



European
Reference
Networks



European
Reference
Network
for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Neurological Diseases
(ERN-RND)
Coordinator
Universitätsklinikum
Tübingen – Deutschland

ATAKSJA FRIEDREICHA

Ulotka informacyjna na temat ATAKSJI FRIEDREICHA dla młodzieży w wieku 13-17 lat

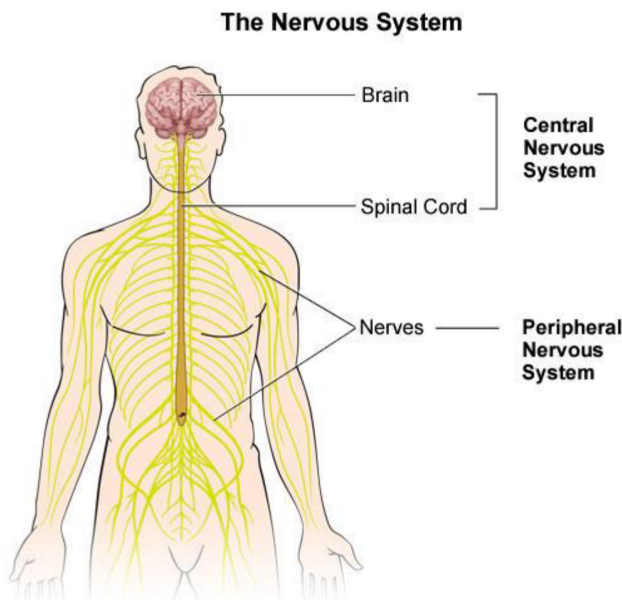
Pierwotnie opracowany przez Helen Kearney - nastolatkę z Irlandii cierpiącą na ataksję Friedreicha. Uczyła się przedmiotów ścisłych w szkole przez 3 lata.

Przyjęty do użytku przez ERN-RND przez dr Mary Kearney, Europejską Rzeczniczkę Praw Pacjenta w 2022 r.

Wprowadzenie

Ataksja Friedreicha (FA) to wyniszczające, skracające życie, zwyrodnieniowe, rzadkie, nerwowo-mięśniowe, genetyczne zaburzenie. Początek objawów może być różny, od dzieciństwa do dorosłości. Początkowo obejmują one niezdarność ruchów, osłabienie i utratę mięśni, co powoduje niestabilność w staniu i chodzeniu, co może być mylone z pijaństwem. Choroba została po raz pierwszy opisana w 1863 roku przez niemieckiego neurologa i patologa Nicholasa Friedreicha.

Słowo ataksja pochodzi od greckiego słowa "ataxis", które oznacza "bez porządku" lub "nieskoordynowany". Choroba zwykle zaczyna się od tego, że osoba jest niezdarna, rzeczy wypadają jej z rąk, osoba dotknięta chorobą lubi chodzić przy ścianie. Ataksja może wpływać na palce i dłonie, ramiona i nogi, ciało, mowę, połykanie lub ruchy gałek ocznych. Istnieje wiele rodzajów ataksji (patrz ulotka dla pacjenta ERN na temat ataksji).



Rysunek 1: Szczegóły układu nerwowego Dzięki uprzejmości UC San Diego Health

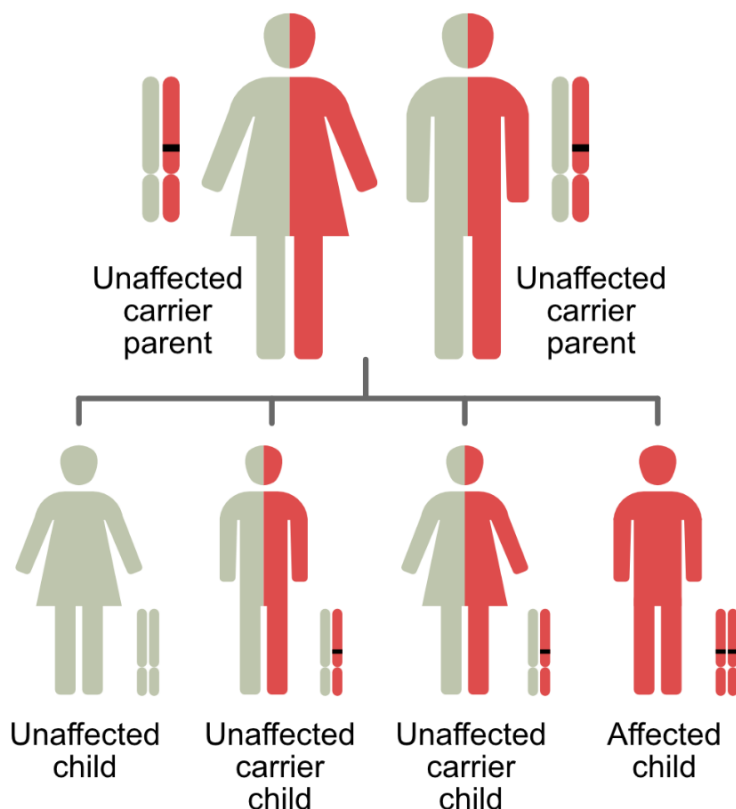
FA jest spowodowana pogorszeniem stanu zdrowia:

- określonej części mózgu - mózdzku,
- rdzeń kręgowy i
- nerwów (zwanym nerwami obwodowymi) w organizmie.

Mimo że choroba jest związana z mózgiem, nie wpływa na inteligencję. FA jest zaburzeniem postępującym i powoli pogarsza się do tego stopnia, że pacjenci potrzebują wózka inwalidzkiego. Nie ma jeszcze lekarstwa, ale badania trwają. Test genetyczny na FA został odkryty w 1996 roku. Ataksja Friedreicha (FA) jest dziedziczona od obojga rodziców i jest znana jako ataksja recesywna.

Co to jest ataksja recesywna?

Ataksja recesywna występuje, gdy choroba jest przekazywana poprzez otrzymanie wadliwego genu od obojga rodziców. Rodzice rzadko mają objawy, ale każdy z nich jest nosicielem genu recesywnego.



Rysunek 2: Sposób dziedziczenia ataksji recesywnej;
dzięki uprzejmości Europejskiej Sieci Badawczej,
grupa ds. rzadkich chorób neurologicznych

Gen recesywny może być przekazywany przez pokolenia, a rodzina nie będzie świadoma, że posiada wadliwy gen, dopóki osoby z tym samym nieprawidłowym genem nie będą miały razem dzieci.

Dzieci rodziców z recesywnymi genami ataksji mają następujące szanse genetyczne na każde dziecko, które mogą mieć:

- 1) 25% szans na brak choroby,
- 2) 50% szans na bycie nosicielem bez objawów i
- 3) 25% szans na zachorowanie.

Objawy

Ataksja Friedreicha może objawiać się na kilka sposobów. Najczęstszym objawem jest niezdarność w wykonywaniu drobnych czynności, takich jak noszenie napojów, upadki podczas wchodzenia po schodach, potykanie się w ciemności itp. Czasami objawem może być skrzywienie kręgosłupa (skolioza) lub problemy z sercem. Objawy pojawiają się zwykle w wieku od 5 do 15 lat, ale mogą wystąpić w młodszym lub starszym wieku.

Inne wczesne objawy obejmują osłabienie nóg, niestabilność w pozycji stojącej, trudności w chodzeniu, Zazwyczaj osoby z FA mogą nadmiernie lub niedostatecznie wyciągać nogę podczas chodzenia, a ponadto stopy mogą być wyższe niż to konieczne podczas chodzenia i zbyt mocno osadzone na ziemi.

Zazwyczaj FA prowadzi do tego, że dana osoba korzysta z wózka inwalidzkiego w ciągu 8-10 lat od postawienia diagnozy. Jednak wraz z rosnącym wykorzystaniem różnych urządzeń wspomagających chodzenie, możliwe jest, że wózek inwalidzki nie będzie potrzebny przez dłuższy czas.

FA jest powoli postępującą chorobą bez remisji. Naukowcy opisują progresję w dwóch etapach: ambulatoryjnym, w którym osoba jest w stanie chodzić i nieambulatoryjnym, w którym pacjent nie jest w stanie chodzić.



Rysunek 3: Chodziki tylny

Etap ambulatoryjny charakteryzuje się zmniejszeniem lub brakiem odruchów mięśniowych, a także niestabilnymi krokami podczas poruszania się. Pacjenci zazwyczaj mają uniesioną piętę i zgięte palce, co powoduje deformację stopy znaną jako stopa Friedreicha. Może wystąpić utrata czucia dotyku w rękach i nogach.

