prolékaře.cz | 31.10.2026

doi: 10.48095/cccsnn2022385

Friedreichova ataxie

Friedreich's ataxia

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

A. Zumrová, L. Šťovíčková
Centrum hereditárních ataxií,
Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FN Motol, Praha

✉
MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.
Centrum hereditárních ataxií
Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail:
alena.zumrova@lfmotol.cuni.cz

Přijato k recenzi: 24. 6. 2024
Přijato do tisku: 24. 10. 2024

Souhrn
Friedreichova ataxie je autozomálně recesivně dědičné multisystémové onemocnění, které figuruje v neurologickém povědomí již více než 160 let. Jeho genetická podstata byla odhalena v roce 1996 a od té doby je vynakládáno značné úsilí na objasnění funkce produktu mutovaného genu *FXN* – frataxinu. Cílem je najít optimální biologickou či genovou léčbu této jinak nezadržitelně progredující choroby, invalidizující nositele bialelické mutace v řádu let od počátku onemocnění. V současnosti je k dispozici první léčivo schválené cíleně pro Friedreichovu ataxii, další jsou v různých stadiích klinických studií. Tato skutečnost vede ke zcela jinému pohledu na nutnost včasné diagnostiky choroby na úrovni analýzy DNA; je třeba revidovat nálezy u pacientů s progredující ataxií, u nichž zatím nebyla molekulárně-genetická diagnostika provedena, a cíleně na možnost Friedreichovy ataxie pomýšlet i u pacientů s kardiomyopatií či progredující skoliózou. Článek shrnuje dosavadní poznatky o Friedreichově ataxii, upozorňuje na nově objevené příznaky choroby i aktuální poznatky ohledně metabolizmu frataxinu. V závěru jsou shrnuty současné směry výzkumu cílené léčby.

Klíčová slova
Friedreichova ataxie – mitochondriální choroba – frataxin – neuroanatomie – diagnostika – léčba

Abstract
Friedreich's ataxia is an autosomal recessive inherited multisystem disorder that has been in neurological awareness for more than 160 years. Its genetic basis was discovered in 1996, and since then considerable efforts have been made to elucidate the function of the product of the mutated *FXN* gene – frataxin. The goal is to find an optimal biological or gene therapy for this otherwise relentlessly progressive disease, which disables the carrier of the biallelic mutation within a few years of the disease onset. Currently, the first drug is available, approved specifically for Friedreich's ataxia, while others are in various stages of clinical trials. This fact leads to a completely different view of the necessity of early diagnosis of the disease at the level of DNA analysis; it is necessary to revise the findings in patients with progressive ataxia in whom the molecular genetic diagnosis has not yet been performed, and to consider specifically the possibility of Friedreich's ataxia also in patients with cardiomyopathy or progressive scoliosis. The article summarizes current knowledge about Friedreich's ataxia, draws attention to the newly discovered symptoms of the disease, and provides insights into the metabolism of frataxin. In conclusion, the current directions of targeted treatment research are summarized.

Key words
Friedreich's ataxia – mitochondrial disease – frataxin – neuroanatomy – diagnosis – therapy

Úvod
Friedreichova ataxie (FA) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které způsobuje progresivní ataxii, dysartrii, poruchu polohocitu a vibračního čití, ale i řadu dalších neurologických či jiných somatických příznaků, které se mohou manifestovat během vývoje onemocnění. Není však výjimkou, že skolióza nebo kardiomyopatie může předcházet neurologické manifestaci [1]. Progrese choroby způsobuje v řádu let až desítek let poruchu mobility, příčinou smrti mohou být častěji než v běžné populaci srdeční selhání, dále závažný diabetes mellitus či výrazná progrese neurologických projevů [2–7].

Onemocnění bylo popsáno Nikolausem Friedreichem v roce 1861. Jeho genetická podstata (amplifikace guanin-adenin-adenin [GAA] v 1. intronu genu *FXN* uloženém na dlouhém raménku 9. chromozomu) byla nalezena o 135 let později, v roce 1996 [8]. V posledních letech byly učiněny velké pokroky ve studiu produktu postiženého genu – frataxinu. Jedná se o mitochondriální protein hrající roli v mitochondriální biogenezi Fe-S klastrů a tím sekundárně v redoxní katalýze, betaoxidaci lipidů, regulaci genové exprese a v opravě/replikaci DNA [9–12].

Poznámky z historie
Friedreichova ataxie je onemocnění známé od 18. září roku 1861, kdy německý patolog a neurolog profesor Nikolaus Friedreich prezentoval na Kongresu německých přírodovědců a lékařů prvních šest pacientů (bratr a sestra z jedné rodiny a čtyři sourozenci z rodiny druhé – tři sestry, jeden bratr) s obtížemi začínajícími kolem puberty [13]. Zpočátku u nich dominovaly ataxie, dysartrie, postupně se rozvíjely porucha čití, svalová

prolékaře.cz | 31.10.2026

slabost, skolióza, deformity nohou a u některých byla přítomna kardiomyopatie. Příznaky lokomotorické ataxie se značně lišily od případů, které dva roky předtím popsal pod stejným názvem jako samostatnou jednotku Duchenne [14]. Diskuze ohledně obsahu výrazu „lokomotorická ataxie" pokračovala řadu let a účastnila se jí řada předních vědců a lékařů té doby – např. Eisenmann, Hasse, Kussmaul, Virchow, Mobius, Grasset, Strumpel, Gowers, Charcot aj. [15].

Friedreich sledoval své pacienty po dobu 14 let, u čtyř z nich provedl patologicko-anatomické autopsie. Rozpoznal axonální ztenčování dorzálních míšních kořenů, popsal atrofizaci nuclei gracilis i drobné léze fasciculi anterolaterales, degenerující vlákna v corpores restiformes. Na základě svých pozorování a vyšetření poté publikoval v letech 1863–1877 celkem pět prací, avšak stěžejní byla jeho poslední práce z roku 1877 a její postscriptum ze stejného roku [16]. Během let sice postupně krystalizoval obraz budoucí samostatné nozologické jednotky, avšak tehdejší, ještě zdaleka ne rozvinuté neuroanatomické poznatky i omezené vyšetřovací možnosti mu neumožnily postihnout všechny aspekty onemocnění. Friedreich se zpočátku domníval, že se jedná o důsledky chronické spinální leptomeningitidy, teprve v roce 1876 zvažuje na základě rodinných anamnéz i možnost dědičného onemocnění; dědičnost však spojoval pouze s nálezem abnormálně tenkých axonů kmene, což považoval za vrozenou patologii a dispozici k zánětlivému onemocnění míchy. V prvních pracích ještě nebyla uvedena absence šlachosvalových reflexů, kterou popsal v roce 1875 jeho žák Wilhelm Heinrich Erb [17]. Ačkoliv Friedreich velice usiloval o zlepšení diagnostiky a léčby onemocnění míchy a jeho práce obsahovaly podrobný makroskopický a mikroskopický popis postižených míšních struktur, musel čelit řadě názorů, že se nejedná o novou samostatnou chorobu, ale nejspíše o případy lues či RS. Teprve v roce 1882 shrnuli Augus Brousse et al. dosavadní poznatky o onemocnění prezentovaném Friedreichem a zdůraznili, že se jedná o samostatnou jednotku, pro kterou navrhli název Friedreichova ataxie [18]. Ten se však plně ujal až v roce 1884, dva roky po Friedreichově smrti, kdy Charcot při své přednášce v Salpêtrière prezentoval mladého pacienta s dědičnou ataxií a uznal, že se jedná o speciální případ lokomotorické ataxie, která je sice velmi podobná RS, ale zároveň i velmi odlišná – a také on ji nazýval Friedreichovou ataxií [19].

Během dalších let se nové poznatky o FA objevovaly sporadicky. Nelze však pominout práci Hardingové z roku 1981, velmi pečlivě klinicky zpracovaný soubor 115 pacientů z 90 rodin, který už jasně potvrzoval autozomálně recesivní dědičnost [17]. Na objasnění mutace však bylo třeba počkat ještě dalších 15 let. V roce 1996 publikovali Campuzanová et al. přelomový článek, ve kterém popsali intronovou GAA repeatovou expanzi v genu *X25* na 9. chromozomu [8]. Přesto je zajímavé, že dle publikačních dat v MedLine bylo v letech 1993–2011 (v průběhu 18 let) publikováno stále pouze 39 prací s touto tematikou, teprve od roku 2012 se začíná zájem o Friedreichovu chorobu oživovat a za posledních 12 let již na heslo „Friedreich's ataxia" vyhledá MedLine 673 výsledků.

Na rozdíl od řady jiných, zejména autozomálně dominantně dědičných ataxií, jejichž jména v genetické éře s objevem kauzálních mutací zanikla, Friedreichova ataxie přetrvala již více než 160 let; v některých aspektech sice stále odolává našemu poznání, ale soustředěné celosvětové úsilí nyní vede k cílené biologické léčbě a na genové terapii se také intenzivně pracuje.

Prevalence

Friedreichova ataxie je onemocnění označované jako vzácné, tedy ve smyslu mezinárodně uznané dohody postihuje méně než 5 osob/10 000 obyvatel. Nejčastěji uváděné odhady prevalence FA jsou mezi 2–4/100 000 obyvatel, ačkoli primární zdroje těchto výpočtů často nejsou explicitně uvedeny [20]. Toto číslo je hluboko pod prahem stanoveným předpisy o léčivech pro vzácná onemocnění jak Evropě, tak ve Spojených státech amerických, i když publikovaná data jsou zřejmě zatížena některými chybami. Jednou z nich je širší současné klinické spektrum molekulárně-geneticky diagnostikovaných pacientů, než byla původně udávaná klinická kritéria, což může vést k podhodnocení počtu diagnostikovaných pacientů. Prevalence je také ovlivňována pozorností, jaká se v určité populaci onemocnění věnuje.

Friedreichova ataxie je nejčastější dědičná ataxie, která představuje přibližně 50 % všech případů ataxie a přibližně 75 % u pacientů mladších 25 let [21]. Přehled výskytu FA v evropských zemích, který zpracovali Vankan et al. v roce 2013, odhalil, že prevalence FA v Evropě vykazuje velké regionální rozdíly s gradientem prevalence od západu na východ. Nejvyšší úrovně jsou pozorovány v severním Španělsku, na jihu Francie a Irska, nejnižší úrovně ve Skandinávii [22]. V ČR je současná incidence 1/200 000 obyvatel.

Ve světě je FA v kavkazké populaci rozšířenější než v kterékoli jiné rase a předpokládá se, že mutace pochází od společného evropského předka [23,22]. Její manifestace je nalézána u pacientů pocházejících z Evropy, severní Afriky, Středního východu nebo Indie. V USA se vyskytuje u bělochů s průměrnou prevalencí 3–4 na 100 000 případů [24–27]. Případy jsou velmi řídce pozorovány v subsaharské Africe, Číně, Japonsku a jihovýchodní Asii [20]. Frekvence přenašečů FA se odhaduje na 1 ze 75 lidí [27].

Patofyziologie

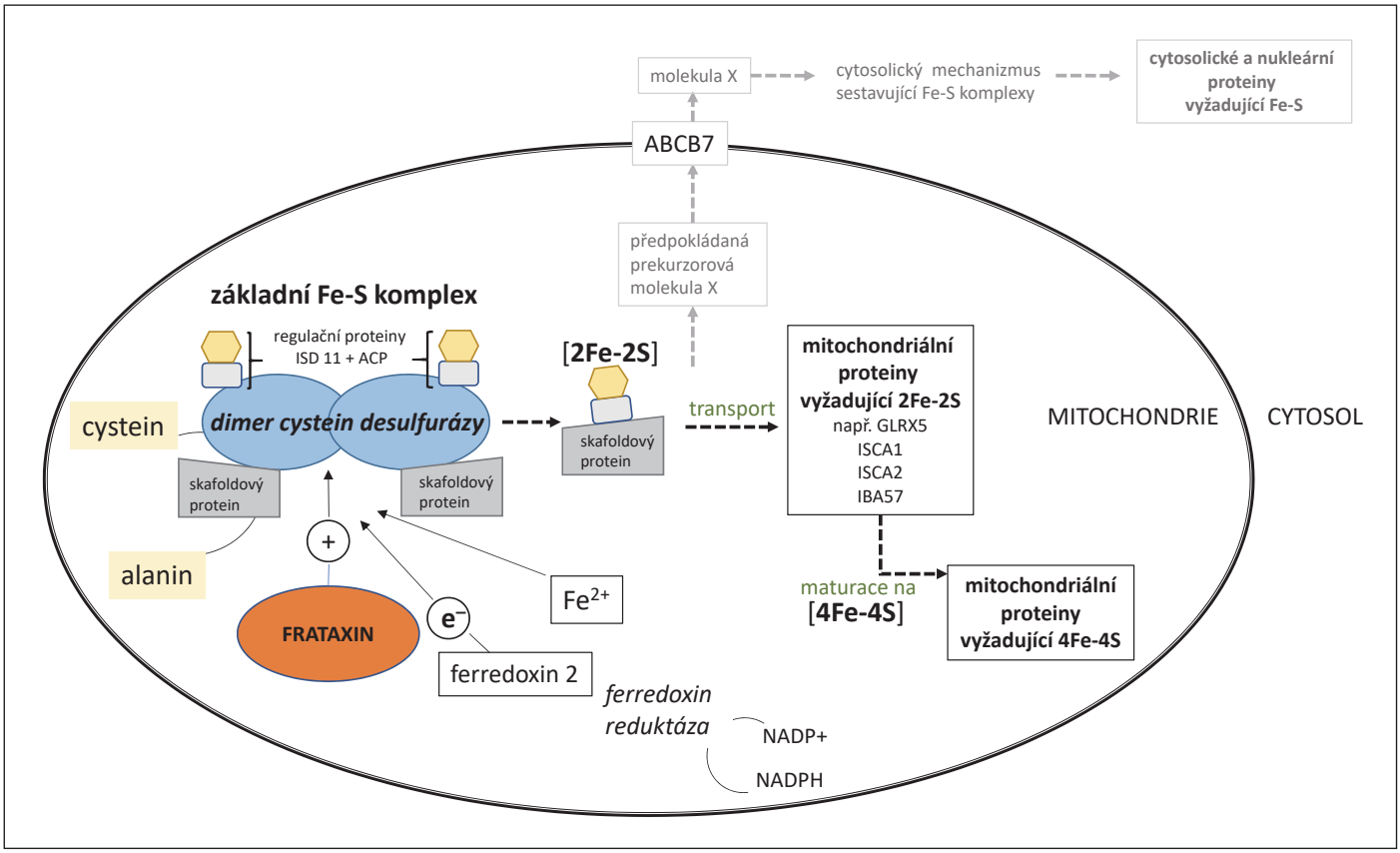
V současnosti je FA ještě stále některými autory řazena mezi onemocnění neurodegenerativní, i když by jí, jak bylo nastíněno výše, již řadu let slušelo označení onemocnění neurogenetické a v posledních letech s novými poznatky o funkci frataxinu i onemocnění neurometabolické.

Základním problémem je relativní nedostatek produktu genu *FXN*, tedy **frataxinu**. Hned v úvodu je třeba podotknout, že všechny fyziologické funkce frataxinu i dopady jeho porušeného metabolizmu sice pomáhají objasnit patofyziologii FA, avšak výzkum není zdaleka dokončen.

Deplece frataxinu vzniká v důsledku mutace genu *FXN*, která je z 96 % způsobena zmnožením repetic GAA na obou alelách, ve 4 % se na patologii podílí bodové mutace či delece genu *FXN* na jedné z alel. Všechny mutace způsobují snížení (nikoliv chybění!) celkové hladiny funkčního frataxinu.

