

Při zahájení vyšetřovacího procesu je nejprve nutné vyloučit získané choroby. To znamená základní i dle potřeby rozšířená biochemická a hematologická vyšetření, event. i screening metabolických poruch. Dále je vhodné provést diagnostické zobrazovací vyšetření mozku a krční míchy. Do základní sestavy vyšetření, která má za úkol najít především potenciálně léčitelnou příčinu, patří i vyšetření elektrofyziologická, event. dle klinického stavu pacienta i vyšetření likvoru. Pokud výsledky etiologii neobjasní, pak je na řadě genetické vyšetření. V případě nejasností je možné výsledky vyšetření konzultovat na vyšším pracovišti (Tab. 1).

Genetické vyšetření je pro diagnostiku Friedreichovy ataxie stěžejní. I když je onemocnění známé od roku 1861, kdy jej poprvé popsal německý lékař Nikolaus Friedreich, jeho genetická podstata se odhalila až v roce 1996. Jedná se o autosomálně recesivně vázané onemocnění (Campuzano, 1996). Následkem mutace v genu X25 pro protein frataxin (FXN) na 9. chromozomu dochází k expanzi tripletů GAA (96 % případů) (Bidichandani, 1998). FXN je mitochondriální protein důležitý pro homeostázu železa a tvorbu Fe-S klastrových enzymů. Jeho snížená tvorba vede k nižší obranyschopnosti buňky před kyslíkovými radikály (Zumrová et Šťovíčková, 2024). Onemocnění je multisystémové. Postižené jsou především energeticky náročné tkáně – nervový systém, srdeční sval, endokrinní buňky pankreatu, sítnice (Keita et al., 2022).

Genetické testování FA je součástí základního panelu 10 genů pro spinocerebelární ataxie. Indikaci ke genetickému vyšetření Friedreichovy ataxie může v odůvodněných případech napsat každý lékař. Je nutné si uvědomit, že se jedná o tripletové onemocnění, a ještě v oblasti intronu, proto klasické celoexomové vyšetření toto onemocnění nezachytí. Rychlost diagnostiky je důležitá vzhledem k nově dostupné léčbě FA od roku 2024. Čím dříve je léčba zahájena, tím má lepší výsledky pro ovlivnění progresu (Lynch et al., 2023). Lékař, který má podezření na tuto chorobu, vyplňuje žádanku na genetické vyšetření a zasílá ji společně s odebraným vzorkem krve ve zkumavce EDTA, kopií informovaného souhlasu a klinickými údaji o pacientovi na Ústav biologie a lékařské genetiky

v rámci Fakultní nemocnice v Motole. Všechny potřebné informace lze nalézt na internetových stránkách této kliniky. Je možné i daného pacienta konzultovat přímo s Centrem pro hereditární ataxie FN Motol.

Friedreichova ataxie je nejčastější dědičnou ataxií, která je zároveň jednou z nejzávažnějších. Diagnostikována bývá nejčastěji u mladých pacientů do 25 let věku. Odhadovaná prevalence tohoto vzácného onemocnění je v Evropě 2–4/100 000 obyvatel. V České republice je prevalence kolem 1/200 000 obyvatel. Vysvětlením může být nižší frekvence přenašečů či nedostatečná diagnostika (Zumrová et Šťovíčková, 2024).

