

# FRIEDREICHOVA ATAXIE

## Informační leták o FRIEDREICHOVĚ ATAXII pro dospívající ve věku 13-17 let

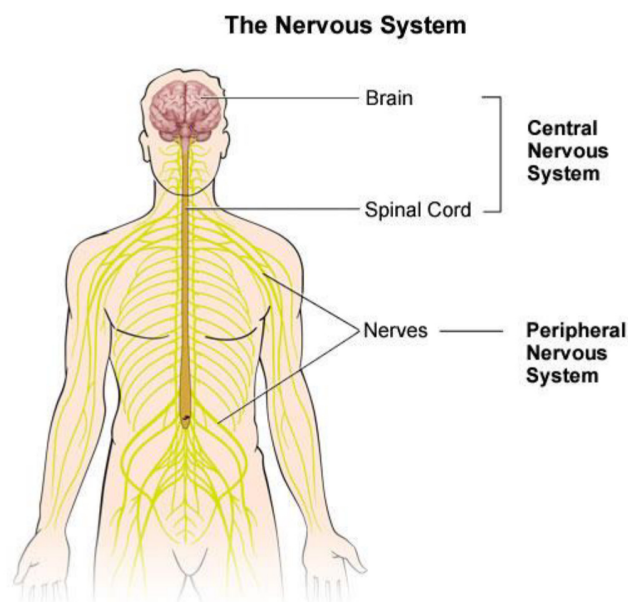
*Původně sestavila Helen Kearney - dospívající dívka z Irska, která trpí Friedreichovou ataxií. Ve škole studovala tři roky přírodní vědy.*

*Přijato pro použití v ERN-RND Dr. Mary Kearneyovou, evropskou pacientskou advokátkou v roce 2022.*

## Úvod

Friedreichova ataxie (FA) je vyčerpávající, život zkracující, degenerativní, vzácné, geneticky podmíněné onemocnění nervosvalové soustavy. Nástup příznaků se může pohybovat od dětství do dospělosti. Zpočátku se projevují neobratností pohybů, slabostí a úbytkem svalů, což způsobuje nestabilitu při stání a chůzi, která může být mylně považována za opilost. Poprvé ji popsal v roce 1863 německý neurolog a patolog Nicholas Friedreich.

Slovo ataxie pochází z řeckého slova "ataxis", což znamená "bez řádu" nebo "nekoordinovaný". Nemoc obvykle začíná tím, že je člověk nemotorný, věci mu vypadávají z rukou, postižený jedinec rád chodí u zdi. Ataxie může postihovat prsty a ruce, paže a nohy, tělo, řeč, polykání nebo pohyb očí. Existuje mnoho typů ataxie (viz leták pro pacienty ERN o ataxii).



Obrázek 1: Detaily nervového systému s laskavým svolením UC San Diego Health

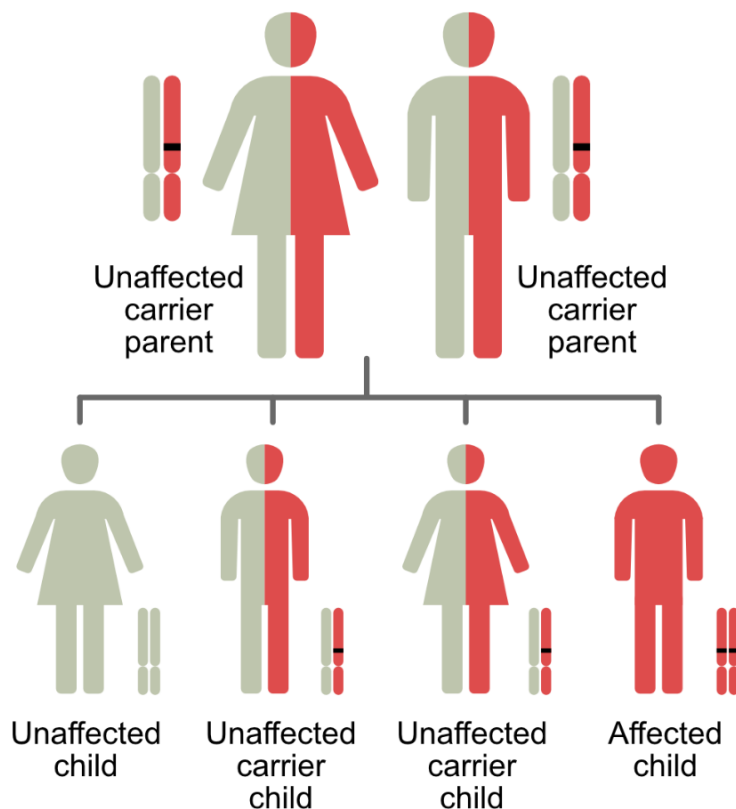
FA je způsobena zhoršením:

