 90. letech 19. století rozporuplné názory. Někteří tvrdili, že FA nelze oficiálně diagnostikovat, pokud je možné tyto reflexy vyvolat, zatímco jiní konstatovali, že reflexy u FA mohou být zachovány (Hodge, 1897; Ladame, 1890). Dnes víme, že zachovaná výbavnost šlachosvalových reflexů je obvykle popisována přibližně u 25 % geneticky verifikovaných FA pacientů s adultním nástupem prvních příznaků a atypickým průběhem nemoci (pyramidové iritační jevy mohou v tomto případě naopak chybět) (Diehl et al., 2010). Postupně dochází k poruše vibračního cití a polohocitu následkem zasažení periferních nervů a senzitivních míšních drah. S progresí nemoci klesá schopnost vnímání jemného doteku, bolesti a tepelných podnětů (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Řeč je typicky dysartrická, sakadovaná, tempo řeči je pomalé. Může se též vyskytovat nepřírozené kolísání síly hlasu, hypernazalita či nepravdělné artikulační kolapsy dodávající řeči ráz „opilstí“ (Brendel et al., 2013; Schirinzí et al., 2020; Vogel et al., 2017).

FA je onemocnění multisystémové a vedle neurologických příznaků může být přítomno postižení kardiovaskulárního, endokrinního nebo muskuloskeletálního systému a součástí klinického obrazu bývají i autonomní obtíže. Sekundární kardiovaskulární komplikace se objevují až u dvou třetin pacientů a zahrnují zejména kardiomyopatii připomínající kardiomyopatii hypertrofickou (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). V pozdějších fázích onemocnění jsou nemocní s větší pravděpodobností ohroženi výskytem poruch srdečního rytmu a městnavého srdečního selhání, které představují nejčastější příčinu smrti u pacientů s FA. Průměrný věk dožití se pohybuje kolem 37,5 let (Tsou et al., 2011). Přibližně u 30 % pacientů se vyvine diabetes mellitus, který nelze jednoznačně a jednoduše klasifikovat jako typ I nebo II a může být navíc parciálně refrakterní na konvenční léčbu (Cnop et al., 2013). Klinický obraz FA dále v různé míře zahrnuje skoliózu, jež může

předcházet ostatním příznakům, a charakteristické deformity nohou jako pes cavus či pes equinovarus. Právě závažnost poškození jednotlivých orgánů může značně ovlivnit vlastní průběh nemoci a výrazně limitovat délku života pacientů (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009).

Racionálně-ekonomický diagnostický proces

Ačkoli dnes stojíme na prahu éry telemedicíny a umělá inteligence pomalu, ale jistě proniká do našeho běžného života, nenahraditelnou roli má nadále osobní kontakt s pacientem, jeho pravidelné, pečlivé sledování a zkušenosti lékaře. Proto se diagnostika FA klasicky opírá o důkladnou anamnézu a fyzikální vyšetření. Nález symptomu ataxie spouští poměrně složitý diferenciálně-diagnostický proces. Podrobný algoritmus diferenciální diagnostiky ataxií přesahuje rámec tohoto textu, esenciálně důležité však je rozpoznat příznaky, které doprovázejí onemocnění získaná – léčitelná, resp. dostupnou léčbou více či méně ovlivnitelná – nikoli dědičně podmíněná (v dětském věku jde např. o důsledky kongenitálního postižení centrálního nervového systému, expanzivní procesy zadní jámy lební, záněty či chronické vitaminové deficeience; u dospělých se jedná obzvláště o cévní onemocnění, roztroušenou sklerózu, systémové choroby, endokrinní poruchy nebo některé paraneoplastické syndromy). Jednoznačné vyloučení všech získaných onemocnění představuje hlavní klíč k úspěchu. Už v této fázi diagnostiky je nezbytná multioborová spolupráce. Kromě základního hematologického vyšetření krve včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů, biochemické analýzy spolu s iontogramem, vyšetřením hladin hormonů štítné žlázy a vitaminů (zejména vitaminu E a vitaminů skupiny B), glykovaného hemoglobinu, sedimentace, vyšetření moči je vhodné doplnit imunologický, revmatologický screening a také základní onkoscreening. Z neurologického hlediska doplňujeme především magnetickou rezonanci (MR) mozku a krční míchy, případně vyšetření elektrofyziologická a lumbální punkci. Výběr dalších diagnostických metod a specializovaných testů se samo-

zřejmě odvíjí od výsledků vyšetření předchozích. Po vyloučení získaných příčin přítomného syndromu spinocerebelární ataxie se nám okruh pro určení správné diagnózy zúží jen zdánlivě. V dalším kroku máme totiž na výběr z více než dvou stovek dědičných chorob, jejichž prolínající se symptomy diagnostický proces nijak neulehčují (Paulasová Schwabová, 2018; Zumrová, Kopečková et al., 2007; Zumrová, Mušová et al., 2007).

Abychom mohli nemoc diagnostikovat, je potřeba na ni v první řadě myslet. Ani při současných sofistikovaných možnostech a pokročilých bioanalytických laboratorních metodách nelze plošně vyšetřovat genom/exom či naslepo indikovat celou řadu specifických enzymologických a molekulárně-genetických vyšetření. Je doporučeno provést vyšetření genetickým panelem ataxií, jehož součástí je i FA. Toto vyšetření se v rámci ČR provádí na Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Diagnózu FA při důvodném podezření na tuto klinickou jednotku tedy potvrdí, příp. vyloučí molekulárně-genetické vyšetření genu FXN. Je potřeba zdůraznit, že FA, jakožto onemocnění způsobené expanzí tripletů v nekódující oblasti, není detekovatelné celoxomovým sekvenováním. Mezi další indikační kritéria cíleného genetického testování patří vyšetření přenašečství FA u rodinných příslušníků diagnostikovaných pacientů, u partnerů přenašečů a vyšetření prenatalní.

Omaveloxolon – nová naděje pro pacienty s FA. Svítá na lepší časy?

Obecně lze terapeutické intervence u FA rozdělit do dvou kategorií. První skupina terapeutik včetně genové terapie se zaměřuje na zvýšení, resp. obnovu hladin frataxinu. Druhá skupina zahrnuje přístupy orientované na zvrácení následků ztráty frataxinu na tkáňové úrovni, jakým je například mitochondriální dysfunkce (Boesch et Indelicato, 2023; Gunther et Lynch, 2024; Indelicato et Bösch, 2018). V terapii FA bylo dosud v klinických hodnoceních testováno mnoho molekul rozličné povahy (látky snižující oxidativní stres a zlepšující funkci mitochondrií cheláty železa, stabilizátory/aktivátory/substituenty frataxinu neurotrofické faktory léčiva zvyšující expresi genu pro frataxin a další molekuly, avšak