

raci a potlačuje senescenci buněk a zlepšuje motorické funkce u myši *Atm*^{-/-} (Yang et al., 2021). V Univerzitní nemocnici Akershus v Oslu aktuálně probíhá klinická studie na lidských subjektech s cílem prokázat účinek NAD v prevenci rozvoje progresivního neurologického deficitu u AT. Z NR vzniká v těle NAD⁺, který je koenzymem pro redoxní reakce, což z něj činí klíčový prvek energetického metabolismu, navíc je také nezbytným kofaktorem pro neredoxní NAD⁺-dependentní enzymy, včetně sirtuinů, CD38 a poly(ADP-ribose) polymeráz. Může tak přímo i nepřímo ovlivňovat mnoho zásadních buněčných funkcí, včetně metabolických drah, oprav DNA, remodelace chromatinu, buněčného stárnutí a funkce imunitních buněk (Covarrubias et al., 2021).

Nasazujeme jej tedy každému dítěti s potvrzenou diagnózou. Pravidelné užívání NR v dávce 25 mg/kg/den, který jako doplněk stravy nemá žádné závažné nežádoucí účinky, by mohlo díky jeho vlivu na některé metabolické procesy v buňkách pozitivně ovlivnit průběh onemocnění.

Dále probíhají výzkumy zjišťující efekt antioxidantů, aminoglykosidových antibiotik, antisense morfolinových oligonukleotidů (AMO) a amlexanoxu, dexametazonu a betametazonu. S rozvojem genové terapie se otevírá i možnost jejího využití při léčbě AT. Výzkumný tým z Univerzity v Granadě se zaměřil na vložení správné verze genu *ATM* do buněk pacienta pomocí tzv. lentivirálního vektoru. Po vnesení genu zkoumali buňky, aby zjistili, zda se obnovily jejich normální funkce. U značné části buněk se funkční defekty spojené s patogenní variantou genu *ATM* výrazně zlepšily (Carranza et al., 2018). Většina těchto nových terapeutických přístupů je stále předmětem zkoumání.

Kazuistika 1

První pacient, kterého máme ve sledování, je nyní 6letý chlapec. Poprvé byl na našem pracovišti ambulantně vyšetřen v 19 měsících pro lehce nezralou chůzi. Ta se ale během dalších měsíců začala zhoršovat. Anamnesticky proběhlo těhotenství, porod i poporodní adaptace zcela bez komplikací. Psychomotorické milníky plnil v normě, začal chodit mezi 14.–15. měsícem věku. Nemocnost

měl běžnou jako ostatní děti v jeho věku, rodiče udávali jen časté rýmy. Antropometrické údaje odpovídají výškou pásmu 3. percentilu, hmotností pásmu 10. percentilu.

Chlapec špatně držel rovnováhu, hůře se i udržel vsedě, musel se zapířit za zády rukama. Jeho obtíže během dne kolísaly, zhoršovaly se zejména únavou. Klinicky se jednalo o obraz paleocerebellárního syndromu, ale bez rozšiřování báze při chůzi. Jeho potíže byly výraznější při pomalejší chůzi než při běhu.

Na prvním místě jsme vylučovali expanzivní proces CNS, ale MRI mozku i míchy bylo bez patologického nálezu. Doplnili jsme tedy lumbální punkci s odběrem mozkomíšního moku, opět s normálním nálezem. Elektrofyziologická vyšetření (EEG, EP, EMG) byla také bez patologie. Taktéž rtg hrudníku, SONO břicha i skrota, oční a ORL vyšetření. V laboratorním vyšetření dominovala těžká mikrocytární hypochromní sideropenická anémie s anizocytózou, zahájili jsme tedy terapii preparáty železa. Pro hypovitaminózu B₁₂ jsme doporučili její substituci.

Na základě výsledků jsme v diferenciální diagnostice zvažovali X-vázanou sideropenickou anémii s ataxií. Vzhledem k tomu, že během vyšetřovacího postupu byla u mladší sestry potvrzena celiakie, chtěli jsme vyloučit glutenovou ataxii při pozitivní rodinné anamnéze. Doplnili jsme sérové protilátky proti transglutamináze, proti gliadinu a endomyziu IgG a IgA, které byly kompletně negativní.

Pro zhoršující se klinický obraz a nejasnou etiologii ataxie jsme odeslali materiál ke genetickému vyšetření – panel ataxií, jehož výsledkem byla ataxie telangiektázie (chlapec je složený heterozygot pro patogenní mutaci c.1564_1565delGA a pravděpodobně patogenní mutaci c.9046 A>G genu *ATM*) při laboratorně hraničním alfafetoproteinu (AFP 25,1 ng/ml). Sérová hladina AFP při kontrolních laboratorních odběrech s odstupem času byla již patologická, tedy nad 30 ng/ml. Zahájili jsme symptomatickou terapii NR v dávce 25 mg/kg/den s efektem na další vývoj chlapce. Při ambulantní kontrole v 5 letech byl chlapec v chůzi stabilnější, zvládl poskoky na jedné noze, běh, chůzi do schodů, jízdu na kole a dle psychologického vyšetření disponuje kognitivní kapacitou odpovídající svému věku.

Kazuistika 2

Dalším naším pacientem je 5letý chlapec, poprvé vyšetřen na našem pracovišti ve 14 měsících pro ač samostatnou, tak nestabilní chůzi s horší koordinací, která byla od počátku hodnocena jako projev nezralosti. V čase se ale stav začal zhoršovat. Dominujícím příznakem byla ataxie – nejistota v prostoru, titubace, úchylka do stran, postupně přibývala i nestabilita v sedu s tendencí k pádům vzad. Pro frustraci monoparézu PDK s pozitivní pyramidovou iritací v topickém nálezu a úraz hlavy měsíc před vyšetřením jsme doplnili statimově CT mozku, kde byl normální nález.

Opět se jednalo o chlapce anamnesticky bez rizik v perinatálním období s normálními vývojovými daty. Stran onemocnění prodělal časté bronchitidy. Antropometrické údaje odpovídají výškou pásmu 50. percentilu.

Rozšířili jsme panel vyšetření, kdy MRI mozku vyloučilo strukturální abnormitu CNS, elektrofyziologická vyšetření (EEG, EP) byla bez patologie, stejně tak SONO břicha i skrota. Oční konzilium konstatovalo instabilní esotropii a na ORL byly popsány adenoidní vegetace, avšak tyto nálezy byly bez souvislosti s potížemi. V laboratorních odběrech byla v séru vyšší hladina AFP (59,8 ng/ml), lymfopenie a mírný pokles IgG (IgG1 2,47; IgG2 0,12). Odeslali jsme materiál ke genetickému vyšetření, které nám potvrdilo diagnózu ataxie telangiektázie – chlapec je složený heterozygot pro patogenní mutaci c.7630-2 A>C a pravděpodobně patogenní mutaci c.6096-9_6096-5del genu *ATM*. Do pravidelné medikace jsme nasadili NR v dávce 25 mg/kg/den.

Ve čtyřech letech se u chlapce objevily telangiektázie sklér (Obr. 1). Dle poslední kontroly v 5 letech je u něj stacionární nález v objektivním neurologickém vyšetření. Jeho kognitivní kapacita se pohybuje na věku zcela odpovídající úrovni a základní onemocnění se tedy zatím promítá pouze do koordinace motorických funkcí.

Závěr

AT je geneticky podmíněné multisystémové onemocnění s těžkou prognózou. Postihuje nejen nervový systém, ale i imunitní, způsobuje telangiektázie sklér a kůže, a predisponuje jedince ke vzniku malignit. Důležité je mít na