- určitou část mozku - mozeček,
- míchy a
- nervů (tzv. periferních nervů) v těle.

Přestože se nemoc týká mozku, nemá vliv na inteligenci. FA je progresivní porucha a pomalu se zhoršuje do té míry, že pacienti potřebují invalidní vozík. Zatím neexistuje žádný lék, ale výzkum pokračuje. Genetický test na FA byl objeven v roce 1996. Friedreichova ataxie (FA) se dědí po obou rodičích a je známa jako recesivní ataxie.

## Co je to recesivní ataxie?

Recesivní ataxie je onemocnění, které se přenáší na základě získání vadného genu od obou rodičů. Rodiče sami o sobě mají příznaky jen zřídka, ale každý z nich nese recesivní gen.



Obrázek 2: Jak se dědí recesivní ataxie; s laskavým svolením Evropské výzkumné sítě, skupiny pro vzácná neurologická onemocnění.

Recesivní gen se může dědit po generace a rodina si není vědoma, že má vadný gen, dokud lidé se stejným abnormálním genem nemají společné děti.

Děti rodičů s recesivními geny pro ataxii mají následující genetické šance na každé dítě, které se jim může narodit:

- 1) 25% šanci, že se nemoc neprojeví,
- 2) 50% šance, že je přenašečem, aniž by se projevil příznaky, a
- 3) 25% pravděpodobnost onemocnění.

## Příznaky

Friedreichova ataxie se může projevovat několika způsoby. Nejčastějším projevem je nemotornost při provádění drobných úkonů, jako je nošení nápojů, pády při chůzi do schodů, zakopávání ve tmě atd. Příležitostně se může projevit zakřivení páteře (skolióza) nebo srdeční obtíže. Příznaky se obvykle objevují mezi 5. a 15. rokem života, ale mohou se projevit i v mladším nebo starším věku.

Mezi další časně příznaky patří slabost nohou, nejistota při stání, potíže při chůzi, Lidé s FA mohou při chůzi obvykle příliš nebo nedostatečně natahovat nohy, navíc mohou mít při chůzi nohy výš, než je nutné, a příliš tvrdě dopadat na zem.

FA obvykle vede k tomu, že jedinec do 8-10 let od stanovení diagnózy používá invalidní vozík. S rostoucím používáním různých pomůcek pro chůzi však může být možné, že invalidní vozík nebude potřeba po delší dobu.

FA je pomalu progredující onemocnění bez remisí. Vědci popisují progresi ve dvou stádiích - ambulantní stádium, kdy je člověk schopen chodit, a neambulantní stádium, kdy pacient není schopen chodit.



Obrázek 3: Zadní chodítka

Ambulantní stádium je charakterizováno snížením nebo absencí svalových reflexů a nestabilními pohyby při pohybu. Pacienti mají obvykle zvýšenou patu a ohnuté prsty, což vytváří deformaci chodidla známou jako Friedreichova noha. Na ruku a nohu může dojít ke ztrátě dotykového vnímání.

V neambulantní fázi mají pacienti takové potíže s chůzí, že musí používat invalidní vozík nebo jinou ortopedickou pomůcku. K tomu obvykle dochází ve druhé nebo třetí dekádě života. Postižení rukou a paží ztěžuje psaní a další úkony. Dochází k poruchám hlasu, nepravidelnostem ve výšce a hlasitosti a dalším změnám v kvalitě hlasu, například v ovládnutí řečových svalů. Stále obtížnější může být vzpřímené sezení.