W stadium nieambulatoryjnym pacjenci mają tak duże trudności z chodzeniem, że muszą korzystać z wózka inwalidzkiego lub innej pomocy ortopedycznej. Zwykle dzieje się to w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Dłonie i ramiona ulegają uszkodzeniu, co utrudnia pisanie i wykonywanie innych czynności. Załamania głosu, nieregularności w wysokości i głośności głosu oraz inne zmiany w jakości głosu, takie jak kontrola mięśni mowy. Siedzenie w pozycji wyprostowanej może być coraz trudniejsze.

Diagnoza

Gdy u pacjenta występują objawy przypominające ataksję, ważne jest, aby został on zbadany przez neurologa. Ogólnie rzecz biorąc, ocena będzie obejmować:

1. Badanie lekarskie
2. Badanie krwi
3. Badanie rentgenowskie w celu wykrycia nieprawidłowości w mózgu i rdzeniu kręgowym.

Zdjęcia rentgenowskie, które mogą być uwzględnione:

a) Tomografia komputerowa mózgu (zaawansowana technika rentgenowska do obrazowania mózgu i/lub rdzenia kręgowego),

b) Rezonans magnetyczny mózgu (rezonans magnetyczny tkanki ciała, w tym mózgu i/lub rdzenia kręgowego)

W ataksji Friedreicha występują niewielkie zmiany w mózdzku w badaniu MRI. Główny wpływ ataksji w FA wynika z zaniku rdzenia kręgowego.



Rysunek 4: Skaner MRI

Warunki związane z FA

Istnieje kilka schorzeń związanych z FA. Niektóre osoby mogą nie mieć żadnego z nich, a niektóre mogą mieć ich kilka. Należą do nich

- Choroby serca - istnieje wiele chorób serca związanych z FA. Nieprawidłowości w rytmie bicia serca i zmniejszona siła mięśnia sercowego zostały odnotowane u dużego odsetka pacjentów z ataksją Friedreicha; z kołataniem serca i dusznością (dusznością) najczęściej występującymi objawami.
- Skolioza - czyli skrzywienie kręgosłupa? Rozwija się we wczesnym okresie życia. Jeśli jest poważna, może powodować problemy z oddychaniem.
- Nieprawidłowość stopy - pes cavus, w tym miejscu łuk stopy jest wyraźny.
- Cukrzyca - nieprawidłowo wysoki poziom cukru we krwi i w moczu

W 2014 r. opublikowano wytyczne dotyczące leczenia ataksji Friedreicha. Są one dostępne na stronach www.ern-end.eu i www.curefa.org. Wytyczne te są obecnie aktualizowane, a nowa wersja ma zostać opublikowana w ciągu najbliższych kilku miesięcy (maj 2022 r.).

Nauka stojąca za nieprawidłowym genem FA

Wszyscy zaczynamy życie jako jedna komórka. Zawiera ona 46 chromosomów, które często określane są jako 23 pary. Każdy z rodziców otrzymuje 23 chromosomy. Podczas wzrostu komórki w naszym ciele dzielą się, tworząc nowe komórki. To, co zaczyna się jako pojedyncza komórka, rozrasta się do miliardów komórek. Chromosomy znajdują się w jądrze każdej komórki w organizmie.

Geny znajdują się w chromosomach.

Chromosomy te są obecne na początku życia człowieka. Chromosomy są nitkowatymi strukturami znajdującymi się wewnątrz jądra komórek zwierzęcych i roślinnych, dlatego wadliwy gen znajduje się w każdej komórce ciała.

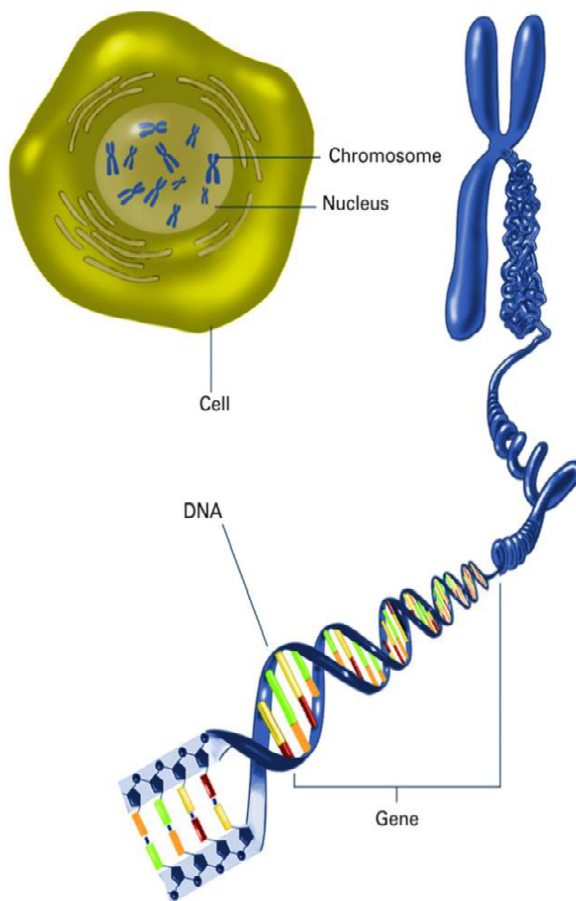
Na każdym chromosomie znajduje się około 4000 genów. Łącznie mamy około 100 000 genów. Każdy z nas ma do 20 wadliwych genów w organizmie.

