

FRYDRICHO ATAksiJA: KLINIKA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Greta Galinytė¹, Gintarė Baranauskienė^{1,2}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodžiai: Frydricho ataksija, klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas, omaveloksolonas.

Santrauka

Frydricho (Friedreich) ataksija – tai genetinė neurodegeneracinė liga, pažeidžianti daugelį organų sistemų. GAA tripleto pertekliniai pasikartojimai FXN gene sukelia baltymo frataksino trūkumą, todėl ląstelėse padidėja oksidacinis stresas. Ankstyvieji simptomai dažniausiai pasireiškia dėl nervų sistemos pažeidimo, iš kurių dažniausiai stebimas eisenos nestabilumas. Kiti būdingi simptomai yra dizartrija, saugyslinių refleksų nebuvimas, aritmijos, širdies nepakankamumas, skoliozė, regos ar klausos praradimas. Diagnozė nustatoma remiantis paciento simptomais, atliktų vaizdinių tyrimų bei genetinių testų rezultatais. Nors 2023 metais buvo patvirtintas pirmasis Frydricho ataksijai gydyti skirtas vaistas omaveloksolonas, lėtinantis neurologinių simptomų progresavimą, pagrindinis ligos gydymas išlieka simptominis. Ilgalaikė pacientų priežiūra apima farmakologinę terapiją ir reabilitacines priemones, tokias kaip kineziterapija, ergoterapija ir logoterapija.

Išvadas

Frydricho ataksija (FA) – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima progresuojanti neurodegeneracinė liga, priskiriama spinocerebeliarinių ataksijų grupei [1]. Dažniausiai šią ligą sukelia GAA tripleto pertekliniai pasikartojimai, esantys FXN (frataksino) geno 1 introne [2]. Dėl šių mutacijų sumažėja mitochondrijose ekspresuojamo baltymo frataksino gamyba. Esant baltymo trūkumui, nesusidaro geležies ir sieros klasteriai, sutrinka ATP gamyba mitochondrijose, todėl kyla oksidacinis stresas, susidaro laisvieji radikalai ir ląstelėse kaupiasi geležis. Kuo daugiau GAA pasikartojimų yra FXN gene, tuo mažiau ekspresuojamas baltymas frataksinas ir tuo sunkesnė ligos eiga [1]. FA pasireiškia vidutiniškai 0,5 iš 100 000 gyventojų ir yra laikoma dažniausia paveldima ataksija [2]. Liga manifestuoja nuo ankstyvos vaikystės iki

vėlyvos pilnametystės, tačiau dažniausiai prasideda 8-15 amžiaus tarpsnyje. FA yra laikoma daugiasistemine liga, nes būdinga klinika apima ne tik neurologinius simptomus, tokius kaip galūnių ir eisenos ataksija, dizartrija ir arefleksija, bet ir aritmijas, kardiomiopatiją, skoliozę, diabetą, regos ar klausos praradimą [2–4]. Diagnostika susideda iš klinikinių požymių, vaizdinių tyrimų bei genetinių testų [5]. Vidutiniškai, laikotarpis nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo trunka apie 2 metus, tačiau, esant atipinei ligos pradžiai ar ligos pasireiškimui, šis laiko tarpas pailgėja iki 3–6,7 metų [6]. Dažniausia pacientų mirties priežastis yra stazinis širdies nepakankamumas ir aritmijos, o vidutinis išgyvenamumas siekia 40–50 metų [2, 5].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą ir aptarti Frydricho ataksijos klinikinius požymius, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška ir analizė atlikta naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Atrinktos pastarųjų 10 metų publikacijos, pirmenybė teikta ne senesniems nei 5 metų šaltiniams, naudojant angliškų raktažodžius ir jų derinius: Friedreich's ataxia, clinical, diagnosis, treatment, omaveloxolone (Frydricho ataksija, klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas, omaveloksolonas). Kriterijus atitinkantys straipsniai, išskyrus kelias išimtis, buvo peržiūrėti rankiniu būdu ir dalis jų įtraukta į literatūros apžvalgą.