## Diagnóza

Pokud se u pacienta objeví příznaky připomínající ataxii, je důležité, aby ho vyšetřil neurolog. Vyhodnocení obecně zahrnuje:

1. Lékařské vyšetření
2. Krevní test
3. Rentgen k vyhledání abnormalit v mozku a míše.

Rentgenové snímky, které mohou být zahrnuty:

a) CT mozku (sofistikovaná rentgenová technika pro zobrazení mozku a/nebo míchy),

b) MRI mozku (magnetická rezonance tělesné tkáně včetně mozku a/nebo míchy)

U Friedreichovy ataxie jsou na MRI vyšetření patrné drobné změny v mozečku. Hlavní vliv na ataxii u FA má atrofie míchy.



Obrázek 4: Skener magnetické rezonance

## Podmínky spojené s FA

S FA je spojeno několik stavů. Někteří lidé nemusí mít žádnou z nich a někteří jich mohou mít hned několik. Patří mezi ně např.

- Stav srdce - s FA je spojeno mnoho srdečních onemocnění. U velkého procenta pacientů s Friedreichovou ataxií byly zaznamenány poruchy srdečního rytmu a snížená síla srdečního svalu; nejčastějšími příznaky jsou palpitace a dušnost.
- Skolióza - zakřivení páteře? Vzniká v raném věku. Pokud je závažná, může způsobit problémy s dýcháním.
- Anomálie chodidla - pes cavus, což je výrazná klenba chodidla.
- Diabetes - abnormálně vysoká hladina cukru v krvi a moči

V roce 2014 byly zveřejněny pokyny pro léčbu Friedreichovy ataxie. Jsou k dispozici na stránkách [www.ern-end.eu](http://www.ern-end.eu) a [www.curefa.org](http://www.curefa.org). Tyto pokyny jsou v současné době aktualizovány a v nejbližších měsících (květen 2022) má být zveřejněna jejich nová verze.

## Věda o abnormálním genu FA

Všichni začínáme život jako jedna buňka. Ta obsahuje 46 chromozomů, které se často označují jako 23 párů. Člověk dostane 23 chromozomů od každého rodiče. Během růstu se buňky v našem těle dělí a vytvářejí nové buňky. To, co začíná jako jediná buňka, se rozroste na miliardy buněk. Chromozomy se nacházejí v jádře každé buňky v těle.

Geny jsou umístěny v chromozomech.

Tyto chromozomy jsou přítomny na začátku života člověka. Chromozomy jsou struktury podobné vláknům, které se nacházejí uvnitř jádra živočišných a rostlinných buněk. Chybný gen je tedy v každé buňce v těle.

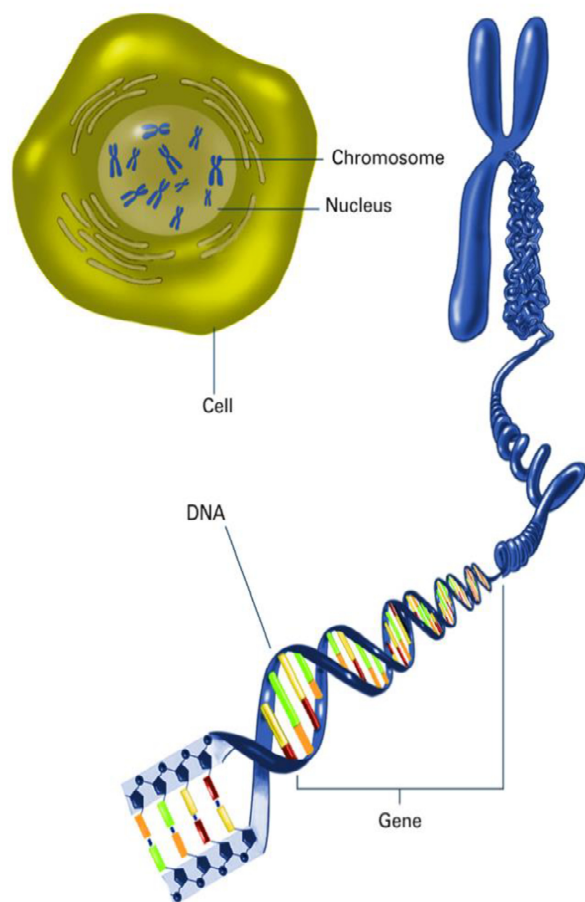
Na každém chromozomu je zhruba 4000 genů. Celkem máme asi 100 000 genů. Všichni máme v těle až 20 defektních genů.