Zjednodušeně lze říci, že v historické posloupnosti bylo při studiích buněčných tkání a modelů nejprve zjištěno, že se frataxin podílí na mitochondriální homeostáze železa [28], a teprve pokračování této linie výzkumu obrátilo pozornost k poklesu Fe-S klastrových enzymů – a to jak mitochondriálních, tak i extramitochondriálních [28–33]. Fe-S klastry se nachází v mitochondriích, cytosolu, endoplazmatickém retikulu a jádře. Přispívají k dýchání, homeostáze železa, biosyntéze hemu, oxidativní fosforylaci, cyklu kyseliny citronové a replikaci či opravě DNA i regulaci dalších drah. Jsou např. využívány jadernými DNA polymerázami a helikázami [34–36], cytosolovými enzymy – např. inhibitor RNázy L1 (RNase L Inhibitor 1; Rli1) a adenosintrifosfatázou (ATPázou) zapojenou do syntézy proteinů [37] i enzymy mitochondriálními, kde jsou kofaktory řady en-

prolékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 1. Biosyntéza Fe-S clastrů – úloha frataxinu (volně podle [57]).
ACP – acylový nosič proteinu; ISD – aktivátor cystein desulfurázy. Jednotlivé kroky biosyntézy jsou popsány v textu.

Fig. 1. Biosynthesis of Fe-S clusters – the role of frataxin (quoted freely according to [57]).
ACP – acyl-carrying protein; ISD – cysteine desulfurase activator. The individual steps of biosynthesis are described in the text.

zymů se základními funkcemi v produkci ATP či funkcích Krebsova cyklu [38–40].

Jakýkoli defekt v jejich biosyntéze vede tedy k četným metabolickým defektům vč. globální mitochondriální dysfunkce [29,41,42]. Je ovlivněna produkce energie, zvýšena citlivost na oxidativní stres [43], dochází i k sekundárnímu poklesu biosyntézy hemu v důsledku defektu ferrochelatázy [31,44–46]. Tato komplexní nerovnováha aktivity vede k tvorbě volných kyslíkových radikálů jak v mitochondriální matrici, tak v cytosolu, což ústí v depleci glutathionu a zvýšené peroxidaci lipidů [9].

U pacientů s FA se předpokládalo, že oxidativní stres je důsledkem produkce reaktivních forem kyslíku katalyzovaných volným železem hromadícím se v mitochondriích (Fentonova reakce) a zhoršené signalizace oxidačního stresu hlavním regulátorem NRF2 (NF-E2 related faktor; faktor související s NF-E2; NF-E2 = nuclear factor erythroid 2; jaderný erytroidní faktor 2), který umožňuje reaktivní formy kyslíku hromadit [11].

Na základě buněčných modelů i studií *in vivo* vč. studií pacientů s FA se však v současnosti ukazuje, že hlavní roli v patogenezi FA může hrát ferroptóza, jeden z relativně nově objevených mechanizmů buněčné smrti [47]. Ferroptóza je spouštěna akumulací intracelulárního železa (nikoliv jiných kovů) a peroxidací lipidů. Je morfologicky, biochemicky a geneticky odlišná od apoptózy, nekrózy a autofagie. Na rozdíl od již dříve objevených typů buněčné smrti bylo transmisní elektronovou mikroskopií prokázáno, že pro buňky podléhající ferroptóze jsou charakteristické strukturální změny s menšími mitochondriemi a se zvýšeným mitochondriálním membránovým potenciálem. Chybí klasická kondenzace chromatinu typická pro apoptózu či ruptury buněčné stěny pozorované u nekrózy [48]. Podrobnosti ferroptózy jsou stále předmětem zkoumání, ale je již známo, že během poslední fáze procesu způsobuje přímá nebo nepřímá inaktivace fosfolipidhydroperoxid glutathionperoxidázy 4 (GPX4) akumulaci peroxidovaných polynenasycených mastných kyselin, což nakonec vede k buněčné smrti [49]. Turchi et al. publikovali v roce 2020 přehledný článek zabývající se typickými markery ferroptózy u FA a konstatovali, že příznaky buněčné smrti zprostředkované železem (zvýšená produkce lipidových peroxidů a následné zvýšení jejich odvozených produktů, např. malondialdehydu), byly v plazmě pacientů s FA potvrzeny. Kromě toho byly u pacientů zjištěny nízké hladiny glutathionu a špatná aktivita GPX, zejména GPX4, což také potvrzuje souvislost mezi ferroptózou a patofyziologií FA [50].

Kompletizace dosavadních znalostí vedla v roce 2013 [51] k závěru, že frataxin není obecný zásobní protein vážící železo (jako ferritin), jak se v počátcích výzkumu předpokládalo, ale je zapojen přímo do biosyntézy Fe-S klastrů a ostatní nalezené, výše zkráceně popsané patologie jsou přímým důsledkem defektu biogeneze tohoto evolučně velmi starého koenzymu [10,45,52–54].

Základní funkcí frataxinu je tedy pomoci vytvořit Fe-S klastr a zabudovat ho do enzymů potřebujících tuto prostetickou skupinu [55,56]. Zdá se, že jedinečnou funkcí frataxinu je urychlení klíčového kroku přenosu síry mezi dvěma složkami [57].

Primárním místem biosyntézy Fe-S klastrů je mitochondrie. Jedná se o složitý proces, ke

prolékaře.cz | 31.10.2026

Tab. 1. Korelace genotyp/fenotyp Friedreichovy ataxie (volně podle [63]).

Klinické příznaky	Klinická diagnóza/genetická diagnóza				
	typická FA/ potvrzená FA počet 29	atypická FA/ potvrzená FA počet 9	typická FA/ nepotvrzená FA počet 3	atypická FA/ nepotvrzená FA počet 61	ČR potvrzená FA počet 44
začátek před 25. rokem	**29/29**	**7/9**	**3/3**	**14/61**	**41/44**
ataktická chůze	**29/29**	**9/9**	**3/3**	**61/61**	**44/44**
ataxie končetin	**29/29**	**9/9**	**3/3**	**61/61**	**44/44**
dysartrie	**29/29**	**9/9**	**3/3**	**53/61**	**41/44**
areflexie dolních končetin	**29/29**	**3/9**	**3/3**	**10/61**	**35/44**
axonální senzitivní neuropatie	**19/19**	**8/8**	**2/2**	**15/20**	**–**
pozitivní příznak Babinského	29/29	7/9	3/3	25/61	40/44
snížení vibračního čití (méně než 6/8)	25/27	5/9	3/3	33/50	40/44
atrofie optiku	0/12	1/9	0/3	2/9	34/44 (dle OCT)
snížená zraková ostrost	2/23	0/9	0/3	1/15	9/44
nystagmus	10/27	4/9	3/3	26/42	17/44
square wave jerks	21/26	3/9	0/3	0/33	36/44
vestibulo-okulární reflex	11/26	4/9	1/2	19/28	–
porucha sluchu	9/19	2/9	0/3	7/41	8/44
dysfagie	20/26	5/7	0/3	24/43	31/44
oslabení dorzální flexe nohou	21/26	3/9	3/3	9/42	33/44
amyotrofie (svaly nohou)	13/21	2/9	3/3	10/41	19/44
inkontinence	4/26	0/8	0/3	19/41	22/44
skolióza	23/24	4/8	1/3	3/38	38/44
deformity nohou	25/29	6/9	2/3	12/40	33/44
diabetes	0/26	2/9	0/3	1/21	4/44
inverze vlny T na EKG	23/26	6/9	0/3	0/23	–
hypertrofická neobstruktivní kardiomyopatie dle EKG	19/24	5/8	0/3	0/10	28/44
abnormality EKG nebo ECHO	26/27	6/9	0/3	0/25	30/44
prodloužené centrální motorické vedení na MEP	7/7	5/5	0/2	1/14	–
atrofie krční míchy dle MR	10/10	6/9	1/2	1/15	–
atrofie mozečku dle MR	5/10	3/9	2/2	11/15	–

tučně: esenciální diagnostická kritéria dle Hardingové (1981) [17]
šedý sloupec: k orientačnímu srovnání kumulativní data pacientů s verifikovanou FA v ČR
FA – Friedreichova ataxie; EKG – elektrokardiografie; ECHO – echokardiografie; MEP – motorické evokované potenciály; N – neuvedeno; OCT – optická koherentní tomografie

kterému je třeba 17 dalších proteinů. Nejprve probíhá *de novo* vytvoření Fe-S klastru na skeletovém proteinu. Z něj je poté uvolněn a přechodně navázán na specifické transportní proteiny, které jej přenesou do cílových apoproteinů. Zjednodušeně ukazuje funkci frataxinu v tvorbě Fe-S klastrů obr. 1 (volně podle [57]).

Pro **první krok** biosyntézy železa a síry Fe-S (iron-sulfur cluster; ISC) je nezbytný základní komplex složený z dimeru cystein desulfurázy (NFS1), přičemž na každou molekulu dimeru jsou navázány skafoldový protein 2 (ISCU2) a komplex dvou regulačních proteinů – aktivátoru cystein desulfurázy (ISD11), esenciálního proteinu mitochondriální matrix a acylového nosiče proteinu (ACP) [58,59].

Proces tvorby Fe-S komplexu dále vyžaduje v tomto prvním kroku účast železa, volného cysteinu, komplexu ferredoxin 2 (FDX2)-ferredoxin reduktázy (FDXR) – redukované formy nikotinamidadenindinukleotidfosfátu (NADPH), darujícího do reakce elektrony k redukci síry z cysteinu na sulfid, a frataxinu. Frataxin zprostředkovaně umožňuje převádět cystein na persulfid a redukovaný ferredoxin 2 redukuje persulfid na sulfid, což umožní na skafoldovém proteinu vytvoření prekurzoru Fe-S, po dimerizaci [2Fe-2S].

Druhým krokem je přenos skafodového proteinu (U typ ISC proteinu, člen 2 [U-type ISC protein member 2; ISCU2]) s navázaným 2Fe-2S pomocí chaperonových stre-

prolékaře.cz | 31.10.2026

Tab. 2. Srovnání diagnostických kritérií Friedreichovy ataxie (volně podle [64]).

Quebecká studie Friedreichovy ataxie (1976) [61]	Hardingová (1981) [17]	Filla et al. (1996) [117]
začátek před 20. rokem	začátek před 25. rokem	začátek před 20. rokem
progresivní ataxie	progresivní ataxie	progresivní ataxie
areflexie dolních končetin	areflexie dolních končetin	areflexie dolních končetin
		jeden z následujících: • dysartrie • pozitivní příznak Babinského • hypertrofie levé srdeční komory
dysartrie	dysartrie po 5 letech	
slabost	pozitivní příznak Babinského	
snížené vibrační čití	snížený nebo chybějící senzorický akční potenciál	

sových proteinů rodiny A člen 9 (heat-shock protein family A member 9; HSPA9) a HSCB (heat-shock cognate B) do mitochondriálních klientských proteinů nebo na akceptorové proteiny, jako jsou např. glutaredoxin 5 (GLRX5) nebo typ A Fe-S klastrového proteinu (A-type ISC protein; ISCA) a dalších.

Třetím krokem je zrání klastrů [2Fe-2S] na [4Fe-4S] v mitochondriích a následné dodání do mitochondriálních klientských proteinů.

Čtvrtým, zatím předpokládaným, krokem je export neznámé prekurzorové molekuly (X) generované cestou biosyntézy Fe-S do cytoplazmy prostřednictvím ABC transportéru z podrodiny B člen 7 (ATP-binding cassette sub-family B member 7; ABCB7) a dalších složek. Nakonec je tato prekurzorová molekula zpracována cestou cytosolového seskupení Fe-S proteinu (cytosolic iron-sulfur protein assembly; CIA), aby dozrála a dodala Fe-S klientským proteinům [60].

Klinický obraz

V době před objevem molekulárně genetické podstaty FA byl pro stanovení diagnózy kladen velký důraz na splnění tzv. diagnostických kritérií. V roce 1976 rozdělili Geoffroy et al. skupinu 50 sledovaných pacientů na čtyři skupiny [61]:

Ia – typická FA s kompletním obrazem:

- obligatorní kritéria: začátek obtíží před koncem puberty a nikdy po 20. roku věku, ataxie, progrese ataxie v posledních 2 letech bez remise, dysartrie, porucha polohocitu a vibračního čití na dolních končetinách, oslabení svalové síly, šlachosvalové areflexie na dolních končetinách;
- další časté progresivní symptomy, jejichž přítomnost není nutná ke stanovení diagnózy: pozitivní příznak Babinského, pes cavus, skolióza, kardiomyopatie.

Ib – typická FA s nekompletním obrazem: klinický obraz a vývoj onemocnění identický se skupinou Ia, avšak chybí pes cavus.

IIa – atypická FA: liší se od skupiny Ia pomalou progresí ataxie a velmi mírným stupně skoliózy.

IIb – jiná onemocnění.

Jak je patrno z dnešního pohledu, při aplikaci těchto kritérií muselo nutně docházet k podhodnocení počtu pacientů a lépe tomu nebylo ani o několik let později, v roce 1981, kdy Hardingová publikovala rozsáhlou klinickou studii na 115 pacientech. U všech se jednalo o progredující onemocnění, věk nástupu příznaků byl u všech nižší než 25 let (průměrně 10,5 roku). Jedinými konstantními příznaky v prvních 5 letech od manifestace byly ataxie trupu a končetin a areflexie dolních končetin. Dysartrie, postižení centrálního motoneuronu, porucha polohocitu a vibračního čití se rozvinuly během života u všech, ale ne nutně v prvních pěti letech. Skolióza a kardiomyopatie byly nalezeny u více než dvou třetin pacientů. Pes cavus, distální amyotrofie, optická atrofie, nystagmus a hluchota byly méně časté. Asi 10 % pacientů mělo diabetes mellitus – dle výsledků studie byl častěji spojen s výskytem atrofizace optiku a s poruchou sluchu [17].

Po nalezení kauzálního genu pro FA [8] mohlo konečně dojít k porovnání klinických a molekulárně-genetických nálezů. První komplexní a z hlediska diagnostiky FA převratnou práci v tomto směru publikovali Alexandra Durrová et al. hned v roce 1996. Analyzovali DNA 187 pacientů s počátkem onemocnění mezi 2–51 lety. I když z této kohorty splňovalo klinická kritéria dle Hardingové pouze 103 pacientů, homozygotní expanze GAA repeatů mělo 140 pacientů. Ukázalo se tedy, že zhruba čtvrtina pacientů s typickou mutací měla atypický klinický nález – u 19 pacientů začínalo onemocnění až po 25. roku věku, u 13 pacientů byly patrné výbavné šlachosvalové reflexy, u 4 z nich dokonce zvýšené, u 21 pacientů nebyl nalezen pozitivní příznak Babinského, u dalších 10 pacientů byla analýza DNA provedena i přesto, že nebyli dosud sledováni požadovaných 5 let a jejich klinický obraz byl nekompletní [62].

V roce 1997 navazuje kolektiv Ludgera Scholse [63] dalším souborem 102 pacientů s progresivní ataxií z 92 nepříbuzných rodin. V souboru bylo dle diagnostických kritérií Hardingové 32 pacientů s typickým obrazem a 70 pacientů s atypickým fenotypem – ti byli rozděleni do tří skupin – 21 pacientů s časnou mozečkovou ataxií, 34 pacientů s idiopatickou cerebelární ataxií a 15 pacientů s multisystémovou atrofií. Je zajímavé, že ze 32 pacientů s jasně typickým obrazem byla nalezena kauzální mutace v genu *FXN* jen u 27 z nich. Naopak navzdory atypickému klinickému obrazu byla diagnóza na molekulárně genetické úrovni potvrzena i u poloviny atypických případů s časným nástupem ataxie. Celkově byla FA potvrzena u 24 % atypických případů. Tab. 1 je velice užitečná i z dnešního pohledu na indikace DNA analýzy u pacientů s progresivní ataxií a jasně ukazuje, že použití pouze typických příznaků dle Hardingové nestačí a způsobuje relativně velké číslo nezachycených pozitivních pacientů s FA. K orientačnímu srovnání jsou v posledním sloupci uvedena některá kumulativní data pacientů s verifikovanou FA v ČR.