Tyrimo rezultatai

Klinika. Frydricho ataksiją galima vadinti daugiasistemine liga, nes ji pažeidžia ne tik nervų, bet ir širdies, endokrininę, atramos-judamojo aparato ir kitas sistemas [2]. Pirmieji simptomai dažniausiai pasireiškia nuo 8 iki 15 metų, tačiau pradžia gali svyruoti nuo ankstyvos vaikystės iki vėlyvos pilnametystės, o retais atvejais liga manifestuoja net ir vyresniems nei 40 metų asmenims [2, 7]. Kuo daugiau GAA tripletų pasikartojimų nustatoma pacientui, tuo ankstesniame amžiuje pasireiškia pirmieji ligos simptomai [6, 7].

E. Indelicato ir kt. nustatė, jog 90,7 % atvejų liga prasideda nuo neurologinių požymių. Dažniausi pirminiai simptomai yra eisenos nestabilumas (89 %), nerangumas (3,6 %) ar griuvimai (3,4 %) [6]. Ligai progresuojant atsiranda galūnių bei liemens ataksija, dizartrijs, disfagija, arefleksija, sensorinė periferinė neuropatija, akių judesių sutrikimai, o pažengusiose stadijose stebimas ir spastiškumas [1, 3]. Be šių požymių, pacientams gali pasireikšti ir regos, klausos ar šlapinimosi sutrikimai. K. Reetz ir kt. atliktame tyrime pastebėta, jog net 42,8 % FA pacientų skundėsi šlapinimosi sutrikimais, tokiais kaip šlapimo nelaikymas, šlapimo susilaikymas ar pasunkėjęs šlapinimasis [4]. Regos aštrumas sumažėja net trečdaliui pacientų, o 3,1 % atvejų prarandama rega [6]. Klausos sutrikimas, aptinkamas audiograma, pasireiškia tik apie 8–13 % atvejų, tačiau subjektyvūs klausos simptomai, tokie kaip sunkumas suprasti kalbą esant triukšmui, išryškėja žymiai dažniau (apie 90 % pacientų) [3].

Ypač daug dėmesio Frydricho ataksijos atveju reikėtų skirti širdies ligoms, dėl kurių miršta net 60 % FA pacientų [3]. Ligos metu gali išsivystyti širdies laidumo sutrikimai, kairiojo skilvelio hipertrofija, išmetimo frakcijos sumažėjimas ar prieširdžių virpėjimas. Šie simptomai būdingi apie 40 % asmenų, sergančių FA [1, 4]. Pagrindinės mirties priežastys – stazinis širdies nepakankamumas ir aritmijos – sumažina pacientų išgyvenamumą iki 29–38 metų [4]. Skoliozė, vienas iš dažniausių neneurologinių FA požymių, pasireiškia beveik ¾ pacientų. Nustatyta, kad ankstyvesnė ligos pradžia lemia didesnę stuburo deformaciją. Stebimi ir kiti skeleto pokyčiai, kaip *pes cavus*, kuris aptinkamas 59 % asmenų, sergančių FA [3, 4]. Be aptartų simptomų, pacientams gali išsivystyti cukrinis diabetas. Psichiatriniai simptomai, tokie kaip depresija ar nerimas, būdingi ne tik pacientams, bet ir jų šeimos nariams [1, 2].

Diagnostika. Frydricho ataksijos diagnostika remiasi klinikiniais simptomais ir vaizdiniais tyrimais, o diagnozę patvirtina genetiniai testai [5].

Kadangi daugiau nei 90 % atvejų pirmiausia atsiranda neurologiniai simptomai, pacientai siunčiami neurologo konsultacijai ir neurologiniam ištyrimui [6]. Jo metu nustatomas eisenos nestabilumas, pacientai negali eiti tandemine eiseną, Rombergo testas teigiamas, piršto-nosies ir kelio-kulno testai atliekami ataksiškai [1, 7]. Taip pat neišgaunami apatinių galūnių sausgysliniai refleksai. Esant sensorinei periferinei neuropatijai, elektroneuromiografijos metu galima stebėti sumažėjusios amplitudės arba išnykusius sensorinių nervų veikimo potencialus [1, 2, 5]. Akių judesių sutrikimai FA atveju apima sutrikusią žvilgsnio fiksaciją, kuri pasireiškia trumpais, greitais horizontaliais akių judesiais. Taip pat stebimos dismetrinės sakados ar žvilgsnio provokuojamas nistagmas. Piramidinio laido pažeidimo simptomai, tokie