Většinou si defektní geny neuvědomujeme. Člověk s FA má na každém ze svých 9. chromozomů defektní gen, který způsobuje rozvoj Friedreichovy ataxie.

Geny jsou tvořeny desoxyribonukleovou kyselinou (DNA), která se označuje jako DNA a díky níž je každý člověk jedinečný (např. DNA určuje barvu našich očí, vlasů atd.).

Několik úseků DNA tvoří gen. Friedreichova ataxie (a další dědičné ataxie) je způsobena defektem v DNA.

Geny jsou příliš malé na to, aby byly vidět i tím nejsilnějším mikroskopem. I když jsou geny tak malé, hrají důležitou roli.



Source: National Institute of General Medical Sciences (CC BY-NC-SA3.0)

Obrázek 5: Buněčné jádro ukazující, kde jsou uloženy chromozomy, a detaily genu

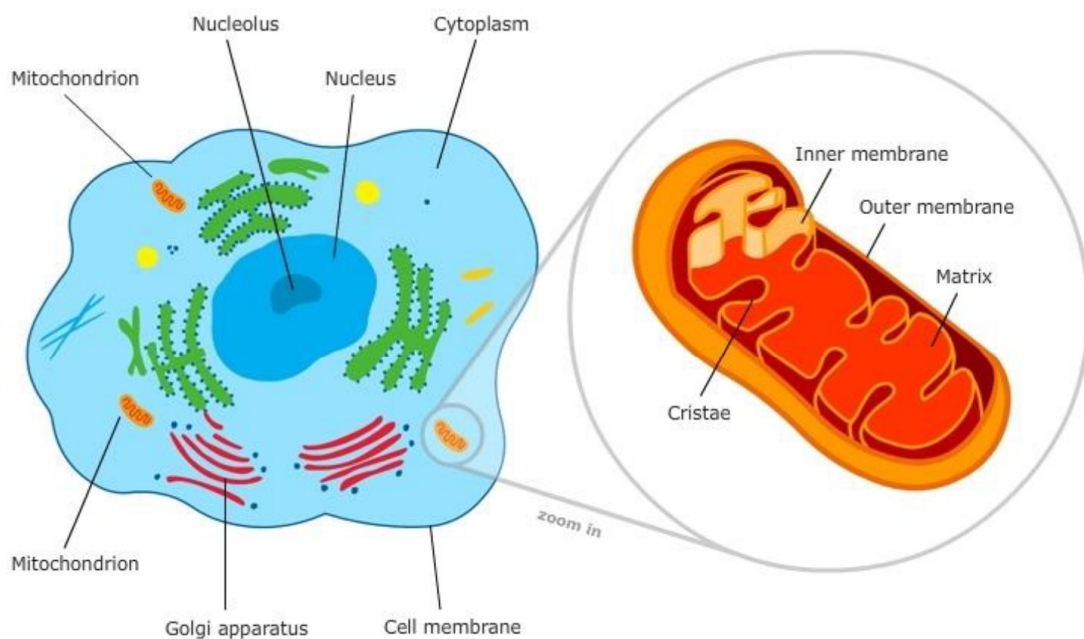
## Vědecké podrobnosti o abnormalitě DNA u Friedreichovy ataxie:

46 chromozomů (23 párů) jsou pevně stočené řetězce DNA obsahující miliony chemických látek zvaných báze. Tyto báze jsou adenin, thymin, cytosin a guanin, zkráceně jsou to A, T, C a G. Některé báze se vždy párují, například "A s T; C s G". Páry bází se v sadách po třech spojují do kódovaných zpráv. Tyto kódované zprávy jsou jako "recepty" na výrobu aminokyselin. Párové báze říkají tělu, jak má sestavit různé bílkoviny. Z bílkovin se skládají buňky, tkáně a specializované enzymy, které naše tělo potřebuje k normálnímu fungování.