Durrová et al. [62] již v roce 1996 jasně poukazovali na nutnost sledovat a molekulárně-geneticky vyšetřovat i pacienty s atypickým průběhem. Uměle byla vytvářena další indikační kritéria pro DNA analýzu genu *FXN* pacientů s progresivní ataxií s cílem nejvyšší výtěžnosti pozitivních výsledků. Zajímavá je

prolékaře.cz | 31.10.2026

práce Fillova et al. z roku 2000 [64], ve které porovnávali výtěžnost diagnostických kritérií Hardingové [17], kritéria použitá v quebecké studii (Quebec Cooperative study of Friedreich ataxia; QCSFA) [61] a kritéria používaná Fillovou skupinou (tab. 2).

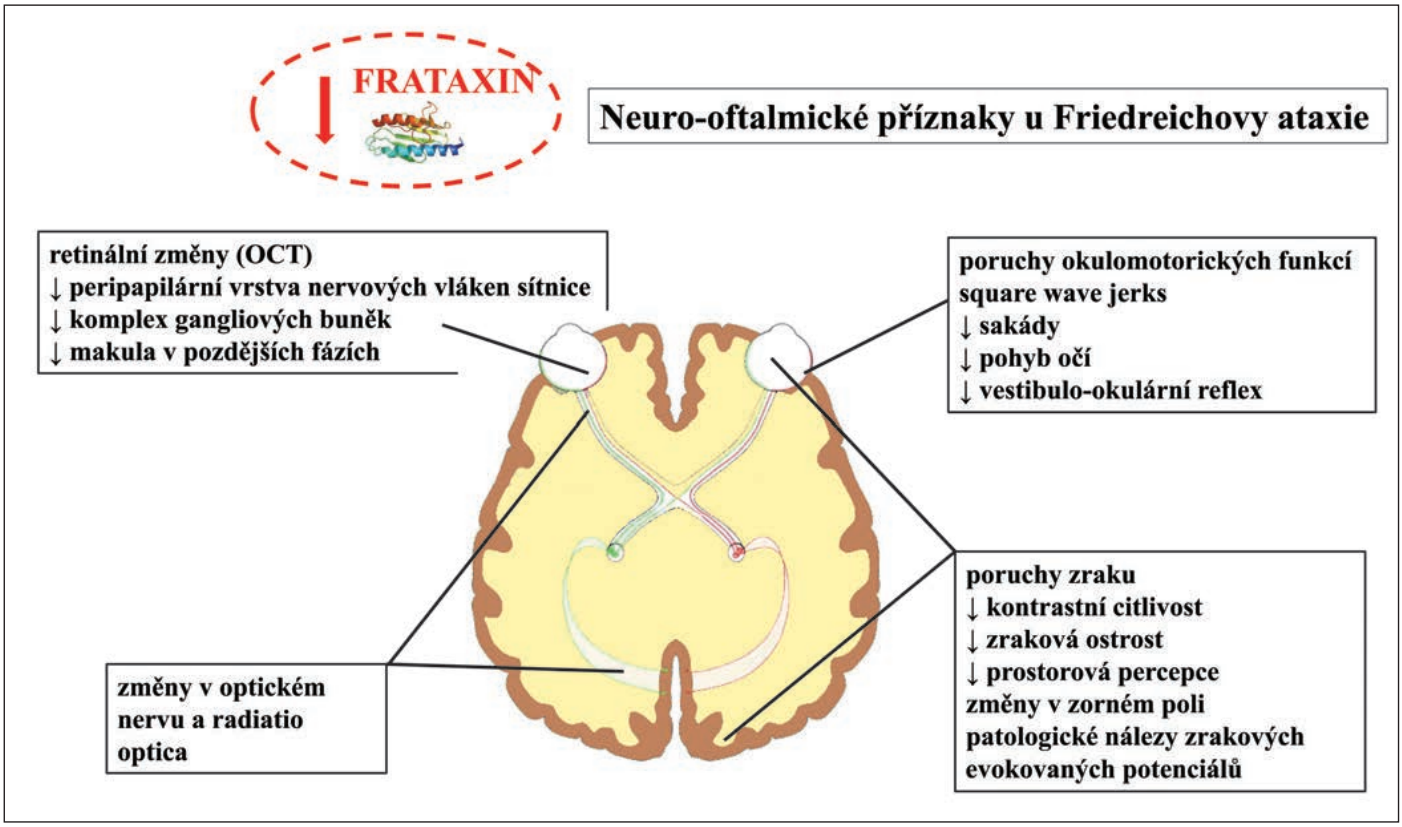
Výsledky ukázaly, že nejvíce pacientů lze zachytit za použití Fillových kritérií (senzitivita 77 %, prediktivní hodnota 96 %). Kritéria dle Hardingové QCSFA mají nižší senzitivitu (obojí 63 %) a srovnatelnou prediktivní hodnotu (96/98 %).

V současnosti je obecně přijímáno, že manifestace FA nastupuje sice nejčastěji mezi 10.–15. rokem věku, avšak byli popsáni pacienti s nástupem obtíží mezi 1.–2. rokem, ale také až v 8. dekádě, takže věk nástupu obtíží není stěžejním diagnostickým kritériem.

- Nejčastějším prvním **neurologickým příznakem** bývá ataktická chůze v důsledku zhoršené propriocepce, což si pacient zpočátku většinou neuvědomuje, někdy může udávat např. pocit vertiga na vrcholu schodiště. Nejistota se prohlubuje při vyřazení zraku, takže někteří pacienti zaznamenají jako první příznak poruchu orientace při nočním vstávání. V neurologickém nálezu tomu odpovídá pozitivní Rombergův příznak, často se již v počátečních stadiích objevují snížení šlachosvalových reflexů na dolních končetinách a pozitivní pyramidové jevy iritační. Další progrese onemocnění je individuální, většinou se udává, že do 5 let od začátku onemocnění jsou již patrny dysartrie, slabost dolních končetin, zhoršení polohocitu, zejména na dolních končetinách a porucha vibračního čití tamtéž. Jedná se o důsledek progresivní degenerace dorzálních kořenových ganglií, zadních provazců míšních, dorzální spinocerebelární dráhy v kombinaci s postižením pyramidové dráhy a cerebella. Postižení periferních senzitivních a motorických neuronů vede ke smíšené axonální periferní neuropatii. Pes cavus je běžný (55 %), ale většinou nezpůsobuje pacientům výrazný problém. Více obtěžující je v pozdních stadiích onemocnění progredující equinovarózní či jiná deformita někdy znemožňující stoj a chůzi [65,66]. Syndrom neklidných nohou je běžný u jedinců s FA; postihuje podle Frauschera 32–50 % jedinců [67]. Skolióza je přítomna přibližně u dvou třetin jedinců s FA při klinickém hodnocení a ve 100 % při rentgenovém hodnocení. Milbrandtova studie zjistila, že 49 ze 77 jedinců s FA mělo skoliózu; deset bylo léčeno ortézou a 16 vyžadovalo operaci páteře [68]. Autonomní obtíže se vyskytují častěji až v pokročilejších stadiích, pacienty obtěžují zejména chladná akra dolních končetin s cyanózou; bradykardie je méně častá.
- **Poruchy řeči a polykání** se v různém stupni projevují u všech pacientů s FA [69]. Dysartrie se s progresí onemocnění zhoršuje, dochází ke zpomalení řeči a zkracuje se doba, po kterou je pacient schopen mluvit [70]. Někdy je pozorována i mírná dysfonie [71]. Většina pacientů udává v pokročilejších stadiích problémy s polykáním v důsledku orofaciální dyskoordinace [72].
- **Porucha dýchání** ve spánku a spánková apnoe jsou u pacientů s FA častější než u zdravé populace. Corbenová nalezla u pacientů s FA 21% obstrukční spánkové apnoe ve srovnání s cca 5% incidencí v běžné populaci [73].
- Pacienti s FA si většinou nestěžují na poruchu zraku. Přesto u zhruba čtvrtiny pacientů je **atrofie zrakového nervu** při oftalmologickém vyšetření potvrzena [74,75]. Dle studie Fortuny et al. z roku 2009 bylo zjištěno, že pouze 19 % z těchto pacientů mělo subjektivní obtíže [76,77]. Subklinickou atrofii optického nervu lze v současné době dobře verifikovat optickou koherentní tomografií (optical coherence tomography; OCT), která prokazuje sníženou průměrnou tloušťku peripapilární vrstvy nervových vláken (retinal nerve fiber layer; RNFL) u většiny pacientů. Na rozdíl od neuropatií zrakového nervu u jiných mitochondriálních onemocnění je u FA zachován papilomakulární svazek, což vede k lepší zrakové ostrosti. Ukazuje se, že pro jednoduchou detekci subklinické neuropatie zrakového nervu je užitečnější vyšetření kontrastní citlivosti než zrakové ostrosti či perimetru [78]. Shrnutí neuro-oftalmických příznaků ukazuje obr. 2.
- Postižení srdce, **kardiomyopatie**, vzniká důsledkem mitochondriální proliferace, ztráty kontraktilních proteinů a následného rozvoje myokardiální fibrózy. Na základě pomocných vyšetřovacích metod je prokazatelná u více než dvou třetin pacientů s FA. Dochází ke koncentrické/asymetrické hypertrofii nebo dilataci stěny levé komory, přičemž dilatační kardiomyopatie s arytmií je ve srovnání s hypertrofickou kardiomyopatií častěji spojena s mortalitou [79]. Longitudinální studie identifikovala dvě skupiny; skupinu „s nízkým rizikem" (přibližně 80 %) s normální ejekční frakcí, která pomalu klesala a zůstala v normálním rozmezí, a skupinu „s vysokým rizikem" (přibližně 20 %), u které ejekční frakce klesla do abnormálního rozsahu a byla spojena s vysokou mortalitou [80]. „Vysoce riziková" skupina je spojena s delšími expanzemi GAA na kratší alele, nikoliv s délkou trvání onemocnění či progresí neurologického obrazu onemocnění. Elektrokardiografie (EKG) je v naprosté většině abnormální, nejčastěji jsou pozorovány inverze vlny T, odchylka levé osy a abnormality repolarizace [79].

  Kardiomyopatie se může projevit, dokonce i v těžké formě, před nástupem neurologických příznaků [81,82]. Arytmie (zejména fibrilace síní) a městnavé srdeční selhání se často vyskytují v pozdějších fázích onemocnění. Může se objevit onemocnění koronárních tepen a mělo by být zváženo v případě anginy pectoris a/nebo náhlého zhoršení srdeční funkce [5,83]. Transplantace srdce je jednou z možností, jak u pacientů se závažnou kardiomyopatií zlepšit kvalitu života a prodloužit život. Zkušenosti s dlouhodobým přežitím (5, 8 a 19 let) pacientů s FA po transplantaci srdce publikovali v roce 2017 McCormick et al. [84]. V ČR byla transplantace srdce u pacientky s FA provedena před 16 lety [85], v době, kdy ji selhání srdce bezprostředně ohrožovalo na životě. Po 3 měsících po transplantaci byla schopna mírně ataktické chůze bez opory. Onemocnění sice pozvolna progredovalo, ale v roce 2017 porodila zdravého syna, gravidita nezhoršila ani neurologický nález, ani kardiální funkce. V současné době musí používat vozík, avšak plně zvládá péči o syna. Těhotenství obecně nezhoršuje stav pacientek s FA, nebyl zjištěn zvýšený počet spontánních potratů či předčasných porodů, preeklampsie nebo porodu císařským řezem [86].
- **Diabetes mellitus** vzniká u pacientů s FA nejspíše v důsledku defektů v účinku inzulinu a/nebo snížené sekrece inzulinu z β buněk pankreatu. Je pravděpodobné, že se oba tyto mechanizmy na patogenezi podílejí, přičemž předpokladem glukózové intolerance je dysfunkce β buněk v důsledku mitochondriální dysfunkce a stresu endoplazmatického retikula [87,88]. Zatím není zcela jasné, proč se diabetes rozvine jen u části pacientů s FA. Incidence diabetu je u FA udávána v rozmezí 6–19 % [7], v práci Hewera z roku 1968 to bylo dokonce 23 % [89], v ČR 5/44 (11 %).

prolékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 2. Neuro-oftalmické příznaky u Friedreichovy ataxie (volně podle [75]).
OCT – optická koherentní tomografie

Fig. 2. Neuro-ophthalmic symptoms in Friedreich´s ataxia (quoted freely according to [75]).
OCT – optical coherence tomography

Dalšími problémy, na které si pacienti s FA stěžují a které ovlivňují kvalitu jejich života, jsou postupná ztráta sluchu, močové problémy a v neposlední řadě i problémy kognitivní.

- Porucha sluchu bývá pacienty s FA většinou prezentována jako problém s komunikací v hlučnějším prostředí nebo pokud mluví více lidí najednou [90]. Při vyšetření sluchu je většinou nacházena normální funkce středního ucha a hlemýždě, avšak patologie je detekována na úrovni sluchového nervu [91]. Tomu odpovídají i histologické nálezy závažné degenerace sluchových a vestibulárních neuronů [92]. Progrese sluchových obtíží koreluje s celkovou progresí onemocnění [93].
- Symptomy močového měchýře vč. frekvence močení a urgence byly hlášeny poměrně často, zhruba mezi 40–80 % jedinců, jako velice obtěžující je hodnotila necelá třetina pacientů [94,95].
- Pacienti s FA vykazují výrazně nižší výkony v určitých kognitivních doménách ve srovnání s kontrolními účastníky, které však překvapivě většinou neomezují jejich společenské uplatnění. V souboru 44 podrobně sledovaných českých pacientů je 11 pacientů s dokončeným středoškolským a 9 s vysokoškolským vzděláním. Naeijeho metaanalýza kognitivního profilu z 18 prací publikovaných v letech 1950–2021 sledovala výsledky pacientů v oblasti pozornosti/výkonu, jazyka, paměti, vizuálně-prostorových funkcí, emocí a sociálně-kognitivních výkonů. Celkem 13 studií uvádělo významnou souvislost se závažností onemocnění, šest studií uvádělo souvislost mezi kognitivní výkonností a změnami v cerebellu [96]. Bylo prokázáno, že motorické i mentální reakční časy mohou být u pacientů s FA významně prodlouženy [97,98], stejně tak je výrazně narušeno motorické plánování [99], zhoršena je schopnost tvorby konceptů a vizuoprostorového uvažování se sníženou rychlostí zpracování informací [100]. Prokázáno bylo i zhoršení inhibice a kognitivní flexibility [101]. Výsledky jsou v souladu s cerebelární rolí v patofyziologii kognitivních poruch FA.