kaip teigiamas Babinskio refleksas ar galūnių spastiškumas, atsiranda jau pažengus ligai [5]. Pacientams, turintiems klausos sutrikimų, atliekama audiometrija, o optinės koherentinės tomografijos metu, esant optinei neuropatijai, galima nustatyti suplonėjusį tinklainės nervinių skaidulų sluoksnį [3, 7]. MRT vaizduose gali būti stebima smegenų kamieno, smegenėlių kojųčių ir kaklinės nugaros smegenų dalies atrofija [1, 2, 5].

Jei liga pasireiškia ne neurologiniais simptomais, diagnozė nustatoma vidutiniškai 2,2 metų vėliau [6]. Radiologiniai tyrimai padeda nustatyti skoliozę ar neįprastai aukštą pėdos skliautą – *pes cavus*. Biocheminis kraujo tyrimas gali padėti diagnozuoti gliukozės toleravimo sutrikimą arba cukrinį diabetą [2]. Širdies būklės įvertinimui atliekama elektrokardiograma ir echokardiograma, kartais gali būti pasitelktas ir širdies MRT tyrimas. Esant širdies pažeidimui, 85 % pacientų elektrokardiogramoje nustatoma T bangos inversija, taip pat stebimi širdies laidumo sutrikimai ar prieširdžių virpėjimas [3, 5]. Echokardiogramoje ir širdies MRT randami kairiojo skilvelio koncentrinės hipertrofijos požymiai. Širdies pažeidimo pradžioje išmetimo frakcija būna normali, tačiau pradeda mažėti ligai progresuojant [2, 5, 7]. Kadangi izoliuota kairiojo skilvelio hipertrofija vaikams nustatoma labai retai, radus šį požymį reikėtų įtarti Frydricho ataksiją [6].

Išsiaiškinus šeiminių anamnezę ir įtariant paveldimą ataksiją, rekomenduojama atlikti genetinę analizę. Patvirtinti Frydricho ataksijos diagnozę galima tik nustatius patogeninius arba galimai patogeninius FXN geno variantus. 96 % pacientų nustatomi bialeliniai homozigotiniai variantai su GAA tripletų pasikartojimu abiejuose aleliuose. Tik nedidelei daliai pacientų nustatomi sudėtiniai heterozigotiniai variantai: viename alelyje randama GAA pasikartojimų, o kitame – taškinės mutacijos [7].

Gydymas. Nors 2023 metais buvo patvirtintas pirmasis Frydricho ataksijai gydyti skirtas vaistas omaveloksolonas, pagrindinis ligos gydymas išlieka simptominis, reikalaujantis daugiadalykės komandos darbo [2, 8]. Omaveloksolonas yra Nrf2 aktyvatorius, kuris reguliuoja antioksidacinius genus bei mitochondrijas, mažindamas oksidacinį stresą ląstelėse. Vaistas skiriamas 16 metų ir vyresniems pacientams po 150 mg per parą [8]. MOXIe klinikiniame tyrime omaveloksolono veiksmingumas buvo vertinamas naudojant modifikuotą Frydricho ataksijos vertinimo skalę (mFARS), kuri apima bulbarinių judesių, viršutinių ir apatinių galūnių koordinacijos ir vertikalios stabilumo vertinimą. Nustatyta, jog šis vaistas reikšmingai pagerina FA pacientų neurologinę funkciją, palyginti su placebo grupe, ir sulėtina ligos progresavimą [9]. Vis dėlto omaveloksolonas FA neišgydo, todėl pacientams reikalinga ilgalaikė priežiūra ir palaikomasis gydymas, apimantis simptominę farmakoterapiją bei reabi-

litacines priemonės, tokias kaip kineziterapija, ergoterapija ir logoterapija [2].