W większości przypadków nie jesteśmy świadomi istnienia wadliwych genów. Osoba z FA ma wadliwy gen na każdym z 9 chromosomów, co powoduje u niej rozwój ataksji Friedreicha.

Geny składają się z kwasu desoksyrybonukleinowego (DNA), który jest określany jako DNA, który sprawia, że każda osoba jest wyjątkowa (np. DNA dyktuje kolor naszych oczu, włosów itp.).

Kilka odcinków DNA tworzy gen. Ataksja Friedreicha (i inne dziedziczne ataksje) jest spowodowana defektem DNA.

Geny są zbyt małe, aby można je było zobaczyć nawet przy użyciu najpotężniejszego mikroskopu. Tak małe jak one, geny odgrywają potężną rolę.



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

Rysunek 5: Jądro komórkowe pokazujące miejsce przechowywania chromosomów i szczegóły genu

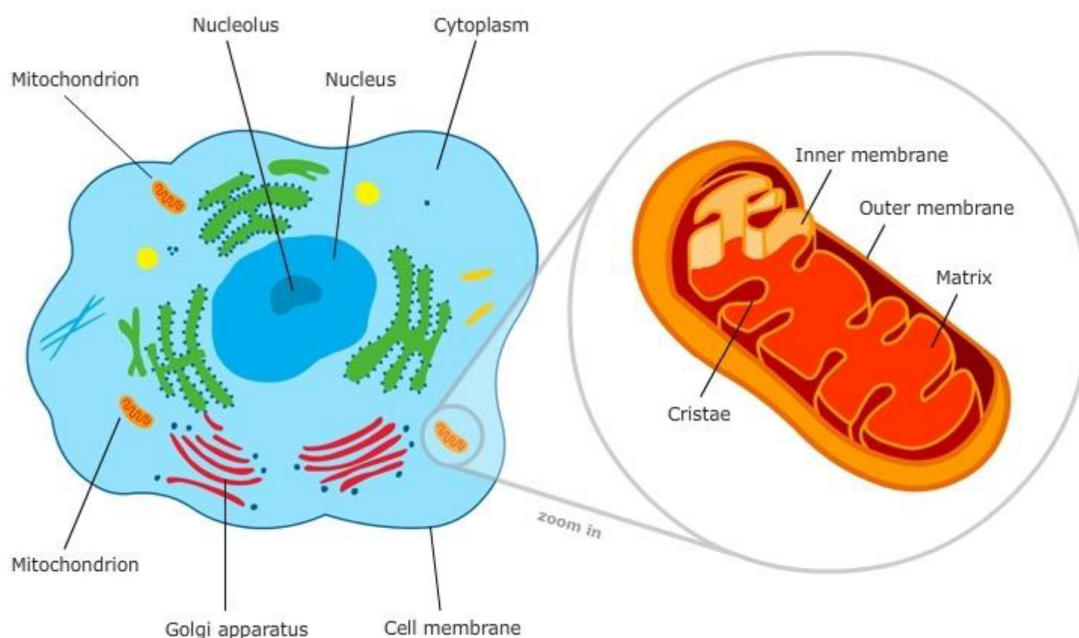
Naukowe szczegóły dotyczące nieprawidłowości DNA w ataksji Friedreicha:

46 chromosomów (23 pary) to ciasno zwinięte łańcuchy DNA zawierające miliony związków chemicznych zwanych zasadami. Zasady te to adenina, tymina, cytozyna i guanina, w skrócie A, T, C i G. Niektóre zasady zawsze łączą się w pary, takie jak "A z T; C z G". Pary zasad, w zestawach po trzy, łączą się ze sobą, tworząc zakodowane wiadomości. Te zakodowane wiadomości są jak "przepisy" na tworzenie aminokwasów. Sparowane zasady mówią organizmowi, jak składać różne białka. Białka tworzą komórki, tkanki i wyspecjalizowane enzymy, których nasz organizm potrzebuje do normalnego funkcjonowania.