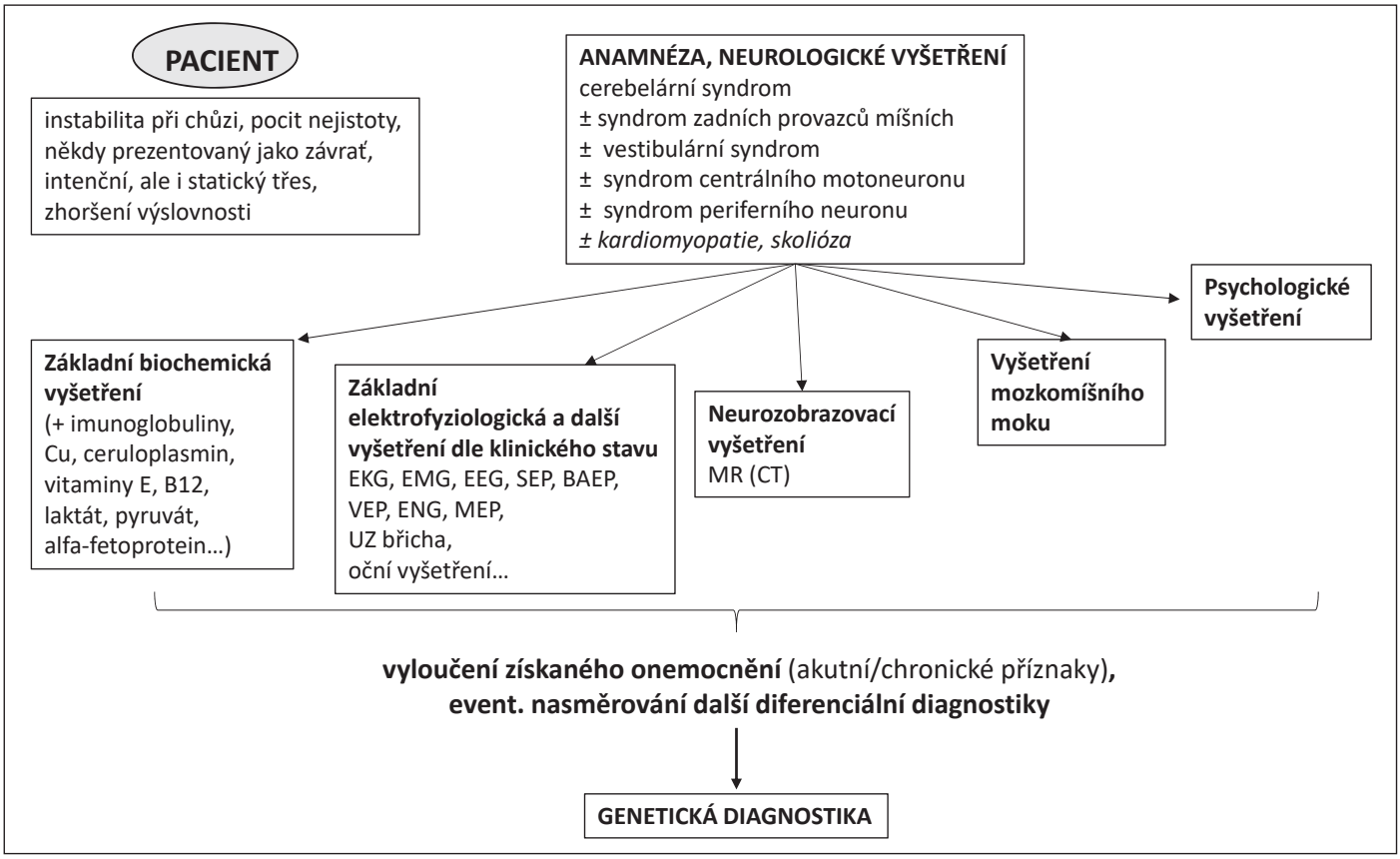
Teprve možnost stanovení diagnózy FA hmatatelným výsledkem analýzy DNA umožnila najít další pacienty s touto chorobou, některé však s **atypickým obrazem** nesplňujícím plně kritéria Hardingové.

Prvním odlišujícím znakem byl **pozdější nástup onemocnění**, proto se pro tyto atypické formy u pacientů s manifestací prvních příznaků mezi 26.–39. rokem vžilo označení late-onset FA (LOFA), pro pacienty se začátkem onemocnění po 40. roce pak very late-onset FA (VLOFA). Nejstarší pacientka začala mít dysartrické obtíže v 80 letech [102].

Ukazuje se, že pozdější nástup onemocnění většinou koreluje s délkou kratší mutované alely [103,104].

Dalším atypickým obrazem je **FA s výbavnými reflexy** (Friedreich's ataxia with retained reflexes; FARR), a to většinou po dobu delší než 10 let od počátku onemocnění. Reflexy jsou obvykle dobře výbavné až zvýšené, někdy je patrný klonus. Tito pacienti mívají pozdější věk nástupu prvních příznaků a netrpí závažnější kardiomyopatií či skoliózou [105,106].

prolékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 3. Základní vyšetřovací postup u ataktického pacienta.
BAEP – kmenové sluchové evokované potenciály; EKG – elektrokardiografie; ENG – elektronystagmografie; MEP – motorické evokované potenciály; SEP – somatosenzorické evokované potenciály; VEP – zrakové evokované potenciály

Fig. 3. Basic examination procedure in an ataxic patient.
BAEP – brainstem auditory evoked potential; EKG – electrocardiography; ENG – electronystagmography; MEP – motor evoked potentials; SEP – somatosensory evoked potential; VEP – visually evoked potentials

Fenotypickou variantou FA může být i spastická paraparéza bez nápadnějších známek ataxie. Byli popsáni pacienti s nástupem příznaků mezi 25–35 lety, jejichž expandované alely obsahovaly mezi 131–156 repeaty [107], nebo pacient, compound heterozygot s missense variantou p.Gly130Val [108]. Na zkoumání dalších v současnosti zatím nedetekovatelných mutací přímo v genu *FXN* stejně jako na hledání variant v nekódujících oblastech genomu, které by mohly poskytnout vysvětlení atypického průběhu, se intenzivně pracuje [109].

Rychlost progrese FA je variabilní. Průměrná doba od nástupu symptomů do závislosti na invalidním vozíku je deset let [110,111]. Řada studií zjistila, že progrese je rychlejší u pacientů s dřívějším nástupem onemocnění [95,112,113].

Ve studii provedené na počátku 80. let byl průměrný věk při úmrtí 37 let [17]. V novější studii byly průměrný a střední věk úmrtí 36,5 let, resp. 30 let a bylo zdokumentováno přežití do 6. a 7. dekády. Nejčastější příčinou úmrtí byla kardiomyopatie (38/61), zbytek (17/61) byl nekardiální (nejčastěji zápal plic) nebo byla příčina neznámá (6/61) [27,83].

Laboratorní a neurozobrazovací diagnostické metody

Diagnózu FA lze stanovit pouze na základě molekulárně-genetického testování. Klinický obraz a laboratorní metody mohou sice k rychlejší aplikaci genetického testování napomáhat, avšak v současnosti mají význam spíše výzkumný při objasňování detailního obrazu FA, využitelného k cílené léčbě. Na druhou stranu je třeba ataktického pacienta v úvodní fázi komplexně vyšetřovat k vyloučení zejména získané příčiny udávaných symptomů, jak ukazuje obr. 3.

Laboratorní metody

Genetická diagnostika

Friedreichova ataxie je autozomálně recesivní onemocnění vznikající výlučně mutací v genu *FXN*, což vede ke snížení hladin funkčního proteinu frataxinu. U 96 % pacientů s FA je onemocnění způsobeno expanzí GAA repetic v prvním intronu *FXN (X25)* genu na obou jeho alelách, což vede ke snížení transkripce mRNA pro frataxin na přibližně 10 % normálních hodnot [56]. Zbývající 4 % pacientů jsou složení heterozygoti, kdy na jedné alele mají expanzi GAA repetic a na druhé alele je přítomna buď bodová mutace, nebo delece genu *FXN*, což také vede ke snížení exprese frataxinu nebo změně jeho funkce, a tím obvykle i k mírně odlišnému klinickému obrazu.

Normální chromozomy mají 7–34 repeatů GAA, zatímco chromozomy u pacientů s FA nesou 66 až > 1 700 tripletů, což v různé míře narušuje transkripci frataxinu. U pacientů s FA byl prokázán 65–95% pokles frataxinu, zatímco heterozygotní přenašeči mívají kolem 50 % normálních hladin frataxinu a jsou bez klinických symptomů [114].

U zbývajících 4 % pacientů s FA je na jedné alele typická repeatová mutace, druhou mutací je bodová mutace nebo delece. I v tomto případě dochází k nedostatku funkčního frataxinu. Již byla publikována

prolékaře.cz | 31.10.2026

řada bodových mutací genu *FXN* s různými dopady na klinický obraz a průběh onemocnění – Galea et al. rozdělili soubor 111 compound heterozygotů na tři podskupiny založené na patogenní neexpanzní variantě: (1) nulová varianta (neprodukuje se frataxin), (2) střední/silný vliv na funkci frataxinu a (3) minimální vliv na funkci frataxinu [115]. Ve srovnání s pacienty s bialelickou expanzí GAA měla podskupina 1 dřívější nástup a vyšší výskyt diabetu mellitu, avšak minimální kardiologické příznaky. Studie Greeleye et al. zjistila téměř desetinásobný nárůst diabetu mellitu u složených heterozygotů ve srovnání s klasickou bialelickou repeatovou formou [116].

Hladiny reziduálního frataxinu jsou určeny velikostí repetice GAA menší ze dvou alel. Velikost menší expanze GAA statisticky koreluje s věkem na počátku onemocnění, závažností neurologických příznaků a kardiomyopatií [117].

Výzkumy ukazují, že dynamická mutace, tedy zmnožení GAA repeatů, se může měnit při přenosu od rodičů na potomky. K prodloužení expandovaných alel může dojít při přenosu od matky, většinou se nejedná o počet větší než 200 GAA, protože delší alely mají tendenci ke kontrakci. Při přenosu od otce může dojít i ke zkrácení prolongovaného úseku. Somatická instabilita u FA začíná zřejmě již po raném embryonálním vývoji a pokračuje v průběhu života [118]. Je zajímavé, že počty repeatů ve fibroblastech mají tendenci k regresu, zatímco v lymfocytech, kořenových gangliích a mozečku se počet s věkem zvyšuje, což koreluje s progresí neurologických příznaků s věkem [119].

Praktická poznámka: Při podezření na FA může zaslat kterýkoliv lékař 4 ml krve v K3EDTA (trojdraselné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové) spolu se žádankou do genetické laboratoře Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, v Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5.

Elektrodiagnostické nálezy

V době před nalezením kauzální mutace byly elektrofyziologické studie hojně využívány ke zpřesnění diagnostiky, avšak ukázalo se, že se jedná o nálezy nespecifické, na kterých stanovení diagnózy nelze stavět.

U FA jsou primárně poškozeny velké i malé neurony zadních míšních ganglií [120]. Předpokládá se, že jde spíše o vývojovou hypoplazii než degeneraci, ale výzkumy nejsou ještě ukončeny [121]. Důsledkem selhání trofické podpory je jak nedostatek myelinizovaných nervových vláken v dorzálních kořenech a periferních senzitivních nervech, tak i v zadních provazcích míšních [15,122]. Klasický nález hypo- až areflexie šlachosvalových reflexů je přičítán porušení dostředivé části reflexního oblouku, avšak některé elektromyografické nálezy nevylučují mírné postižení i předních rohů míšních, které může vést k chronické denervaci [15,123]. Studie rychlosti nervového vedení u FA většinou ukazují rychlost vedení motorickým nervem vyšší než 40 m/s se sníženým nebo chybějícím akčním potenciálem senzorického nervu s chybějícím H reflexem [124,125]. U pacientů, u kterých bylo možné zaznamenat při SEP i centrální odpovědi, byla rychlost vedení většinou lehce alterována do úrovně mozkového kmene, ale jasné snížení bylo patrné od kmene do kortexu [125,126].

Také doba centrálního motorického vedení při transkraniální magnetické stimulaci (motor evoked potential; MEP) je prodloužená a zhoršuje se s progresí onemocnění, což koresponduje s nálezy na MR – viz dále. Na základě novějších studií zahrnujících děti mohou některé abnormality MEP předcházet klinické manifestaci [127,128].

Stejně tak vyšetření sluchových evokovaných potenciálů (brainstem auditory evoked potential; BAEP) vykazuje jasně patologické, avšak nespecifické změny [129,130]. U FA byly prokázány oba základní mechanizmy, kterými dochází k narušení nervové aktivity ve sluchovém mozkovém kmeni – snížení počtu aktivovaných sluchových nervových vláken (deaferentace) i snížení stupně nervové synchronie (dyssynchronie) [131].

V poslední době se znovu věnuje větší pozornost vyšetření zrakové dráhy [75,77,131], protože s pokročilejšími metodami lze verifikovat jak ztenčení vrstvy nervových vláken sítnice, tak i vláken v optickém nervu. Tato skutečnost koreluje jak s nálezy na elektroretinogramu, tak i zrakových evokovaných potenciálech [76].

Zobrazovací metody

Na rozdíl od elektrofyziologických metod jsou v současnosti neustále se zdokonalující neurozobrazovací techniky významným pomocníkem – sice také nikoliv při diagnostice onemocnění, ale při objevování komplexnějších znalostí o zapojení nervového systému u této nemoci [133,134].

Zobrazování morfologie

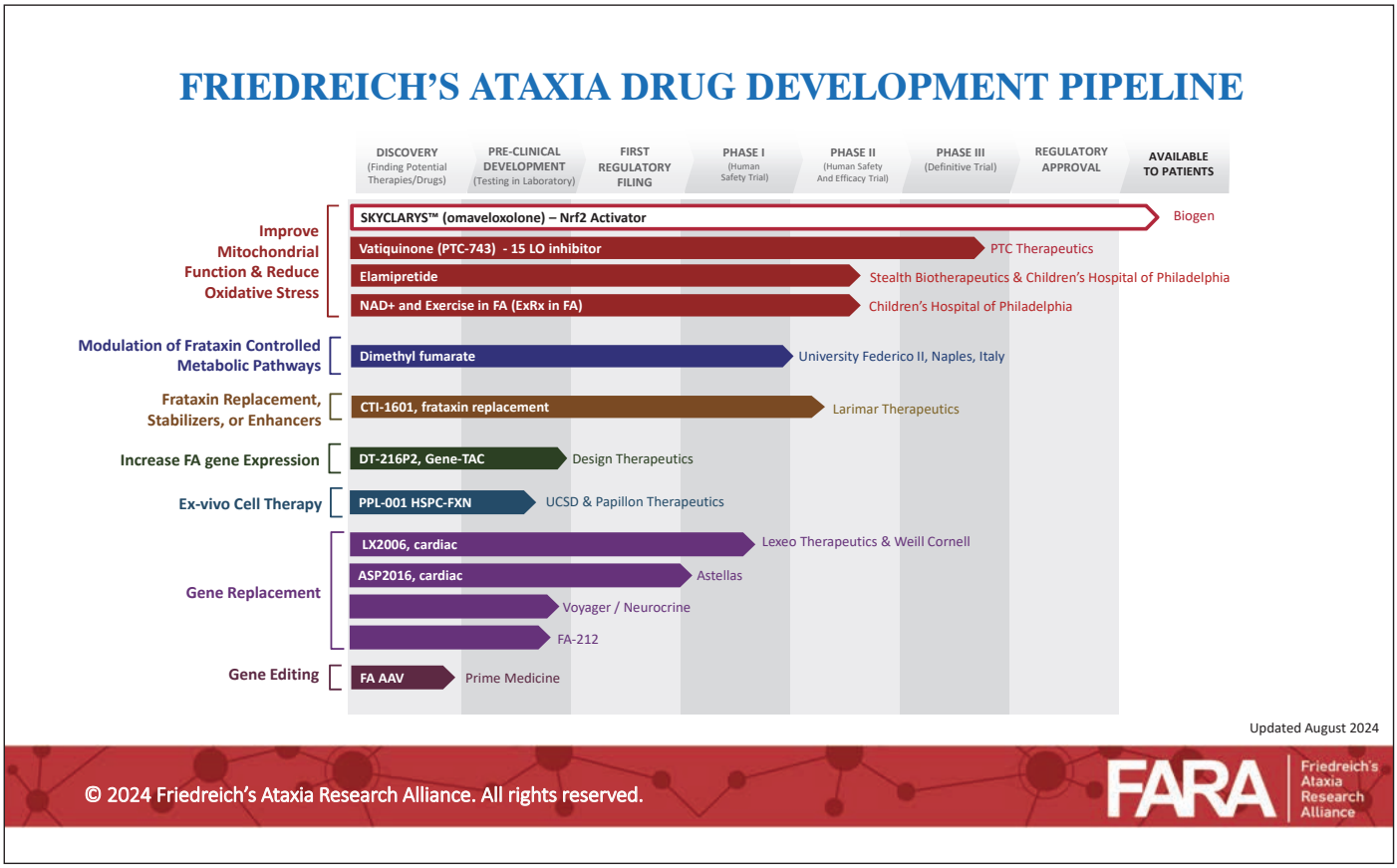
Magnetická rezonance byla v diagnostice FA používána ještě před tím, než bylo k dispozici genové testování [133,135,136]. Konzistentním nálezem bylo ztenčení krční míchy [137]. Atrofie mozečku a mozkového kmene byla variabilnější, ale v novějších studiích snímky jasně potvrzují degeneraci horních cerebelárních pedunkulů [138] obsahujících většinu eferentních vláken nuclei dentati. Hypointenzita nuclei dentati na T2 vážených snímcích (související se železem) může být při vysoké intenzitě magnetického pole potenciálním biomarkerem FA [139].