Siekiant išlaikyti eisenos stabilumą, galūnių koordinaciją, raumenų jėgą, lankstumą ir mobilumą, skiriamos kineziterapija ir ergoterapija. Ligai pažengus ir atsiradus spazmams ar spastiškumui, galimas farmakologinis gydymas baklofenu, gabapentinu, benzodiazepinais ar botulino toksinu [2, 7, 10].

Vienas svarbiausių FA gydymo aspektų yra širdies ligų kontrolė, nes nuo jų miršta net 60 % FA sergančių pacientų [3]. Esant prieširdžių virpėjimui, rekomenduojama vartoti antikoagulantus, o stebint aritmijas turėtų būti skiriami antiaritminiai vaistai, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriai. Širdies nepakankamumo gydymas FA pacientams nesiskiria nuo standartinio gydymo ir rekomenduojama jį pradėti, kai stebima sumažėjusi išstūmio frakcija [1, 10].

Išvados

1. Frydricho ataksija yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, pažeidžianti nervų sistemą, atramos ir judėjimo sistemą, endokrininę, širdies, klausos bei regos sistemas. Beveik visais atvejais liga pasireiškia neurologiniais simptomais, dažniausiai 8–15 metų asmenims.

2. Diagnozė nustatoma įvertinus klinikinių požymių ir vaizdinių tyrimų rezultatus, o patvirtinama genetinėmis testais. Genetiškai Frydricho ataksija patvirtinama 96 % atvejų, nustčius homozigotinius FXN geno variantus.

3. Pagrindinis Frydricho ataksijos gydymas yra simptominis ir orientuotas į reabilitaciją. Kadangi liga pažeidžia ne vieną organų sistemą, gydant dalyvauja daugiadalykė specialistų komanda. Neseniai patvirtintas vaistas omaveloksolonas padeda sulėtinti neurologinių simptomų progresavimą, tačiau ligos neišgydo.

Literatūra

1. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull* 2017;124(1):19-30. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx034>
2. Reetz K, Lischewski SA, Dogan I, Didszun C, Pishnamaz M, Konrad K, et al. Friedreich's ataxia-a rare multisystem disease. *Lancet Neurol* 2025;24(7):614-24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00175-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00175-9)
3. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich Ataxia: Clinical Features and New Developments. *Neurodegener Dis Manag* 2022;12(5):267-83. <https://doi.org/10.2217/nmt-2022-0011>
4. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, Didszun C, Giunti P, Mariotti C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: Report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology* 2018;91(10). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006121>

5. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009;5(4):222-34. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.26>
6. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):198. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01475-9>
7. Subramony SH, Lynch DR. Friedreich Ataxia. *Pediatr Neurol* 2026;174:148-54. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2025.10.020>
8. Umrao A, Pahuja M, Chatterjee NS. Safety and efficacy of omaveloxolone v/s placebo for the treatment of Friedreich's ataxia in patients aged more than 16 years: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):495. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03474-6>
9. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIE Study). *Ann Neurol* 2021;89(2):212-25. <https://doi.org/10.1002/ana.25934>
10. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):415. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>

FRIEDREICH'S ATAXIA (FA): CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

G. Galinytė, G. Baranauskienė

Keywords: Friedreich's ataxia, clinical, diagnosis, treatment, omaveloxolone.

Summary

Friedreich's ataxia is a genetic neurodegenerative disorder that affects multiple organ systems. Excessive GAA triplet repeats in the FXN gene cause protein frataxin deficiency, which leads to increased oxidative stress in cells. Early symptoms most commonly manifest due to nervous system damage, with gait instability being the most frequently observed. Other characteristic symptoms include dysarthria, absence of tendon reflexes, arrhythmias, heart failure, scoliosis, vision or hearing loss. The diagnosis is made based on the patient's symptoms, imaging findings and genetic test results. Although Omaveloxolone, the first medication for Friedreich's ataxia that slows the progression of neurological symptoms, was approved in 2023, the main treatment for the disease remains symptomatic. Long-term patient care includes pharmacological therapy and rehabilitation, such as physiotherapy, occupational therapy and speech therapy.

Correspondence to: gr.galinyte@gmail.com

Gauta 2026-03-02