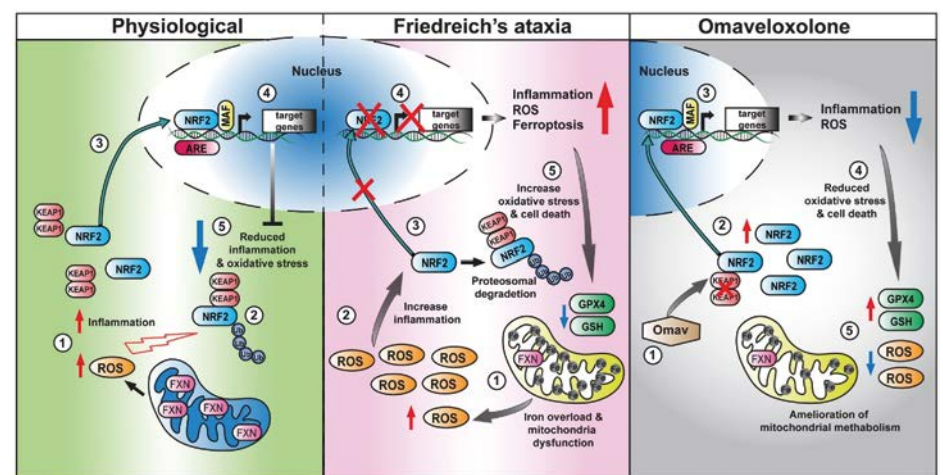
Tradičně je k FA přistupováno jako k neurodegenerativnímu onemocnění s hlavním projevem ataxie, ale důležité je si uvědomit, že onemocnění je multisystémové a vyžaduje komplexní péči (Keita et al., 2022). Ataxie je kombinovaná mozečková, senzická i vestibulární. S dominancí na dolních končetinách se rozvíjí smíšená paréza, axonální neuropatie s absencí šlachookosticových reflexů, pozitivita pyramidových iritačních jevů v důsledku degenerace kostikospinální dráhy. Časně se rozvíjí dysartrie. U většiny pacientů je přítomna skolióza a deformita chodidel ve formě pes cavus. Z ostatních projevů dochází relativně často k postižení zrakového nervu, k přítomnosti abnormálních očních pohybů, postižení sluchu. Manifestuje se srdeční onemocnění ve formě dilatační kardiomyopatie nebo arytmie,

Tab. 1. Postup vyšetření u pacientů s nově zjištěnou chronicky probíhající ataxií (Vyháňková et al., 2019)

Postup	Vyšetření
1. krok	anamnestické údaje – osobní a rodinná anamnéza (třígenerační rodokmen)
	neurologické vyšetření
	základní laboratoř – biochemické vyšetření včetně vitamínu B ₁₂ , hormonů štítné žlázy, cholesterolu, jaterních testů, dále krevní obraz a diferenciál, serologie lues
	MRI mozku a krční míchy
2. krok	rozšířené laboratorní vyšetření – vitamin E, alfafetoprotein, ceruloplasmin, měď v moči, laktát, albumin, kreatinináza, paraneoplastické protilátky, anti-GAD, antigliadinové protilátky
	vyšetření likvoru
	elektrofyziologické vyšetření – EEG, EMG, evokované potenciály
	oční vyšetření
3. krok	genetické vyšetření
	1. základní panel 10 genů pro dědičné spinocerebelární ataxie
	2. sekvenování nové generace
	eventuálně selektivní vyšetření genů, nebo vyšetření dědičných metabolických poruch

diabetes mellitus (Keita et al., 2022; Delatycki et al., 2012). Od prvních příznaků při klasické formě je většina pacientů do deseti let upoutána na invalidní vozík. Následkem nemoci je snížena i průměrná délka života, která se pohybuje mezi 40–50 lety (Keita et al., 2022). Příčinou úmrtí bývá nejčastěji srdeční dysfunkce (Delatycki et al., 2012).

Obr. 1. Patofyziologie dráhy Nrf2 a ovlivnění omaveloxolenem; u FA vlivem porušené transkripce proteinu frataxinu v mitochondrii dochází ke snížení Fe-S klastrů; to zapříčiní zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS); dále prostřednictvím neznámých mechanismů je ovlivněna dráha Nrf2 a buňka má následkem toho sníženou obranyschopnost k poškození kyslíkovými radikály; postupně dochází k buněčné smrti; lék omaveloxolon dokáže zasáhnout do tohoto procesu a ovlivnit zvýšenou dostupnost Nrf2; díky tomu se obnovuje redoxní homeostáza a zlepšuje se mitochondriální metabolismus (Pilotto et al., 2024)



Trends in Molecular Medicine