Pro kvantifikaci rozsahu neurodegenerace jsou výtěžné zejména difuzí vážené snímky (diffusion weighted imaging; DWI) hodnotící molekulární funkce a mikroarchitekturu nervové tkáně, která je dle nejnovějších studií patrně postižena více, než bylo dříve popisováno [140].

Podrobné shrnutí neurozobrazovacích nálezů u FA lze nalézt v práci Luisy Selvadurai et al. z roku 2018 [134]. Histologicky zjištěné změny míchy ve smyslu ztenčení a předozadního zploštění v důsledku atrofizace vzestupných dorzálních drah (fasciculus gracilis a cuneatus) a spinocerebelárního traktu spolu s descendentním kortikospinálním traktem byly MR studiemi potvrzeny také *in vivo*. Patologie ascendentního systému zřejmě vzniká v důsledku transsynaptické anterográdní atrofizace v důsledku primární patologie v dorzálních kořenových gangliích. Tím je narušen přenos informací o hlubokém čití, vibracích a propriocepci do mozečku a mozkové kůry [141,142]. Postižení kortikospinálního traktu vzniká v důsledku sníženého počtu Betzových buněk v motorické kůře, atrofizace kortikospinální dekuzace v medulárních pyramidách [15] a ztráty axonů a myelinu v páteřní části traktu s maximem v oblasti hrudní míchy [143]. Postižení tractus corticospinalis způsobuje snížení svalové síly a hyperreflexii, později u FA překrytou postižením periferního motoneuronu [143,144].

Dalším typickým nálezem na MR, který potvrzuje histologické nálezy zmenšených nuclei dentati se ztrátou velkých neuronů [145,146], jsou kvantitativní studie odhalující kromě atrofizace i abnormity v redistribuci železa [147]. Kromě toho byla potvrzena i redukce bílé hmoty nejenom cerebella, ale i mozku a struktur propojujících mozek s nižšími mozkovými etážemi [135,148]. Nejvýraznější změny byly nalezeny ve spinocerebelárních, cerebelo-talamo-cerebrálních drahách a radiatio optica. Zajímavé, i když logické vzhledem k ubikvitní potřebě frataxinu ve všech mito-

prolékaře.cz | 31.10.2026



Obr. 4. Přehled aktuálních výzkumných projektů zaměřených na léčbu Friedreichovy ataxie. Dostupné z [174].
Jednotlivé cesty výzkumu jsou probrány v textu.

Fig. 4. An overview of current research projects aimed at the treatment of Friedreich's ataxia. Available from [174].
Individual research paths are discussed in the text.

chondriích, jsou i nálezy poškozených frontookcipitálních fascikulů [149] stejně jako corpus callosum [150,151]. Zatím se však jedná o pilotní nálezy, které je třeba upřesnit vzhledem k nehomogenitě sledovaných souborů – zejména v počtu GAA repeatů a pokročilosti onemocnění.

Jiné práce [152] nalezly funkční i strukturální změny v šedé hmotě mozku i míchy [153] pacientů s FA, a to jak v kůře, tak podkorové šedi. Zatímco strukturální změny se týkají úbytku mozkových buněk, funkční zobrazení ukazuje jak zvýšení, tak i snížení mozkové aktivace. Jedná se o změny difuzní, neumožňující zatím nalézt konkrétní vzorec pro využití v detekci či progresi onemocnění [134]. Jedna z posledních prací zabývajících se touto problematikou [154] sledovala 3 roky pacienty v počátečním věku 11–26 let, zhruba 1,5–9 let po začátku onemocnění. Pomocí multimodálního zobrazovacího protokolu byly nalezeny makrostrukturní změny mozku ve smyslu nižšího objemu bílé, avšak nikoliv šedé hmoty. Mikrostrukturální změny byly potvrzeny zejména v pyramidové dráze a cerebellu. Změny postupně progredovaly ve smyslu atrofizace celého cerebella, horního cerebelárního pedunklu, zadního raménka capsula interna a horní porce corona radiata. Zdá se, že tato data by již mohla být využitelná jako biomarkery při klinických studiích či zavádění nových léčiv.

Byly navrženy různé hypotézy vysvětlující tyto nové nálezy – jednou z nich je myšlenka, že nalezené změny jsou důsledkem neurovývojových změn zakotvených již prenatálně. Vychází z toho, že naprostá absence frataxinu vede k embryonální smrti [155], a nedostatek frataxinu během intrauterinního vývoje tedy ovlivňuje vývoj nervového systému. V tomto kontextu bychom pak mohli na výše uvedené změny pohlížet spíše jako na hypoplazie než atrofie [120] či přímo na komplikovaný systém hypoplastických a reaktivních regeneračních změn.

Zobrazování metabolických funkcí

Pokroky ve studiu metabolizmu i v zobrazovacích technikách vedou k podrobnějšímu zobrazování nejenom morfologie, ale také biochemických pochodů, které se v tkáních odehrávají. V případě FA nás zajímá především metabolizmus mitochondriální. Současné technologie nejsou zatím schopny detekovat přímo produkci ATP, avšak jsou již k dispozici jiné markery – např. pyruvát, laktát, glutamát, kyselina gamaaminomáselná (GABA) [156]. Magnetická rezonanční spektroskopie (MRS) může stanovit množství myoinositolu a N-acetylaspartátu (NAA) jako kvantifikátoru patologických změn *in vivo* dokonce dříve, než buněčná těla odumírají [56]. Lze také kvantifikovat rychlost a změny koncentrace železa – výtěžné jsou zejména změny v nucleus dentatus cerebelli, kde byla v rané fázi onemocnění potvrzena atrofizace s nízkou hladinou železa, následovaná v pozdějších stadiích akumulací železa, ale již stabilním objemem jádra [157]. Atrofizace mozečkové struktury v předstihu před kumulací železa však naznačuje, že ukládání železa je až pozdním důsledkem genetického defektu, a proto je využití této skutečnosti jako biomarkeru sporné.

proLékaře.cz | 31.10.2026

Tyto metody však nejsou klíčové pro stanovení diagnózy, na jejich optimalizaci a hledání dalších podrobností metabolizmu se pracuje zejména z důvodu hledání spolehlivých markerů účinnosti zaváděné cílené léčby a/nebo nalezení léčby nové s cílem obnovení hladiny frataxinu [111,158,159].

Léčba

Základní léčbou byla dosud léčba symptomatická, tedy snaha o ovlivnění progredujících klinických příznaků FA tak, jak byly uvedeny v předchozím textu. I když v současnosti je již dostupná první cílená farmakologická léčba, je samozřejmě nutné v symptomatické terapii paralelně pokračovat.

Nezbytná je **multioborová péče**, tedy pravidelné sledování a léčba obtíží neurologem, kardiologem, ortopedem, fyzioterapeutem, logopedem, ergoterapeutem, psychologem, event. psychiatrem a v případě rozvoje cukrovky i diabetologem. Dle dalších obtíží se na léčbě podílí oční lékař, urolog, otolaryngolog.

Názory na rehabilitaci [160–163] jsou jednotné v tom smyslu, že se doposud jedná o nejúčinnější metodu s prakticky žádnými nežádoucími účinky, která zpomaluje progresi onemocnění, zachovává co nejdéle mobilitu a soběstačnost, ale zlepšuje i náladu a celkovou pohodu pacientů. Nicméně záleží na intenzitě a pravidelnosti cvičení a je nezbytný odborný dohled. Jako minimální délka intenzivní pobytové rehabilitace jsou udávány 4 týdny, lépe hodnoceny jsou alespoň 6týdenní rehabilitační cykly. V této souvislosti je třeba upozornit na objektivní i subjektivní překážky dlouhodobějších rehabilitačních pobytů. Studie Milneové z roku 2018 chvályhodně poukazuje na úskalí, která mohou pacientovi rehabilitaci znemožnit – např. vzdálenost specializovaného pracoviště, cestovní náklady, pracovní a rodinná situace [162]. K tomu je třeba připočíst aktuální psychický stav pacienta a jeho obavy ze sebeobsluhy v neznámém prostředí.

Cvičební program by měl zahrnovat především postupy k ovlivnění mozečkových příznaků a míšní symptomatiky s cílem zlepšit každodenní nezávislé fungování, snížit únavu a bolest, chránit před svalovou slabostí, osteoporózou, kontrakturami kloubů a snížit riziko pádu. Při sestavování rehabilitačního programu je nutné brát v úvahu zvýšenou unavitelnost pacientů. Účinnější jsou častější, ale kratší cvičební jednotky. Hlavní pozornost je věnována ovlivnění opěrné i cílené motoriky, zlepšení pohybové koordinace, nácvik u taxe a ovlivnění intenčního třesu. Pro stabilizaci trupové stability jako předpokladu cíleného pohybu je vhodná Vojtova metoda, teprve poté následuje nácvik fázických pohybů končetin. Volí se především cvičení podle Frenkela (cviky k reedukaci normálních pohybů pacientů s ataxií) a Feldenkraise (nácvik pomalých repetitivních cílených pohybů). U pacientů s deformitami páteře se kromě Vojtovy metody zařazuje i cvičení dle Klappa, Schrottové a provádí se respirační fyzioterapie. Kardiologická kondiční cvičení je třeba předepisovat a sledovat s ohledem na základní srdeční onemocnění pacienta. Od určitého stupně postižení je potřeba aplikovat pomůcky umožňující zlepšit pacientovu stabilitu – hole, berle, chodítka. Zde je třeba postupovat přísně individuálně; vzhledem k ataxii může u některých pacientů jednobodová opora paradoxně vyvolat zhoršení stability. Nedílnou součástí je logopedie se snahou o ovlivnění cerebelární sakadické explozivní řeči i dysfagie a ergoterapie, usilující o to, aby pacientova soběstačnost a zvládání aktivit všedního dne byly co nejlepší [163].

Pokroky ve farmakologické terapii

Zároveň s pokrokem ve studiu patofyziologických procesů způsobených nedostatkem frataxinu byla testována řada látek ovlivňujících jednak funkci mitochondriálního respiračního řetězce, jednak inhibujících tvorbu volných radikálů [164].

Jedním ze slibných léků byl idebenon, syntetický analog koenzymu Q10. Bylo provedeno mnoho studií [165–168], které však jednoznačně nepotvrdily ani zlepšení klinického stavu, ani patologii myokardu. Stejně neúspěšné byly studie s karnitinem [169,170], zlepšujícím průnik mastných kyselin do mitochondrie, či deferipronem [171,172], lékem snižujícím hladinu železa v organizmu. Studie řady dalších léčiv (amantadin, interferon gama, inhibitory histondeacylázy, inzulin/inzulin-like růstový faktor 1 atd.) byly celkově nepřesvědčivé, ať již pro malý počet pacientů, či malé/žádné zlepšení klinického stavu. Souhrnně jsou uvedeny v review Tanyi Arancové et al. z roku 2016 [21].

Obrázek 4 upozorňuje na průběžně aktualizované stránky Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA), zaměřené na aktuální aktivity směřující k nalezení terapie FA.

I v současnosti probíhá řada studií zaměřených na optimalizaci metabolizmu porušeného nedostatkem frataxinu jako zásadního agens pro vznik Fe-S klastrů potřebných v mnoha dalších mitochondriálních i cytoplazmatických reakcích:

- **Zlepšení funkce mitochondrií a snížení oxidačního stresu**

  Omaveloxolone – malá molekula, aktivující transkripci genu *NRF2*, který reguluje produkci antioxidačních a protizánětlivých proteinů. Zatím jediný lék schválený FDA (Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA) a EMA (European Medicines Agency, Evropská léková agentura [174, 175].

  Vatiquinone, alfa-tokotrienol chinone (mezinárodní nechráněný název pro EPI-743 Edison Pharmaceuticals/BioElectron [Mountain View, CA, USA]) – orálně biologicky dostupná molekula vyvíjená pro dědičná metabolická mitochondriální onemocnění. Prostřednictvím NADPH chinon oxidoreduktázy 1 (NQO1) posiluje syntézu glutathionu, sloučeniny nezbytné pro kontrolu oxidačního stresu [176]. Navazuje na studii s EPI-A0001, tedy α-tokoferyl chinonem [6]. Jeho účelem je zlepšit funkci mitochondrií a buněk pomocí enzymu 15-lipoxygenázy ovlivňující ferroptózu.

- **Modulace metabolických cest ovládaných frataxinem**

  Leriglitazon (PPAR-γ nebo PPARG; peroxisome proliferator-activated receptor gamma, receptor gama aktivovaný peroxisomovým proliferátorem) je selektivním agonistou receptoru gama aktivovaným peroxisomovým proliferátorem, který prochází hematoencefalickou bariérou a v preklinických modelech zlepšuje mitochondriální funkci a produkci energie [177].

  Dimetyl fumarát a jeho aktivní metabolit monometyl fumarát vedou ke zmírnění a omezení rozsahu poškození myelinu a neuronů, a to cestou nukleárního faktoru NRF2 [178].

- **Zvýšení dostupnosti frataxinu – stabilizátory frataxinu nebo zvyšování jeho hladiny**

  CTI-1601 – rekombinantní fúzní protein určený k dodání lidského frataxinu do mitochondrií pacientů s FA. Léčivo určené ke zvýšení hladin frataxinu u pacientů s FA. Cílem je nahradit chybějící frataxin dodáním syntetické verze frataxinu s nosiči umožňujícími nejprve vstup do buněk a následně vstup do mitochondrií [179].

  Etravirin – nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, v řadě zemí schválený jako léčivo na infekci HIV (human immuno-

prolékaře.cz | 31.10.2026

deficiency virus). Testován pro potenciální schopnost potencovat proces translace, který převádí mRNA na frataxin, a tím zvýšit jeho hladiny v buňkách [180].

- **Zvýšení exprese *FXN* genu**

  DT-216P2 – malá molekula navržená tak, aby se specificky zaměřovala na zmnožení repeatů GAA v genu *FXN*, odblokovala transkripční aparát a obnovila produkci funkční frataxinové mRNA [181].

- **Genová terapie**

  Genová terapie je očekávanou léčbou. Pokusy o odstranění opakování zmnoženého počtu GAA repeatů již byly provedeny pomocí technologie CRISPR u myší. U některých buněk srdce a jater byl nadbytečný počet úspěšně odstraněn, účinnost však byla nízká a nezvyšovala dostatečně frataxin v srdci [182]. Další studie z roku 2023 na myším modelu a na nehumánních primátech však ukázala, že exprese frataxinu z intravenózně podaného adeno-asociovaného viru (adeno-associated virus; AAV) může množství frataxinu k léčbě srdečních symptomů spojených s onemocněním dostatečně zvýšit [183]. Je však třeba přihlížet i k tomu, že nadměrná exprese frataxinu je toxická a měla by být pečlivě kontrolována [184]. Přehled dosavadních snah i omezení v zavedení genové terapie jsou přehledně uvedeny v článku Sivakumarové a Cherquiové z roku 2022 [185].

Závěrem této kapitoly je vhodné zmínit se o mezinárodně diskutovaných škálách analyzujících tíži a progresi cerebelárních symptomů, event. dalších projevů jak FA, tak i ostatních chorob ataxií se projevujících. Obecně lze říci, že se jedná o vyšetření nadstandardní, v běžné praxi vyšetřujícího neúměrně zatěžující, nicméně v oblasti výzkumu a v době očekávání různých cílených léčiv se jedná o jedinou možnost, jak přirozený průběh onemocnění i účinnost léčby kvantifikovat. V roce 2006 byla jako alternativa k nejvíce používané, ale rozsáhlé škále The International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) navržena jednodušší klinická Škála pro posouzení a hodnocení ataxie (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SARA) [186]. Je založena na funkčním hodnocení osmi položek hodnotících chůzi, stoj, sed, řeč (dysartrii), jemnou motoriku rukou (testem stíhání cíle a taxí prst–nos), diadochokinesu a taxí na dolních končetinách (pata–koleno, skluz po holeni). Výsledné skóre se pohybuje od 0 bodů (žádná ataxie) do 40 (velmi těžká ataxie). Validita škály byla a je studována v řadě prací, jednou z posledních je článek publikovaný v roce 2023 v rámci the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) [187]. Další škálou, o které se v současné době diskutuje ve spojitosti se sledováním výsledků inovativních terapií FA, je Friedreich's Ataxia Rating Scale/modified FARS (FARS/mFARS). Jedná se o vyšetření, které podrobně hodnotí kromě posturální a statické stability, koordinace horních a dolních končetin, řečových funkcí, senzitivity (periferní neuropatie) a svalové síly horních a dolních končetin i autonomní dysfunkce [188]. Vzhledem k pracnosti a výrazně vyšší časové náročnosti je užívána převážně u klinických studií, nikoliv k testování již zavedených léčiv či jiných léčebných postupů. Protože validita a srovnatelnost výsledků škálování mezi různými soubory pacientů je u všech testů výrazně ovlivněna zkušeností vyšetřujícího, je před vlastním vyšetřováním vhodné zaškolení na pracovišti, které se touto problematikou již dlouhodobě zabývá.

