Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Laboratoře ÚBLG
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.
http://ublg.lf2.cuni.cz/

Friedreichova ataxie (OMIM 229300)

Friedreichova ataxie (FRDA, MIM 229300) je vzácné autozomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění s frekvencí výskytu 1:50 000 v Evropské populaci. Je charakterizováno pomalu progredující ataxií s průměrným nástupem mezi 10 a 15 rokem života a obvykle do 25 let. FRDA je typicky asociována s dysartrií, svalovou slabostí, spastickou dolních končetin, skoliózou, sfinkterovými obtížemi, absencí reflexů na dolní končetinách a ztrátou vibračního čití. Přibližně 2/3 pacientů s FRDA má kardiomyopatii, 30% diabetes mellitus a 25% má atypickou prezentaci s pozdním nástupem a zachovanými reflexy na dolních končetinách.

Kauzální mutací FRDA je amplifikace GAA (Guanin Adenin Adenin) triplet repetitivních sekvencí, ležících v prvním intronu genu FXN. Gen FXN, kódující frataxin, byl lokalizován na devátém chromozomu v oblasti 9q13-q21.1. V normální populaci se počet GAA tripletů pohybuje od 7 do 22. U 98% pacientů s FRDA se nachází zvýšení počtu GAA na 100 až 1700 na obou alelách genu FXN. U cca 2% pacientů byly popsány jiné mutace genu FXN. Pacienti s těmito mutacemi jsou složení heterozygoti s expanzí repetice GAA a bodovou mutací na druhé alele.

Přesnou kategorizaci normálních a patologických alel uvádí a pravidelně aktualizuje NCBI Gene Review a http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/

Molekulárně-genetické vyšetření genu FXN potvrdí diagnózu FRDA v případě nálezu expanze na obou chromozomech, nebo v případě nálezu expanze na jednom chromozómu a bodové mutace na druhém chromozómu.

Indikační kritéria

Molekulárně-genetické vyšetření genu FXN je požadováno v případě
1. podezření na tuto klinickou jednotku u pacienta s cílem potvrdit nebo vyloučit diagnózu FRDA
2. vyšetření přenašečství FRDA u rodinných příslušníků pacienta s potvrzenou dg. FRDA
3. vyšetření přenašečství FRDA u partnerů přenašečů FRDA v rámci prekoncepční péče
4. prenatální vyšetření

Pacienti s typickou Friedreichovou ataxií manifestují kombinaci následujících příznaků:
Progresivní ataxie chůze a končetin
Absence reflexů na dolních končetinách (v atypických případech mohou zůstat reflexy zachovány)
Nástup onemocnění před 25 rokem (v atypických případech může být nástup opožděn)
Dysartrie, snížení/ztráta polohocitu a/anebo vibračního čití na dolních končetinách
Svalová slabost
Dědičnost autozomálně-recesivní
Další příznaky
Obvykle přítomné: pyramidální slabost na dolních končetinách, extenční iritační pyramidové jevy (Babinského příznak)
Frekventně přítomné: skolióza, pes cavus, hypertrofická neobstrukční kardiomyopatie
Přítomné u 10% - 25%: atrofie optického nervu, hluchota, glukózová intolerance anebo diabetes mellitus

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
PCR a fragmentační analýza	Gen *FXN*, chromozom 9, oblast 9q13-21.1– repetice GAA, 1. intron
sekvenční analýza (dle Sangera)	kódující oblasti genu *FXN* a přilehlé intronické oblasti k exonům

Doby odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	**Statim**
Vyšetření **Friedreichovy ataxie** metodou PCR a fragmentační analýzy	30	10
Vyšetření **Friedreichovy ataxie** metodou sekvenční analýzy (dle Sangera)		

Kontaktní informace

Oddělení lékařské molekulární genetiky

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Centrální příjem vzorků:
Po – Pá
7:30h – 14.30h

Požadavky na vzorek

Krev – 5 ml do K_3EDTA (novorozenci 1ml, děti 1-2ml)

Kultivované buňky plodové vody nebo choriové klky (10 mg)

Izolovaná DNA - 50 - 300 ng/µl a více v množství 20 - 30 µl

Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu značit jednoznačně jako DNA plodu

Odkazy

Transport vzorku co nejdříve, (nejpozději do 3 hodin po odběru) ve vhodných nádobách, boxech či stojanech při obyčejné teplotě. Dlouhodobý transport vyžaduje termostabilní přepravky zamezující znehodnocení vzorku mrazem nebo teplem (chladící vložky). Žádanky uložit zvlášť do igelitových desek.