Kod, który jest zmieniony w FA nazywa się GAA. Jest on zwykle powtarzany od 7 do 22 razy u normalnej osoby, ale u osoby z FA może być powtarzany od 300 do 1000 razy. W wyniku tego rozszerzonego genu białko frataxin jest znacznie zmniejszone.

Rola frataksyny w FA

Frataxin działa w mitochondriach w komórkach. Mitochondria są jednym z małych, ale bardzo ważnych elementów w cytoplazmie komórek. Mitochondria mogą mieć kształt pręcika, kulisty, rozgałęziony lub pierścieniowy. Zawierają one geny i rybosomy. Rybosomy są głównie zaangażowane w produkcję białek.



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

Rysunek 6: Zdjęcie komórki pokazujące mitochondria i szczegóły mitochondriów

Mitochondria są elektrowniami produkującymi energię w komórkach. Stwierdzono, że niedobór frataksyny w mitochondriach prowadzi do toksycznego gromadzenia się w nich żelaza. Kiedy to

toksyczne żelazo reagowało z tlenem, wytwarzało wolne rodniki. Wolne rodniki niszczą komórki. W ataksji Friedreicha wolne rodniki są wytwarzane i powodują uszkodzenie układu nerwowego. Gdy wolne rodniki zniszczą komórki nerwowe, nie można ich zastąpić.

Leczenie

Obecnie nie ma sprawdzonej metody leczenia FA. Prowadzone są jednak liczne badania i próby kliniczne mające na celu znalezienie leku na FA (patrz następna sekcja). Poniżej wymieniono ważne rzeczy, które należy zrobić w przypadku FA.

Zachowaj aktywność

Zaleca się utrzymywanie jak największej aktywności fizycznej, co pomaga, szczególnie na wczesnych etapach diagnozy, spowolnić postęp FA. Uważa się, że aktywność fizyczna utrzymuje mięśnie w dobrej kondycji przez dłuższy czas. W szczególności pływanie i jazda konna są szczególnie dobrymi zajęciami, ponieważ powtarzające się działania stymulują układ nerwowy, zapobiegają utracie siły w nadziei, że dana osoba może zachować zdolność chodzenia.

Wraz z postępem choroby trudniej jest kontynuować ćwiczenia, ale bardzo ważne jest, aby pozostać tak aktywnym, jak to tylko możliwe. Chociaż zalecane jest uczęszczanie na fizjoterapię, żaden kraj nie ma środków na sfinansowanie cotygodniowej fizjoterapii dla osób z FA. Ćwiczenia należy włączyć do stylu życia osoby z FA.

Szczególny nacisk kładzie się na utrzymanie ruchomości ścięgna Achillesa, tak aby dana osoba mogła poruszać kostką "w górę i w dół". Zdolność do poruszania kostką jest ważna, ponieważ odgrywa istotną rolę w pomaganiu osobie z FA w przenoszeniu się z krzesła, do toalety, łóżka itp.

Zdrowa dieta

Dobra, zdrowa dieta o niskiej zawartości "szybkich cukrów" jest ważna dla utrzymania poziomu energii i zapobiegania cukrzycy.

Organizowanie regularnych przeglądów FA i związanych z nimi warunków

Wiele z powiązanych schorzeń można leczyć, ponieważ istnieją na nie lekarstwa. Problemy z plecami i stopami można leczyć zastrzykami lub operacyjnie. Problemy z sercem mogą zostać zbadane przez lekarza.