Závěr

Motto: „Detaily byly přidány nebo změněny a některé fyziologické interpretace navržené Friedreichem již nejsou udržitelné, ale hlavní klinická a patologická pozorování a myšlenky jsou zdravé a trvalé." [189]

Friedreichova ataxie je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které více než jedno a půl století znali všichni neurologové, a přesto nemohli pacientům pomoci. Je zajímavé, že základy poznatků o této nemoci byly díky Friedreichovým studiím známy již od počátku a postupně z nich vykrystalizoval obraz nemoci, která sice postihuje primárně nervový systém, ale negativně ovlivňuje i další orgánové soustavy.

Pokroky na všech úrovních poznání vedou v současné době k řadě pokusů o zmírnění progrese, event. i skutečnému vyléčení na úrovni genové terapie. Jak však naznačují dílčí poznatky shrnuté v předchozí stati, stále zůstává řada neobjasněných biochemických i molekulárně-genetických pochodů, které čekají na další objevy.

Seznam zkratek

AAV – adeno-asociovaný virus (adeno-associated virus)
ABCB7 – ABC transportér z podrodiny B člen 7 (ATP-binding cassette sub-family B member 7)
ACP – acylový nosičový protein (acyl carrier protein)
ATP – adenosintrifosfát
CIA – cytosolový protein vytvářející a shromažďující Fe-S klastry (cytosolic iron-sulfur protein assembly)
EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
EFACTS – Evropské konsorcium Friedreichovy ataxie pro translační studie (European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies)
FA – Friedreichova ataxie
FARA – Výzkumná aliance Friedreichovy ataxie (Friedreich's Ataxia Research Alliance)
FARR – FA s výbavnými reflexy (Friedreich's ataxia with retained reflexes)
FARS/mFARS – Škála pro hodnocení Friedreichovy ataxie / modifikovaná FARS (Friedreich's Ataxia Rating Scale / modified FARS)
FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
FDX2 – ferredoxin 2
FDXR – ferredoxin reduktáza
Fe-S – seskupení železa a síry potřebné k funkci mnoha enzymů
FXN – název genu kódujícího protein frataxin
GAA – triplet guanin-adenin-adenin
GABA – kyselina gamaaminomáselná
GLRX5 – glutaredoxin 5
GPX – glutathionperoxidáza
GPX4 – glutathionperoxidáza 4
HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti (human immunodeficiency virus)
HSCB – heat-shock cognate B
HSPA9 – stresový protein rodiny A člen 9 (heat-shock protein family A member 9)
ICARS – Mezinárodní kooperativní ataktická škála (The International Cooperative Ataxia Rating Scale)
ISC – seskupení železa a síry (iron-sulfur cluster)
ISCA – A typ ISC proteinu (A-type ISC protein)
ISCU2 – U typ ISC proteinu, člen 2 (U-type ISC protein member 2)
ISD11 – aktivátor cystein desulfurázy; esenciální protein mitochondriální matrix
K3EDTA – trojdraselná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové
LOFA – FA s pozdním nástupem (late-onset FA)
MRS – magnetická rezonanční spektroskopie
NAA – N-acetylaspartát
NADPH – redukovaná forma nikotinamidadenindinukleotidfosfátu
NF-E2 – jaderný erytroidní faktor 2 (nuclear factor erythroid 2)
NFS1 – cystein desulfuráza
NQO1 – chinon oxidoreduktáza 1
NRF2 – gen regulující produkci antioxidačních a protizánětlivých proteinů
NRF2 – faktor související s NF-E2 (NF-E2 related faktor)
OCT – optická koherentní tomografie (optical coherence tomography)
PPAR-γ = PPARG – gama receptor aktivovaný peroxisomovým proliferátorem (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)
Rli1 – inhibitor RNázy L1 (RNase L inhibitor 1)
RNFL – peripapilární vrstva nervových vláken (retinal nerve fiber layer)
SARA – Škála pro posouzení a hodnocení ataxie (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)
VLOFA – FA s velmi pozdním nástupem (very late-onset FA)
X25 – dříve používaný název genu kódujícího protein frataxin

Finanční podpora

Grantová agentura UK; projekt č. 226423: Prospektivní sledování pacientů s Friedreichovou ataxií v ČR vč. longitudinálního hodnocení hladiny sérových

prolékaře.cz | 31.10.2026

neurofilament k posouzení progrese onemocnění. 2023–2026.

Konflikt zájmů

Autorky nemají v souvislosti s touto minimonografií žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Palau F. Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis (Review). Int J Mol Med 2001; 7(6): 581–589. doi: 10.3892/ijmm.7.6.581.

2. Bertoni PD, Canziani R, Cozzi G et al. Cardiac involvement in Friedreich's heredo-ataxia. G Ital Cardiol 1986; 16(1): 22–29.

3. Lynch DR, Farmer JM, Wilson RB. Mortality in Friedreich's ataxia. Tex Heart Inst J 2007; 34(4): 502–504.

4. Hanley A, Corrigan R, Mohammad S et al. Friedreich's ataxia cardiomyopathy: case based discussion and management issues. Ir Med J 2010; 103(4): 117–118.

5. Giugliano GR, Sethi PS. Friedreich's ataxia as a cause of premature coronary artery disease. Tex Heart Inst J 2007; 34(2): 214–217.

6. Lynch DR, Regner SR, Schadt KA et al. Management and therapy for cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012; 10(6): 767–777. doi: 10.1586/erc.12.57.

7. Indelicato E, Reetz K, Maier S et al. European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). Predictors of survival in Friedreich's ataxia: a prospective cohort study. Mov Disord 2024; 39(3): 510–518. doi: 10.1002/mds.29687.

8. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 1996; 271(5254): 1423–1427. doi:10.1126/science.271.5254.1423.

9. Lill R, Freibert SA. Mechanisms of mitochondrial iron--sulfur protein biogenesis. Annu Rev Biochem 2020; 89: 471–499. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111540.

10. Srour B, Gervason S, Monfort B et al. Mechanism of iron–sulfur cluster assembly: in the intimacy of iron and sulfur encounter. Inorganics 2020; 8(10): 55. doi: 10.3390/inorganics8100055.

11. Monfort B, Want K, Gervason S et al. Recent advances in the elucidation of frataxin biochemical function open novel perspectives for the treatment of Friedreich's ataxia. Front Neurosci 2022; 16: 838335. doi: 10.3389/fnins.2022.838335.

12. Doni D, Cavion F, Bortolus M et al. Human frataxin, the Friedreich ataxia deficient protein, interacts with mitochondrial respiratory chain. Cell Death Dis 2023; 14(12): 805. doi: 10.1038/s41419-023-06320-y.

13. Friedreich N. Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen (About ataxia with special consideration of the hereditary forms). Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1876; 68: 145–245.

14. de Boulogne D. De l'ataxie locomotrice progressive. Arch Gén de Méd 1868; 12: 641–652.

15. Koeppen AH, Mazurkiewicz JE. Friedreich ataxia: neuropathology revised. J Neuropathol Exp Neurol 2013; 72(2): 78–90. doi: 10.1097/NEN.0b013e31827e5762.

16. Friedreich N. Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Nachtrag (About ataxia with special consideration of the hereditary forms. Postscriptum). Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1877; 70: 140–152.

17. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain 1981; 104(3): 589–620. doi:10.1093/brain/104.3.589.

18. Brousse A. De l'ataxie bereditaire (Maladie de Friedreich). Paris: Place de l'Odéon 1882.

19. Ladame P. Friedreich's disease. Brain 1890; 13: 467–537.

20. Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. Curr Med Res Opin 2022; 38(10): 1739–1749. doi: 10.1080/03007995.2022.2112870.

21. Aranca TV, Jones TM, Shaw JD et al. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. Neurodegener Dis Manag 2016; 6(1): 49–65. doi: 10.2217/nmt.15.73.

22. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1bhaplotype in Europe colocalize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. J Neurochem 2013; 126 (Suppl 1): 11–20. doi: 10.1111/jnc.12215.

23. Labuda M, Labuda D, Miranda C et al. Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. Neurology 2000; 54(12): 2322–2324. doi: 10.1212/wnl.54.12.2322.

24. Zhu D, Burke C, Leslie A et al. Friedreich's ataxia with chorea and myoclonus caused by a compound heterozygosity for a novel deletion and the trinucleotide GAA expansion. Mov Disord 2002; 17(3): 85–89. doi: 10.1002/mds.10175.

25. Schulz JB, Boesch S, Bürk K et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. Nat Rev Neurol 2009; 5(4): 222–234. doi: 10.1038/nrneurol.2009.26.

26. Polek B. M. J. Roach2, William T et al. Burden of Friedreich's Ataxia to the patients and healthcare systems in the United States and Canada. Front Pharmacol 2013; 4: 66. doi: 10.3389/fphar.2013.00066.

27. Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.

28. Foury F, Cazzalini O. Deletion of the yeast homologue of the human gene associated with Friedreich's ataxia elicits iron accumulation in mitochondria. FEBS Lett 1997; 411(2–3): 373–377. doi: 10.1016/s0014-5793(97)00734-5.

29. Rötig A, de Lonlay P, Chretien D et al. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. Nat Genet 1997; 17(2): 215–217. doi: 10.1038/ng1097-215.

30. Duby G, Foury F, Ramazzotti A et al. A non-essential function for yeast frataxin in iron-sulfur cluster assembly. Hum Mol Genet 2002; 11(21): 2635–2643. doi: 10.1093/hmg/11.21.2635.

31. Lu C, Cortopassi G. Frataxin knockdown causes loss of cytoplasmic iron-sulfur cluster functions, redox alterations and induction of heme transcripts. Arch Biochem Biophys 2007; 457(1): 111–122. doi: 10.1016/j.abb.2006.09.010.

32. Martelli A, Puccio H. Dysregulation of cellular iron metabolism in Friedreich ataxia: from primary iron-sulfur cluster deficit to mitochondrial iron accumulation. Front Pharmacol 2014; 5: 130. doi: 10.3389/fphar.2014.00130.

33. Russi M, Martin E, D'Autréaux et al. A Drosophila model of Friedreich ataxia with CRISPR/Cas9 insertion of GAA repeats in the frataxin gene reveals *in vivo* protection by N--acetyl cysteine. Hum Mol Genet 2020; 29(17): 2831–2844. doi: 10.1093/hmg/ddaa170.

34. Evans-Galea MV, Lockhart PJ, Galea CA et al. Beyond loss of frataxin: the complex molecular pathology of Friedreich ataxia. Discov Med 2014; 17(91): 25–35.

35. Zhang J, Kasciukovic T, White MF. The CRISPR associated protein Cas4 Is a 5' to 3' DNA exonuclease with an iron-sulfur cluster. PLoS One 2012; 7(10): e47232. doi: 10.1371/journal.pone.0047232.

36. Shi R, Hou W, Wang ZQ et al. Biogenesis of iron--sulfur clusters and their role in DNA metabolism. Front Cell Dev Biol 2021; 9: 735678. doi: 10.3389/fcell.2021.735678.

37. Kispal G, Sipos K, Lange H et al. Biogenesis of cytosolic ribosomes requires the essential iron-sulphur protein Rli1p and mitochondria. EMBO J 2005; 24(3): 589–598. doi: 10.1038/sj.emboj.7600541.

38. Stiban J, So M, Kaguni LS. Iron-Sulfur clusters in mitochondrial metabolism: multifaceted roles of a simple cofactor. Biochemistry (Mosc) 2016; 81(10): 1066–1080. doi: 10.1134/S0006297916100059.

39. Bauerle MR, Schwalm EL, Booker SJ. Mechanistic diversity of radical S-adenosylmethionine (SAM)-dependent methylation. J. Biol. Chem 2015; 290(7): 3995–4002. doi: 10.1074/jbc.R114.607044.

40. Kimura S, Suzuki T. Iron-sulfur proteins responsible for RNA modifications. Biochim Biophys Acta 2015; 1853(6): 1272–1283. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.12.010.

41. Lodi R, Taylor DJ, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in friedreich's ataxia. Biol Signals Recept 2001; 10(3–4): 263–270. doi: 10.1159/000046891.

42. Stovickova L, Hansikova H, Hanzalova J et al. Exploring mitochondrial biomarkers for Friedreich's ataxia: a multifaceted approach. J Neurol 2024; 271(6): 3439–3454. doi: 10.1007/s00415-024-12223-5.

43. Armstrong JS, Khdour O, Hecht SM. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? A radical question. FASEB J 2010; 24(7): 2152–2163. doi: 10.1096/fj.09-143222.

44. Schoenfeld RA, Napoli E, Wong A et al. Frataxin deficiency alters heme pathway transcripts and decreases mitochondrial heme metabolites in mammalian cells. Hum Mol Genet 2005; 14(24): 3787–3799. doi: 10.1093/hmg/ddi393.

45. Stehling O, Wilbrecht C, Lill R. Mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis and human disease. Biochimie 2014; 100: 61–77. doi: 10.1016/j.biochi.2014.01.010.

46. Cardenas-Rodriguez M, Chatzi A, Tokatlidis K. Iron--sulfur clusters: from metals through mitochondria biogenesis to disease. J Biol Inorg Chem 2018; 23(4): 509–520. doi: 10.1007/s00775-018-1548-6.

47. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell 2012; 149(5): 1060–1072. doi: 10.1016/ j.cell.2012.03.042.

48. Miyake S, Murai S, Kakuta S et al. Identification of the hallmarks of necroptosis and ferroptosis by transmission electron microscopy. Biochem Biophys Res Commun 2020; 527(3): 839–844. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.04.127.

49. Cotticelli MG, Xia S, Lin D et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for Friedreich's ataxia. J Pharmacol Exp Ther 2019; 369(1): 47–54. doi: 10.1124/jpet.118.252759.

50. Turchi R, Faraonio R, Lettieri-Barbato D et al. An Overview of the ferroptosis hallmarks in Friedreich's ataxia. Biomolecules 2020; 10(11): 1489. doi: 10.3390/biom10111489.

51. Pastore A, Puccio H. Frataxin: a protein in search for a function. J Neurochem 2013; 126 (Suppl 1): 43–52. doi: 10.1111/jnc.12220.

52. Fox NG, Yu X, Feng X. et al. Structure of the human frataxin-bound iron-sulfur cluster assembly complex provides insight into its activation mechanism. Nat Commun 2019; 10(1): 2210. doi: 10.1038/s41467-019-09989-y.

53. Ciofi-Baffoni S, Nasta V, Banci L. Protein networks in the maturation of human iron-sulfur proteins. Metallomics 2018; 10(1): 49–72. doi: 10.1039/c7mt00269f. PMID: 29219157.

54. Alfadhel M, Nashabat M, Abu Ali Q et al. Mitochondrial iron-sulfur cluster biogenesis from molecular understanding to clinical disease. Neurosciences (Riyadh) 2017; 22(1): 4–13. doi: 10.17712/nsj.2017.1.20160542.

55. Clark E, Johnson J, Dong YN et al. Role of frataxin protein deficiency and metabolic dysfunction in Friedreich ataxia, an autosomal recessive mitochondrial disease. Neuronal Signal 2018; 2(4): NS20180060. doi: 10.1042/NS20180060.

