



FN MOTOL

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://www.fnmotol.cz/ublg/>

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 cití. 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 složeni 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 preconcepcní 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/nebo vibračního cití 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 <i>FXN</i> , chromozom 9, oblast 9q13-21.1 – repetice GAA, 1. intron
sekvenční analýza (dle Sanger)	kódující oblasti genu <i>FXN</i> a přilehlé intronické oblasti k exonům



FN MOTOL

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://www.fnmotol.cz/ublg/>

Ústav biologie a lékařské genetiky

Doby odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Vyšetření Friedreichovy ataxie metodou PCR a fragmentační analýzy	120	10
Vyšetření Friedreichovy ataxie metodou sekvenční analýzy (dle Sangera)		25

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 K₃EDTA (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 musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.