

Kromě klasického chronicky progredientního průběhu udává asi polovina pacientů výrazné **epizodické příznaky** trvající minuty až dny, které mohou zahrnovat zhoršení chůze, závratě či zhoršení řeči. Tyto epizody mohou předcházet manifestaci ataxie o několik let. Časté jsou i výrazné fluktuace stavu během dne. Tato výrazná variabilita odlišuje SCA27B od ostatních ataxií. V diferenciální diagnostice může v počátku imponovat jako onemocnění ze skupiny epizodických ataxií.

Fenotypicky není onemocnění ještě důkladně prozkoumáno, zdá se, že součástí manifestace může být i neuropatie či vestibulární hyporeflexie, naopak onemocnění se nezdá být doprovázeno výraznějším kognitivním deficitem.

Magnetická rezonance (MRI) mozku je u pacientů se SCA27B nespecifická – často ukazuje **atrofii mozečku**, která může být v počátečních stadiích mírná a nemusí být tedy jasně patrná.

Celkově je progresse onemocnění relativně pomalá a vzácně vede k upoutání na vozík. Polovina pacientů potřebuje jednostrannou oporu po 8 letech průběhu a oporu oboustrannou po 15 letech symptomatického onemocnění (Wilke et al., 2023).

Velmi nadějně jsou údaje z pilotních studií prokazující excelentní efekt blokátoru draslíkových kanálů 4-aminopyridinu (4-AP) u pacientů s SCA27B. 4-AP obnovuje excitabilitu mozečkových Purkyňových buněk, která je narušena v důsledku mutace. Dosud byl rutinně používán k léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou. U pacientů s SCA27B na této terapii dochází velmi rychle ke zlepšení dowbeat nystagmu, ovlivnění chronické ataxie a snížení počtu a závažnosti epizodických neurologických příznaků (Wilke et al., 2023). T. č. je v Centru hereditárních ataxií FN Motol léčeno 4-AP 20 pacientů a naše zkušenosti potvrzují excelentní efekt referovaným v pilotních studiích.

## FXTAS

Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS), syndrom premutace fragilního X chromozomu s tremorem/ataxií, je X-vázané neurodegenerativní onemocnění asociované s premutací genu *FMR1* v podobě

expanze v rozsahu 55–200 CGG tripletů<sup>1</sup>. FXTAS obvykle nastupuje po 50. roce věku, průměrný začátek obtíží je kolem 60 let a stejně jako u ostatních X-vázaných onemocnění postihuje zejména muže.

Pro syndrom je typické, že cerebelární ataxie se manifestuje výrazným zejména **intenzivním třesem**, později se přidává **ataxie s pády** a **parkinsonský syndrom** s třesem klidovým. Klinické projevy jsou velmi variabilní, u části pacientů může onemocnění probíhat pod obrazem eseciálního tremoru. Kromě motorických projevů se u pacientů může vyskytnout **kognitivní deficit s neuropsychiatrickými příznaky** (deprese, apatie) a neuropatie (Leehey, 2009).

Dle retrospektivní studie se pády objevují v průměru za 6 let a nutnost použití chodítka za 15 let od prvních příznaků (Leehey et al., 2007).

K diagnóze nás může nasměrovat typický nález na **MRI mozku** – hyperintenzity bílé hmoty ve splenium corporis callosi a ve středních mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech, dále je přítomná i difúzní atrofie mozku a mozečku. Přítomnost tohoto nálezu u pacientů s třesem či ataxií by vždy měla vést k indikaci cíleného genetického vyšetření (Cabal-Herrera et al., 2020).

Premutace *FMR1* je relativně častá, postihuje asi 1 z 400–850 mužů a 1 z 150–300 žen, přičemž ne všichni nosiči této mutace vyvinou FXTAS. Onemocnění není plně penetrantní, u mužů s premutací se klinické příznaky FXTAS objevují u 40–75 % případů, zatímco u žen je riziko výrazně nižší, kolem 16–20 %. Nosiči premutace mohou kromě FXTAS trpět i dalšími poruchami, jako je vysoký krevní tlak, migrény, problémy se štítnou žlázou nebo poruchy spánku. U žen s premutací je častá i primární ovariální insuficience (Cabal-Herrera et al., 2020).

## Ostatní hereditární ataxie

Autozomálně dominantní (AD) ataxie s expanzí polyglutaminových trinukleotidových repeatů (AD-SCA-Q) (např. SCA 1, 2, 3, 6 a 17) začínají typicky ve třetí až čtvrté dekádě. Věk začátku onemocnění i průběh je závislý na počtu repetitív – se zvyšujícím se počtem klesá věk nástupu onemocnění a stoupá závažnost průběhu. U pacientů s relativně malou expanzí

může onemocnění začínat i po 50. roce věku. V těchto případech probíhá většinou velmi pomalu a často nevede k výraznější invalidizaci ani zkrácení délky života. Pozornost je třeba věnovat fenoménu anticipace, kdy z generace na generaci může narůstat počet opakování a onemocnění se tedy v další generaci může projevit dříve a progredovat rychleji. Pro většinu AD-SCA-Q je typická relativně výrazná atrofie mozečku a často i mozkového kmene, na MRI mozku může být přítomen i příznak kříže na T2 vážených obrazech, což může vést k záměně za MSA-C (Rudaks et al., 2024).

V kohortě ataxií s nástupem po 50. roce věku existují vzácně i pacienti s autozomálně recesivní (AR) Friedreichovou ataxií (opět se jedná o pacienty s minimální expanzí či bodovou mutací na jedné z mutovaných alel), u které je typický nástup prvních příznaků do 25 let věku. Průběh bývá u těchto pacientů výrazně mírnější než u klasické formy s nástupem v dětství či časně dospělosti a je typický i jinými fenotypovými rozdíly, jako například nepřítomností pes cavus, možným zachováním reflexů na dolních končetinách atd. (Alvarez et al., 2013).

## Multisystémová atrofie typu C (MSA-C)

Multisystémová atrofie (MSA) je idiopatické neurodegenerativní onemocnění ze skupiny synukleinopatií. Klinicky je charakterizovaná postupně vzniklým a relativně rychle progredujícím **parkinsonským syndromem**, kombinovaným s **autonomní dysfunkcí** (močové obtíže či posturální hypotenze). Stejně jako u ostatních synukleinopatií předchází často manifestaci motorických příznaků porucha chování vázané na REM spánek, projevující se motorickým neklidem ve spánku, a to zejména v druhé části noci. Mozečkový podtyp MSA – MSA-C je dále spojen s degenerací mozečku a jeho drah, klinicky se projevující jako **mozečkový syndrom**.

Na magnetické rezonanci mozku nacházíme atrofii putamen, pontu a mozečku, na T2 vážených sekvencích pak příznak kříže (hot cross bun sign). V klinické praxi může být odlišení MSA-C od monogenně podmíněné degenerativní mozečkové ataxie s pozdním

<sup>1</sup>Za normálních okolností mají jedinci mezi 5 a 54 opakováními CGG. Plně vyjádřená mutace (více než 200 CGG repetitív) je druhá nejčastější příčina mentální retardace – syndrom fragilního X. Jedinci s 55–200 CGG repetitívami se označují jako nositelé premutace.