56. Lynch DR, Farmer G. Mitochondrial and metabolic dysfunction in Friedreich ataxia: update on pathophysiological relevance and clinical interventions. Neuronal Signal 2021; 5(2): NS20200093. doi: 10.1042/NS20200093.

57. Perfitt TL, Martelli A. Mitochondrial de novo assembly of iron–sulfur clusters in mammals: complex matters

prolékaře.cz | 31.10.2026

in a complex that matters. Inorganics 2022; 10(3): 31. doi. 10.3390/inorganics10030031.
58. Tsai CL, Barondeau DP. Human frataxin is an allosteric switch that activates the Fe-S cluster biosynthetic complex. Biochemistry 2010; 49(43): 9132–9139. doi: 10.1021/bi1013062.
59. Freibert SA, Boniecki MT, Stümpfig C. et al. N-terminal tyrosine of ISCU2 triggers [2Fe-2S] cluster synthesis by ISCU2 dimerization. Nat Commun 2021; 12(1): 6902. doi: 10.1038/s41467-021-27122-w.
60. Lill R, Dutkiewicz R, Freibert SA et al. The role of mitochondria and the CIA machinery in the maturation of cytosolic and nuclear iron-sulfur proteins. EurJCellBiol2015;94(7–9):280–291.doi:10.1016/j.ejcb.2015.05.002.
61. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci 1976; 3(4): 279–286. doi: 10.1017/s0317167100025464.
62. Durr A, Cossee M, Agid Y et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med 1996; 335: 1169–1175. doi: 10.1056/NEJM199610173351601.
63. Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H et al. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. Brain 1997; 120 (Pt 12): 2131–2140. doi: 10.1093/brain/120.12.2131.
64. Filla A, De Michele G, Coppola G et al. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. Mov Disord 2000; 15(6): 1255–1258. doi: 10.1002/1531-8257(200011)15:6<1255::aid-mds1031>3.0.co;2-c.
65. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. J Med Genet 2000; 37(1): 1–8. doi: 10.1136/jmg.37.1.1.
66. Milne SC, Corben LA, Yiu E. Gastrocnemius and soleus spasticity and muscle length in Friedreich's ataxia. J Clin Neurosci 2016; 29: 29–34. doi: 10.1016/j.jocn.2016.01.011.
67. Frauscher B, Hering S, Högl B et al. Restless legs syndrome in Friedreich ataxia: a polysomnographic study. Mov Disord 2011; 26(2): 302–306. doi: 10.1002/mds.22769.
68. Milbrandt TA, Kunes JR, Karol LA. Friedreich's ataxia and scoliosis: the experience at two institutions. J Pediatr Orthop 2008; 28(2): 234–238. doi: 10.1097/BPO.0b013e318164fa79.
69. Folker J, Murdoch B, Cahill Let al. Dysarthria in Friedreich's ataxia: a perceptual analysis. Folia Phoniatr Logop 2010; 62(3): 97–103. doi: 10.1159/000287207.
70. Rosen KM, Folker JE, Vogel AP et al. Longitudinal change in dysarthria associated with Friedreich ataxia: a potential clinical endpoint. J Neurol 2012; 259(11): 2471–2477. doi: 10.1007/s00415-012-6547-x.
71. Vogel AP, Wardrop MI, Folker JE et al. Voice in Friedreich ataxia. J Voice 2017; 31(2): 243.e9–243.e19. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.04.015.
72. Vogel AP, Brown SE, Folker JE et al. Dysphagia and swallowing-related quality of life in Friedreich ataxia. J Neurol 2014; 261(2): 392–399. doi: 10.1007/s00415-013-7208-4.
73. Corben LA, Ho M, Copland J et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in Friedreich ataxia. Neurology 2013; 81(1): 46–51. doi: 10.1212/WNL.0b013e318297ef18.
74. Lynch DR, Farmer JM, Rochestie D et al. Contrast letter acuity as a measure of visual dysfunction in patients with Friedreich ataxia. J Neuroophthalmol 2002; 22: 270–274. doi: 10.1097/00041327-200212000-00003.
75. Rojas P, de Hoz R, Cadena M et al. Neuro-ophthalmological findings in Friedreich's ataxia. J Pers Med 2021; 11(8): 708. doi: 10.3390/jpm11080708.
76. Fortuna F, Barboni P, Liguori R. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. Brain 2009; 132(Pt 1): 116–123. doi: 10.1093/brain/awn269.
77. Seyer LA, Galetta K, Wilson J, et al. Analysis ofthe visual system in Friedreich ataxia. J Neurol 2013; 260: 2362–2369. doi: 10.1007/s00415-013-6978-z.
78. Noval S, Contreras I, Sanz-Gallego I et al. Ophthalmic features of Friedreich ataxia. Eye (Lond) 2012; 26(2): 315–320. doi: 10.1038/eye.2011.291.
79. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P et al. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. Circulation 2000; 102(11): 1276–1282. doi: 10.1161/01.cir.102.11.1276.
80. Pousset F, Legrand L, Monin M et al. A 22-year follow-up study of long-term cardiac outcome and predictors of survival in Friedreich ataxia. JAMA Neurol 2015; 72(11): 1334–1341. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1855.
81. Leonard H, Forsyth R. Friedreich's ataxia presenting after cardiac transplantation. Arch Dis Child 2001; 84(2): 167-8. doi: 10.1136/adc.84.2.167.
82. Lynch DR, Subramony S, Lin KY et al. Characterization of cardiac-onset initial presentation in Friedreich ataxia. Pediatr Cardiol 2024. doi: 10.1007/s00246-024-03429-5.
83. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ et al. Mortality in Friedreich ataxia. J Neurol Sci 2011; 307(1–2): 46–49. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.023.
84. McCormick A, Shinnick J, Schadt K et al. Cardiac transplantation in Friedreich Ataxia: extended follow-up. J Neurol Sci 2017; 375: 471–473. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.027.
85. Ivak P, Zumrová A, Netuka I. Friedreich's ataxia and advanced heart failure: an ethical conundrum in decision-making. J Heart Lung Transplant 2016; 35(9): 1144–1145. doi: 10.1016/j.healun.2016.06.021.
86. Friedman LS, Paulsen EK, Schadt KA et al. Pregnancy with Friedreich ataxia: a retrospective review of medical risks and psychosocial implications. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(3): 224.e1–224.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.046.
87. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M et al. Central role and mechanisms of ß-cell dysfunction and death in Friedreich ataxia-associated diabetes. Ann Neurol 2012; 72(6): 971–982. doi: 10.1002/ana.23698.
88. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. J Neurochem 2013; 126 (Suppl 1): 94–102. doi: 10.1111/jnc.12216.
89. Hewer RL. Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. Br Med J 1968; 3(5619): 649–652. doi: 10.1136/bmj.3.5619.649.
90. Rance G, Fava R, Baldock H et al. Speech perception ability in individuals with Friedreich ataxia. Brain 2008; 131: 2002–2012. doi: 10.1093/brain/awn104.
91. Rance G, Ryan MM, Carew P et al. Binaural speech processing in individuals with auditory neuropathy. Neuroscience 2012; 226: 227–235. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.054.
92. Igarashi M, Miller RH, Toshiaki O et al. Temporal bone findings in Friedreich's ataxia. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1982; 44(3): 146–155. doi: 10.1159/000275588.
93. Koohi N, Thomas-Black G, Giunti P et al. Auditory phenotypic variability in Friedreich's ataxia patients. Cerebellum 2021; 20(4): 497–508. doi: 10.1007/s12311-021-01236-9.
94. Musegante AF, Almeida PN, Monteiro RT et al. Urinary symptoms and urodynamics findings in patients with Friedreich's ataxia. Int Braz J Urol 2013; 39(6): 867–874. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.06.14.
95. Reetz K, Dogan I, Costa AS et al. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol 2015; 14: 174–182. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70321-7.
96. Naeije G, Schulz JB, Corben LA. The cognitive profile of Friedreich ataxia: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2022; 22(1): 97. doi: 10.1186/s12883-022-02615-3.
97. Wollmann T, Nieto-Barco A, Montón-Alvarez F et al. Friedreich's ataxia: analysis of magnetic resonance imaging parameters and their correlates with cognitive and motor slowing. Rev Neurol 2004; 38(3): 217–222.
98. Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Fahey MC et al. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia. Brain Res Bull 2006; 70(3): 197–202. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.06.001.
99. Klopper F, Delatycki MB, Corben LA et al. The test of everyday attention reveals significant sustained volitional attention and working memory deficits in Friedreich ataxia. J Int Neuropsychol Soc 2011; 17(1): 196–200. doi: 10.1017/S1355617710001347.
100. Mantovan MC, Martinuzzi A, Squarzanti F et al. Exploring mental status in Friedreich's ataxia: a combined neuropsychological, behavioral and neuroimaging study. Eur J Neurol 2006; 13: 827–835. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01363.x.
101. Corben LA, Klopper F, Stagnitti M et al. Measuring inhibition and cognitive flexibility in Friedreich ataxia. Cerebellum 2017; 16(4): 757–763. doi: 10.1007/s12311-017-0848-7.
102. Alvarez V, Arnold P, Kuntzer T. Very late-onset Friedreich ataxia: later than life expectancy? J Neurol 2013; 260(5): 1408–1409. doi: 10.1007/s00415-013-6874-6.
103. Lecocq C, Charles P, Azulay JP et al. Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited. Mov Disord 2016; 31: 62–69. doi: 10.1002/mds.26382.
104. Martinez AR, Moro A, Abrahao A et al. Nonneurological involvement in late-onset Friedreich ataxia (LOFA): exploring the phenotypes. Cerebellum 2017; 16(1): 253–256. doi: 10.1007/s12311-015-0755-8.
105. Klockgether T, Zühlke C, Schulz JB et al. Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. Neurology 1996; 46(1): 118–121. doi: 10.1212/wnl.46.1.118.
106. Coppola G, De Michele G, Cavalcanti F et al. Why do some Friedreich's ataxia patients retain tendon reflexes? A clinical, neurophysiological and molecular study. J Neurol 1999; 246(5): 353–357. doi: 10.1007/s004150050362.
107. Berciano J, Mateo I, De Pablos C et al. Friedreich ataxia with minimal GAA expansion presenting as adult-onset spastic ataxia. J Neurol Sci 2002; 194(1): 75–82. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00681-5.
108. McCabe DJ, Wood NW, Ryan F et al. Intrafamilial phenotypic variability in Friedreich ataxia associated with a G130V mutation in the FRDA gene. Arch Neurol 2002; 59(2): 296–300. doi: 10.1001/archneur.59.2.296.
109. Brigatti KW, Deutsch EC, Lynch DR et al. Novel diagnostic paradigms for Friedreich ataxia. J Child Neurol 2012; 27(9): 1146–1151. doi: 10.1177/0883073812448440.
110. Dürr A, Cossee M, Agid Y et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med 1996; 335(16): 1169–1175. doi: 10.1056/NEJM199610173351601.
111. Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia – pathogenesis and implications for therapies. Neurobiol Dis 2019; 132: 104606. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104606.
112. Regner SR, Wilcox NS, Friedman LS, et al. Friedreich ataxia clinical outcome measures: natural history evaluation in 410 participants. J Child Neurol 2012; 27(9): 1152–1158. doi: 10.1177/0883073812448462.
113. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. Ann Clin Transl Neurol 2016; 3(9): 684–694. doi: 10.1002/acn3.332.
114. Herman D, Jenssen K, Burnett R, et al. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. Nat Chem Biol 2006; 2(10): 551–558. doi: 10.1038/nchembio815.
115. Galea CA, Huq A, Lockhart PJ et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in Friedreich ataxia. Ann Neurol 2016; 79(3): 485–495. doi: 10.1002/ana.24595.
116. Greeley NR, Regner S, Willi S et al. Cross-sectional analysis of glucose metabolism in Friedreich ataxia. J Neurol Sci 2014; 342(1–2): 29–35. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.015.
117. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and cli-