Kód, který je ve FA změněn, se nazývá GAA. U normálního člověka se běžně opakuje 7 až 22krát, ale u člověka s FA se může opakovat 300 až 1000krát. Výsledkem tohoto rozšířeného genu je výrazné snížení proteinu frataxinu.

## Úloha frataxinu v FA

Frataxin působí v mitochondriích buněk. Mitochondrie jsou jedním z malých, ale velmi důležitých drobných prvků v cytoplazmě buněk. Mitochondrie mohou být tyčinkovité, kulovité, rozvětvené nebo prstencové. Obsahují gen a ribozom. Ribosomy se podílejí především na tvorbě bílkovin.



© 2007-2011 The University of Waikato | www.sciencelearn.org.nz

Obrázek 6: Obrázek buňky zobrazující mitochondrie a detail mitochondrie

Mitochondrie jsou energetické elektrárny buněk. Bylo zjištěno, že nedostatek frataxinu v mitochondriích vede k toxickému hromadění železa. Při reakci tohoto toxického železa s kyslíkem vznikaly volné radikály. Volné radikály ničí buňky. U Friedreichovy ataxie tyto volné radikály



vznikají, a způsobují tak poškození nervového systému. Jakmile volné radikály zničí nervové buňky, nelze je nahradit.

## Léčba

V současné době neexistuje žádná ověřená léčba FA. Probíhá však značné množství výzkumů a klinických studií, které se snaží najít lék na FA (viz další část). Níže jsou uvedeny důležité věci, které je třeba udělat, když máte FA.

### Udržujte aktivitu

Doporučuje se udržovat co největší aktivitu, což pomáhá, zejména v počátečních fázích diagnózy zpomalit progresi FA. Věří, že udržování aktivity udržuje svaly déle v chodu. Vhodnými aktivitami jsou zejména plavání a jízda na koni, protože opakovaná činnost stimuluje nervový systém, zabraňuje ztrátě síly a doufá, že si jedinec zachová schopnost chodit.

S postupující nemocí je obtížnější pokračovat ve cvičení, ale je velmi důležité zůstat co neaktivnější. I když lze doporučit návštěvu fyzioterapie, žádná země nemá prostředky na financování týdenní fyzioterapie pro osoby s FA. Cvičení je třeba začlenit do životního stylu osoby s FA.

Zvláštní důraz je kladen na udržení pohyblivosti Achillovy šlachy, aby mohl jedinec pohybovat kotníkem "nahoru a dolů". Schopnost pohybovat kotníkem je důležitá, protože hraje důležitou roli při pomoci osobě s FA při přesunu ze židle, na toaletu, do postele atd.

### Jíst zdravou stravu

Dobrá zdravá strava s nízkým obsahem "rychlých cukrů" je důležitá pro udržení energetické hladiny a prevenci cukrovky.

### Organizovat pravidelnou kontrolu FA a souvisejících podmínek.

Mnohé z přidružených onemocnění lze léčit, protože na ně existují léky. Problémy se zády a nohama lze řešit injekcemi nebo operací. Problémy se srdcem může lékař přezkoumat.