Zadbaj o swoje zdrowie psychiczne

Diagnoza FA zmienia życie danej osoby i jej rodziny. Z pewnością wpłynie ona na nastrój i zdolność do radzenia sobie z poważnymi wyzwaniami, jakie stawia FA. Problemy ze zdrowiem psychicznym mogą wpływać na samopoczucie fizyczne, emocjonalne i społeczne. Strategie, które mogą pomóc osobie z ataksją Friedreicha doświadczającej problemów ze zdrowiem psychicznym:

- a) Leki są często skuteczne w leczeniu depresji, lęku, a korzyści dla danej osoby byłyby duże, więc warto spróbować. Należy rozważyć sposoby ograniczenia niepożądanych skutków ubocznych (takich jak zawroty głowy lub pogorszenie równowagi), które prawdopodobnie miałyby większy wpływ na osoby z ataksją Friedreicha niż na inne osoby.
- b) Doradztwo, w przeciwieństwie do leków, nie miałoby żadnych niepożądanych skutków. Jeśli doradztwo jest skuteczne, korzyści byłyby duże.
- c) Zmiana stylu życia: aktywność fizyczna, utrzymywanie kontaktów z przyjaciółmi, rozważenie dołączenia do organizacji internetowej lub innej organizacji zrzeszającej pacjentów z ataksją Friedreicha. Staraj się robić jak najwięcej dla siebie. Rozważ pójście na studia, pracę w niepełnym wymiarze godzin, naukę prowadzenia samochodu.

Zachęć dalszą rodzinę do przebadania się pod kątem genu FA lub skorzystania z poradnictwa genetycznego.

Jeśli dana osoba cierpi na ataksję genetyczną, pomocne dla pacjentów i ich rodzin jest poddanie się poradnictwu genetycznemu. Bracia i siostry osób z FA martwią się, że sami cierpią na FA. Ważne jest, aby rodzeństwo miało kogoś, z kim może o tym poufnie porozmawiać. Ponieważ nie ma jeszcze leczenia FA, nie ma szczególnego pośpiechu, aby wykonać test genetyczny, aby sprawdzić, czy bracia lub siostry mają FA.

Ryzyko nosicielstwa i ryzyko chorego potomstwa u osób z FRDA i ich krewnych

Związek z osobą cierpiącą na ataksję Friedreicha (FA)	Ryzyko bycia nosicielem	ryzyko urodzenia dziecka dotkniętego chorobą
Rodzice	1 w 1	1 na 4
Rodzeństwo	1 na 2	1 na 680
Ciotka/wujek	1 na 2	1 na 680
Pierwszy kuzyn osoby z FA	1 na 4	1 na 1360
Pierwszy kuzyn raz usunięty	1 na 8	1 na 2720
Drugi kuzyn	1 na 16	1 na 5440

Tabela 1: Ryzyko rozwoju FA

Tabela 1 pomaga odpowiedzieć na pytania rodzin dotyczące szans zachorowania na FA innych członków rodziny. Badanie nosicielstwa powinno być najpierw przeprowadzone na najbliższym krewnym, ponieważ wynik negatywny oznacza, że badanie genetyczne dalszych krewnych może nie być konieczne.

Badania

FA jest powoli postępującą chorobą, więc trudno jest ocenić, jak reaguje ona na lek w ciągu kilku tygodni. Dlatego takie badania mogą trwać nawet ponad 2 lata. Zaprojektowanie badania jest bardzo trudne. Większość naukowców zgadza się, że badania kliniczne powinny być "podwójnie ślepe". Podwójnie ślepa próba oznacza, że pacjentom podaje się tabletki, które wyglądają podobnie, ale w rzeczywistości mają różne dawki. Niektóre z tabletek nie zawierają w ogóle testowanego leku aktywnego.

Na arenie międzynarodowej istnieje kilka organizacji, laboratoriów, uniwersytetów i szpitali zaangażowanych w badania nad FA (patrz rysunek 7 - FARA pipeline). W rzeczywistości trudno jest być na bieżąco ze wszystkimi postępami. Strona internetowa amerykańskiej organizacji pacjentów Friedreich's Ataxia Research Alliance (znanej jako FARA) zawiera aktualne informacje na temat międzynarodowych badań klinicznych nad FA. Na ich stronie internetowej znajduje się lista badań, która pokazuje wszystkie różne badania odbywające się obecnie, patrz www.curefa.org.

Od sierpnia 2022 r. lek omaveloxolone (OMAV) wykazał dobre wyniki w FA. Zostały one początkowo udostępnione w październiku 2020 r. we wczesnych dniach pandemii COVID. Omap nadal nie został zatwierdzony w USA (sierpień 2022 r.) przez Food and Drug Administration (FDA). Europa rozumie, że rozmowy z Europejską Agencją Leków (EMA) na temat uzyskania zatwierdzenia w Europie są na wczesnym etapie, ale może być konieczne przeprowadzenie randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, które może obejmować niektóre dzieci, zanim EMA lub FDA rozważą przegląd Omap jako leczenia FA.

Referencje

www.ern-rnd.eu

www.curefa.org