prolékaře.cz | 31.10.2026

nical features in Friedreich ataxia. Am J Hum Genet 1996; 59(3): 554–560.
118. De Biase I, Rasmussen A, Monticelli A et al. Somatic instabllity of the expanded GAA lriplet-repeat sequence In Friedreich ataxia progresses throughout life. Genomics 2007; 90(1): 1–5. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.04.001.
119. Long A, Napierala JS, Polak U et al. Somatic instability of the expanded GAA repeats in Friedreich's ataxia. PLoS One 2017; 12(12): e0189990. doi: 10.1371/journal.pone.0189990.
120. Koeppen AH, Becker AB, Qian J et al. Friedreich ataxia: hypoplasia of spinal cord and dorsal rootganglia. J Neuropathol Exp Neurol 2017; 76: 101–108. doi: 10.1093/jnen/nlw111.
121. Harding IH, Lynch DR, Koeppen AH. Central nervous system therapeutic targets in Friedreich ataxia. Hum Gene Ther 2020; 31(23–24): 1226–1236. doi: 10.1089/hum.2020.264.
122. Quercia N, Somers GR, Halliday W et al. Friedreich ataxia presenting as sudden cardiacdeath in childhood: clinical, genetic and patho-logical correlation, with implications for genetictesting and counselling. Neuromuscul Disord 2010; 20(5): 340–342. doi: 10.1016/j.nmd.2010.02.019.
123. Koeppen AH, Morral JA, Davis AN et al. The dorsal root ganglion in Friedreich's ataxia. Acta Neuropathol 2009; 118(6): 763–776. doi: 10.1007/s00401-009-0589-x.
124. Peyronnard JM, Lapointe L, Bouchard JP et al. Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci 1976; 3(4): 313–317. doi: 10.1017/s0317167100025518.
125. Jones SJ, Baraitser M, Halliday AM. Peripheral and central somatosensory nerve conduction defects in Friedreich's ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43(6): 495–503. doi: 10.1136/jnnp.43.6.495.
126. Pelosi L, Fels A, Petrillo A et al. Friedreich's ataxia: clinical involvement and evoked potentials. Acta Neurol Scand 1984; 70(5): 360–368. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00837.x.
127. Cruz Martinez A, Anciones B. Central motor con-duction to upper and lower limbs after magnetic stimulation of the brain and peripheral nerve abnormalities in 20 patients with Friedreich's ataxia. Acta Neurol Scand 1992; 85: 323–326. doi: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb04051.x.
128. Brighina F, Scalia S, Gennuso M et al. Hypo-excitability of cortical areas in patients affected by Friedreich ataxia: a TMS study. J Neurol Sci 2005; 235(1–2): 19–22. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.050.
129. Vanasse M, Garcia-Larrea L, Neuschwander P et al. Evoked potential studies in Friedreich's ataxia and progressive early onset cerebellar ataxia. Can J Neurol Sci 1988; 15(3): 292–298. doi: 10.1017/s0317167100027773.
130. Rance G, Corben L, Barker E et al. Auditory perception in individuals with Friedreich's ataxia. Audiol Neurootol 2010; 15(4): 229–240. doi: 10.1159/000255341.
131. Rance G, Starr A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy. Brain 2015; 138(Pt 11): 3141–3158. doi: 10.1093/brain/awv270.
132. Kirkham TH, Coupland SG. An electroretinal and visual evoked potential study in Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci 1981; 8(4): 289–294. doi: 10.1017/s0317167100043407.
133. Mascalchi M, Salvi F, Piacentrini S et al. Friedreich's ataxia: MR findings involving the cervical portion of the spinal cord. AJR Am J Roentgenol 1994; 163(1): 187-91. doi: 10.2214/ajr.163.1.8010211.
134. Selvadurai LP, Harding IH, Corben LA et al. Cerebral abnormalities in Friedreich ataxia: A review. Neurosci Biobehav Rev 2018; 84: 394–406. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.006.
135. Pagani E, Ginestroni A, Della Nave R et al. Assessment of brain white matter fiber bundle atrophy in patients with Friedreich ataxia. Radiology 2010; 255(3): 882–889. doi: 10.1148/radiol.10091742.
136. Ormerod IE, Harding AE, Miller DH et al. Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(1): 51–57. doi: 10.1136/jnnp.57.1.51.
137. Wessel K, Schroth G, Diener HC et al. Significance of MRI-confirmed atrophy of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989; 238(4): 225–230. doi: 10.1007/BF00381470.
138. Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia. Ann Neurol 1999; 46(1): 123–125. doi: 10.1002/1531-8249(199907)46:1<123::aid-ana19>3.0.co;2-h.
139. Rizzo G, Tonon C, Valentino ML et al. Brain diffusion--weighted imaging in Friedreich's ataxia. Mov Disord 2011; 26(4): 705–712. doi: 10.1002/mds.23518.
140. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. J Child Neurol 2012; 27(9): 1133–1137. doi: 10.1177/0883073812448230.
141. Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL et al. Characterising the neuropathology and neurobehavioural phenotype in Friedreich ataxia: a systematic review. Adv Exp Med Biol 2012; 769: 169–184. doi: 10.1007/978-1-4614-5434-2_11.
142. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. J Neurol Sci 2011; 303(1–2): 1–12. doi: 10.1016/j.jns.2011.01.010.
143. Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. J Neurol 2009; 256 (Suppl 1): 9–17. doi: 10.1007/s00415-009-1003-2.
144. Li W, Wu B, Liu C. Quantitative susceptibility mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. Neuroimage 2011; 55(4): 1645–1656. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.088.
145. Lim IA, Faria AV, Li X, et al. Human brain atlas for automated region of interest selection in quantitative susceptibility mapping: application to determine iron content in deep gray matter structures. Neuroimage 2013; 82: 449–469. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.127.
146. Koeppen AH, Ramirez RL, Yu D et al. Friedreich's ataxia causes redistribution of iron, copper, and zinc in the dentate nucleus. Cerebellum 2012; 11(4): 845–860. doi: 10.1007/s12311-012-0383-5.
147. Feldman HM, Yeatman JD, Lee ES et al. Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. J Dev Behav Pediatr 2010; 31(4): 346–356. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181dcaa8b.
148. Dogan I, Romanzetti S, Didszun C et al. Structural characteristics of the central nervous system in Friedreich ataxia: an *in vivo* spinal cord and brain MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(5): 615–617. doi: 10.1136/jnnp-2018-318422.
149. Harding IH, Chopra S, Arrigoni F et al. Brain structure and degeneration staging in Friedreich ataxia: magnetic resonance imaging volumetrics from the ENIGMA-ataxia working group. Ann Neurol 2021; 90(4): 570–583. doi: 10.1002/ana.26200.
150. Rezende TJ, Silva CB, Yassuda CL et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study shows progressive pyramidal and callosal damage in Friedreich's ataxia. Mov Disord 2016; 31(1): 70–78. doi: 10.1002/mds.26436.
151. Joers JM, Adanyeguh IM, Deelchand DK et al. Spinal cord magnetic resonance imaging and spectroscopy detect early-stage alterations and disease progression in Friedreich ataxia. Brain Commun 2022; 4(5): fcac246. doi: 10.1093/braincomms/fcac246.
152. Santos TA, Maistro CE, Silva CB et al. MRI texture analysis reveals bulbar abnormalities in Friedreich ataxia. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36(12): 2214–2218. doi: 10.3174/ajnr.A4455.
153. Adanyeguh IM, Joers JM, Deelchand DK et al. Brain MRI detects early-stage alterations and disease progression in Friedreich ataxia. Brain Commun 2023; 5(4): fcad196. doi: 10.1093/braincomms/fcad196.
154. Cossée M, Dürr A, Schmitt M et al. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. Ann Neurol 1999; 45(2): 200–206. doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<200::aid-ana10>3.0.co;2-u.
155. Chung BT, Chen HY, Gordon J et al. First hyperpolarized [2-13C]pyruvate MR studies of human brain metabolism. J Magn Reson 2019; 309: 106617. doi: 10.1016/j.jmr.2019.106617.
156. Ward PGD, Harding IH, Close TG et al. Longitudinal evaluation of iron concentration and atrophy in the dentate nuclei in friedreich ataxia. Mov Disord 2019; 34(3): 335–343. doi: 10.1002/mds.27606.
157. Tai G, Corben LA, Yiu EM et al. Progress in the treatment of Friedreich ataxia. Neurol Neurochir Pol 2018; 52(2): 129–139. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.02.003.
158. Marin-Valencia I, Cho SK, Rakheja D et al. Glucose metabolism via the pentose phosphate pathway, glycolysis and Krebs cycle in an orthotopic mouse model of human brain tumors. NMR Biomed 2012; 25(10): 1177–1186. doi: 10.1002/nbm.2787.
159. Seco CJ, Fernandez IG, Verdejol IC et al. Improvements in quality of life in individuals with Friedreich's ataxia after participation in a 5-year program of physical activity: an observational study pre-post test design, and two years follow-up. Int J Neurorehabil 2014; 1: 129. doi: 10.4172/2376-0281.1000129.
160. Miyai I, Ito M, Hattori N et al. Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. Neurorehabil Neural Repair 2012; 26(5): 515–522. doi: 10.1177/1545968311425918.
161. Chang YJ, Chou CC, Huang WT et al. Cycling regimen induces spinal circuitry plasticity and improves leg muscle coordination in individuals with spinocerebellar ataxia. Arch Phys Med Rehabil 2015; 96(6): 1006–1013. doi: 10.1016/j.apmr.2015.01.021.
162. Milne SC, Corben LA, Roberts M et al. Can rehabilitation improve the health and well-being in Friedreich's ataxia: a randomized controlled trial? Clin Rehabil 2018; 32(5): 630–643. doi: 10.1177/0269215517736903.
163. Kobesová A. Postižení mozečkových funkcí. In: Kolář P et al. Rehabilitace v klinické praxi. Praha: Galén 2009: 356-361. ISBN 9788072626571.
164. Strawser C, Schadt K, Hauser L et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. Expert Rev Neurother 2017; 17(9): 895–907. doi: 10.1080/14737175.2017.1356721.
165. Mariotti C, Solari A, Torta D et al. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60(10): 1676–1679. doi: 10.1212/01.wnl.0000055872.50364.fc.
166. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2007; 6(10): 878–886. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70220-X.
167. Pineda M, Arpa J, Montero R et al. Idebenone treatment in pediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12(6): 470–475. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.11.006.
168. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3 double--blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. Arch Neurol 2010; 67(8): 941–947. doi: 10.1001/archneurol.2010.168.
169. Sorbi S, Forleo P, Fani C et al. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with L-acetylcarnitine in patients with degenerative cerebellar ataxia. Clin Neuropharmacol 2000; 23(2): 114–118. doi: 10.1097/00002826-200003000-00010.
170. Schöls L, Zange J, Abele M et al. L-Carnitine and creatine in Friedreich's ataxia, A randomized, placebo-controlled crossover trial. J Neural Transm (Vienna) 2005; 112(6): 789–796. doi: 10.1007/s00702-004-0216-x.

prolékaře.cz | 31.10.2026

171. Pandolfo M, Hausmann L. Deferiprone for the treatment of Friedreich's ataxia. J Neurochem 2013; 126 (Suppl 1): 142–146. doi: 10.1111/jnc.12300.
172. Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rötig A et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four year follow up. Arch Neurol 2005; 62(4): 621–626. doi: 10.1001/archneur.62.4.621.
173. Friedreich's Ataxia Research Alliance. Research Pipeline. [online]. Available from: https://www.curefa.org/research/research-pipeline.
174. National Center for Advancing Translational Sciences. Inxight Drugs. Omaveloxolone. Available from: https://drugs.ncats.io/drug/6O85FK9I0X.
175. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. Ann Clin Transl Neurol 2024; 11(1): 4–16. doi: 10.1002/acn3.51897.
176. National Center for Advancing Translational Sciences. Inxight Drugs. Vatiquinone. Available from: https://drugs.ncats.io/substances?q=%22Omaveloxolone%22&facet=Substance%20Form%2FPrincipal%20Form.
177. Pandolfo M, Reetz K, Darling A et al. Efficacy and safety of leriglitazone in patients with Friedreich ataxia: a phase 2 double-blind, randomized controlled trial (FRAMES). Neurol Genet 2022; 8(6): e200034. doi: 10.1212/NXG.0000000000200034.
178. Jasoliya M, Sacca F, Sahdeo S et al. Dimethyl fumarate dosing in humans increases frataxin expression: a potential therapy for Friedreich's ataxia. PLoS One 2019; 14(6): e0217776. doi: 10.1371/journal.pone.0217776.
179. Clayton R, Galas T, Scherer N et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nomlabofusp (CTI-1601) in Friedreich's ataxia. Ann Clin Transl Neurol 2024; 11(3): 540–553. doi: 10.1002/acn3.51971.
180. Friedreich's ataxia News. Etravirine for Friedreich's ataxia. Available from: https://friedreichsataxianews.com/etravirine/.
181. Ataxia. Design Therapeutics announce results from Phase 1 FA trial, 2023. Available from: https://www.ataxia.org.uk/research-news/design-therapeutics-announce-results-from-phase-1-fa-trial/.
182. Yaméogo P, Gérard C, Majeau N et al. Removal of the GAA repeat in the heart of a Friedreich's ataxia mouse model using CjCas9. Gene Ther 2023; 30(7–8): 612–619. doi: 10.1038/s41434-023-00387-0.
183. Munoz-Zuluaga C, Gertz M, Yost-Bido M et al. Identification of safe and effective intravenous dose of AAVrh.10hFXN to treat the cardiac manifestations of Friedreich's ataxia. Hum Gene Ther 2023; 34(13–14): 605–615. doi: 10.1089/hum.2023.020.
184. Payne RM. Gene therapy for Friedreich ataxia: too much, too little, or just right? Mol Ther Methods Clin Dev 2022; 25: 1–2. doi: 10.1016/j.omtm.2022.02.008.
185. Sivakumar A, Cherqui S. Advantages and limitations of gene therapy and gene editing for Friedreich's ataxia. Front Genome Ed 2022; 4: 903139. doi: 10.3389/fgeed.2022.903139.
186. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology 2006; 66: 1717–1720.
187. Porcu L, Fichera M, Nanetti L et al.; EFACTS Study Group: Longitudinal changes of SARA scale in Friedreich ataxia: Strong influence of baseline score and age at onset. Ann Clin Transl Neurol 2023; 10(11): 2000–2012. doi: 10.1002/acn3.51886.
188. Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) and Modified FARS (mFARS). Available from: https://www.curefa.org/wp-content/uploads/2024/03/FARS-mFARS-Administration-Instructions.pdf.
189. Richter R. Nikolaus Friedreich. In: Haymaker W, Schiller F (eds.). The founders of neurology. Springfield: Charles C Thomas 1970: 439–441.



MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D. absolvovala v roce 1982 Fakultu dětského lékařství UK (nyní 2. LF UK) a ve stejném roce nastoupila jako sekundární lékařka na Kliniku dětské neurologie (KDN) 2. LF UK a FN v Motole, kde pracuje, nyní již na zkrácený úvazek, dodnes. V roce 1985 složila atestaci z pediatrie, v roce 1990 z dětské neurologie, v letech 2004–2007 absolvovala postgraduální studium neurověd, které úspěšně ukončila obhajobou disertační práce Spinocerebelární ataxie v ČR. V letech 1994–2020 působila na KDN ve funkci zástupce přednosty pro výuku, vědu a výzkum. Od 90. let minulého století se věnovala výzkumu neurodegenerativních a neurometabolických chorob. Od přelomu století, s kvalitativní změnou v genetické diagnostice hereditárních ataxií, se zaměřila převážně na tuto problematiku a založila Centrum hereditárních ataxií FN Motol s celorepublikovou působností, které v roce 2018 získalo statut Evropského referenčního centra pro vzácné neurologické choroby. Absolvovala zahraniční stáže v Kodani, Stockholmu a Houstonu, byla a je řešitelkou či spoluřešitelkou řady grantových studií, v současné době i mezinárodních. Autorka více než 80 publikací přednesla za dobu svého aktivního odborného působení přes 800 přednášek, převážně na téma spinocerebelárních ataxií. Odborná konzultantka pacientských organizací Rett-Community, Angelman.cz, Asgent a Frieda, do roku 2020 členka několika odborných společností. Členka grémia a správní rady Nadace Dětský mozek.



MUDr. Ing. Lucie Šťovíčková

MUDr. Ing. Lucie Šťovíčková vystudovala v roce 2001 obor ekonomie na ČZU a v roce 2020 absolvovala 2. LF UK. V současné době působí jako lékařka po kmeni na Klinice dětské neurologie FN Motol, kde rovněž dokončuje doktorandské studium neurověd. Od roku 2016 se specializuje na Friedreichovu ataxii (FA) a koordinuje péči o českou kohortu pacientů s touto chorobou. Cílem její práce je dlouhodobé sledování průběhu onemocnění prostřednictvím biologických i digitálních biomarkerů, které umožní poskytování nejmodernější péče dětským i dospělým pacientům. Od roku 2018 je členkou významných mezinárodních organizací a konsorcií, včetně Friedreich's Ataxia Global Clinical Consortium, European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies, Ataxia Global Initiative a Evropské referenční sítě pro vzácná neurologická onemocnění. Absolvovala odborné stáže na prestižních zahraničních pracovištích, včetně Children's Hospital of Philadelphia, a podílí se jako řešitelka či spoluřešitelka na několika národních i mezinárodních grantových projektech zaměřených na diagnostiku a terapii FA. Je autorkou odborných publikací, pravidelně přednáší na domácích i zahraničních konferencích a aktivně spolupracuje s pacientskými organizacemi. Zároveň je předsedkyní správní rady příbramské neziskové organizace Alka, o.p.s., která se věnuje péči o osoby s kombinovaným postižením a jejich rodiny.

prolékaře.cz | 31.10.2026

Vědomostní test

1. Který neurologický nález není typický pro pacienty s Friedreichovou ataxií?
a) myopatie
b) syndrom zadních provazců míšních
c) syndrom periferního motoneuronu
d) syndrom centrálního motoneuronu

2. Jaký je genetický základ Friedreichovy ataxie?
a) mutace v genu *SOD1*
b) mutace v genu *FXN*
c) mutace v genu *HTT*
d) mutace v genu *APP*

3. Který laboratorní test je klíčový pro diagnózu Friedreichovy ataxie?
a) vyšetření alfa fetoproteinu a imunoglobulinů
b) molekulárně genetické testování
c) elektromyografické vyšetření
d) magnetická rezonance

4. Jak působí omaveloxolon při léčbě Friedreichovy ataxie?
a) inhibuje enzym SOD1
b) aktivuje cestu NRF2 proteinu
c) zvyšuje produkci frataxinu
d) snižuje hladinu železa

5. Co je to NRF2?
a) transkripční faktor, regulující produkci antioxidačních a protizánětlivých proteinů
b) receptorový protein aktivující transkripci prostřednictvím přímé protein-protein interakce s RNA polymerázou
c) regulační protein, který zprostředkovává spojení mezi informační molekulou navázanou na membránový receptor a buněčným efektorem
d) enzym katalyzující syntézu RNA podle DNA

6. Jakou roli hraje frataxin v buněčném metabolizmu?
a) zajišťuje syntézu inzulínu
b) podílí se na biosyntéze Fe-S klastrů
c) ovlivňuje syntézu dopaminu
d) reguluje hladinu glukózy

7. Friedreichova ataxie patří mezi choroby:
a) mitochondriální
b) lysozomální
c) peroxisomální
d) žádná odpověď není správná

8. Které kardiologické projevy jsou obvykle spojeny s Friedreichovou ataxií?
a) kardiomyopatie
b) arytmie
c) arteriální hypertenze
d) kardiomyopatie a arytmie

9. Které oftalmologické nálezy se běžně vyskytují u Friedreichovy ataxie?
a) glaukom
b) atrofie optického nervu
c) katarakta
d) retinopatie

10. Kdy je u pacienta indikováno zvážit genetické testování na Friedreichovu ataxii?
a) u pacientů s progredující ataxií
b) u pacientů s kardiomyopatií nejasné etiologie
c) u pacientů se skoliózou
d) u všech výše uvedených

Správně je jedna odpověď
Test můžete vyplnit na:
WWW.CSNN.EU