## Pečujte o své duševní zdraví

Diagnóza FA mění život člověka i jeho rodiny. Určitě ovlivní náladu a schopnost vyrovnat se s významnými problémy, které FA představuje. Obavy o duševní zdraví mohou ovlivnit fyzickou, emocionální a sociální pohodu. Strategie, které mohou pomoci osobě s Friedreichovou ataxií, jež zažívá problémy s duševním zdravím:

- a) Léky jsou často účinné při léčbě deprese, úzkosti přínos pro jednotlivce by byl velký, takže to může stát za pokus. Měly by být zváženy způsoby omezení nežádoucích vedlejších účinků (např. závratě nebo zhoršení rovnováhy), které by pravděpodobně měly větší dopad na jedince s Friedreichovou ataxií než na ostatní lidi.
- b) Poradenství by na rozdíl od léků nemělo žádné nežádoucí účinky. Pokud je poradenství účinné, jeho přínos by byl velký.
- c) Změny životního stylu: udržujte aktivní život, udržujte kontakt s přáteli, zvažte možnost zapojení do internetové nebo jiné podobné organizace pro pacienty s Friedreichovou ataxií. Snažte se pro sebe udělat co nejvíce. Zvažte studium na vysoké škole, práci na částečný úvazek, naučte se řídit.

## Povzbudte svou širší rodinu, aby se nechala vyšetřit na přítomnost genu FA nebo vyhledala genetické poradenství.

Pokud má člověk genetickou ataxii, je pro pacienty a jejich rodiny užitečné absolvovat genetické poradenství. Bratři a sestry jedinců s FA se obávají, že mají FA. Je důležité, aby sourozenci měli někoho, s kým si o tom mohou důvěrně promluvit. Vzhledem k tomu, že zatím neexistuje žádná léčba FA, není třeba nijak zvlášť spěchat s provedením genetického testu, aby se zjistilo, zda bratři nebo sestry mají FA.

## **Riziko přenašečství a riziko postižení potomků u jedinců s FRDA a jejich příbuzných**

Vztah k jedinci s Friedreichovou ataxií (FA)	Riziko přenašečství	riziko postižení dítěte
Rodiče	1 v 1	1 ze 4
Sourozenci	1 ze 2	1 z 680
Teta/strýc	1 ze 2	1 z 680
První bratranec osoby s FA	1 ze 4	1 z 1360
Bratranec z prvního kolena	1 z 8	1 z 2720
Druhý bratranec	1 z 16	1 z 5440

Tabulka 1: Riziko vzniku FA

Tabulka 1 pomáhá odpovědět na otázky, které mohou mít rodiny ohledně pravděpodobnosti, že ostatní členové rodiny onemocní FA. Testování nosičství by mělo být nejprve provedeno u nejbližšího příbuzného, protože negativní výsledek znamená, že genetické testování vzdálenějších příbuzných nemusí být nutné.

## Výzkum

FA je pomalu progredující onemocnění, takže je obtížné posoudit, jak reaguje na lék během několika týdnů. Proto by takové studie mohly trvat i více než 2 roky. Navrhování studie je velmi obtížné. Většina vědců se shoduje na tom, že klinická studie by měla být "dvojitě zaslepená". Dvojitě zaslepená studie znamená, že pacientům jsou al podávány pilulky, které vypadají podobně, ale ve skutečnosti se jedná o různé dávky. Některé z těchto pilulek ve skutečnosti vůbec neobsahují testovanou účinnou látku.

V mezinárodním měřítku se na výzkumu FA podílí několik organizací, laboratoří, univerzit a nemocnic (viz obrázek 7 - FARA pipeline). Ve skutečnosti je obtížné sledovat veškerý vývoj. Na webových stránkách americké pacientské organizace Friedreich's Ataxia research Alliance (známé jako FARA) jsou k dispozici aktuální informace o mezinárodních klinických studiích FA. Na jejich stránkách je k dispozici výzkumný plán, který ukazuje všechny různé studie, které v současné době probíhají, viz [www.curefa.org](http://www.curefa.org).

Od srpna 2022 vykazuje lék omaveloxolon (OMAV) u FA dobré výsledky. Ty byly původně k dispozici v říjnu 2020 v počátcích pandemie COVID. Omap stále není v USA (srpen 2022) schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Evropa chápe, že jednání s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) o získání schválení v Evropě jsou v rané fázi, ale možná bude nutné provést randomizovanou dvojitě zaslepenou studii, která by mohla zahrnovat i některé děti, než EMA nebo FDA zváží přezkoumání přípravku Omap jako léčby FA.

## Odkazy

[www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu)

[www.curefa.org](http://www.curefa.org)