

Spinální muskulární atrofie postihující dolní končetiny, dominantně dědičná (SMALED) jako příklad non-5q formy onemocnění

MUDr. Pavlína Hemerková¹, MUDr. Hana Matulová¹, MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.¹, MUDr. Lenka Pospíšlová¹, MUDr. Jiří Jandura, Ph.D.²

¹Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Spinální muskulární atrofie (SMA) je degenerativní onemocnění motoneuronů předních rohů míšních, které je přibližně v 95 % případů způsobené mutací v *SMN1* genu na chromozomu 5q13. Pokroky v genetickém testování, především sekvenování nové generace, vede k objevům dalších kauzálních genů podmiňujících vznik non-5q forem SMA. Ty jsou velmi vzácné a geneticky i fenotypově velmi heterogenní. Jeden z těchto subtypů je podmíněn mutací genu pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu, genu *DYNH1C1*. Jedná se o formu SMA s dominantním postižením dolních končetin, autosomálně dominantně dědičnou, v literatuře tedy popisovanou pod zkratkou SMALED. Ačkoli se jedná o SMA, tento fenotyp choroby je jen velmi pomalu progredující a významně nenarušuje kvalitu života.

Klíčová slova: spinální muskulární atrofie, non-5q spinální muskulární atrofie, dynein, axonální transport.

Spinal muscular atrophy affecting the lower limbs, dominantly inherited (SMALED), an example of a non-5q form of the disease

Spinal muscular atrophy (SMA) is a degenerative disease of the motoneurons of the anterior horns of the spinal cord, which in approximately 95% of cases is caused by a mutation in the *SMN1* gene on chromosome 5q13. Progress in genetic testing, particularly next-generation sequencing, has led to the discovery of additional causative genes underlying non-5q forms of SMA. These are very rare and genetically and phenotypically very heterogeneous. One of these subtypes is caused by a mutation in the cytoplasmic heavy chain gene dynein, gene *DYNH1C1*. It is a form of SMA with dominant involvement of the lower autosomal dominantly inherited and thus described in the literature under the acronym SMALED. Although it is SMA, this phenotype of the disease is only very slowly progressive and does not significantly impair quality of life.

Key words: spinal muscular atrophy, non-5q spinal muscular atrophy, dynein, axonal transport.

Úvod

Spinální muskulární atrofie (SMA) je skupinou dědičných neuromuskulárních chorob vedoucích k degeneraci motoneuronů v předních rozích míšních, a tedy působící progresivní svalovou slabostí, která vede ke zvýšené morbiditě a u některých typů nemoci k předčasnému úmrtí nejčastěji vlivem respiračního selhání. Přibližně v 95 % případů se jedná

o autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací v *SMN1* genu na krátkém raménku 5. chromozomu. Zbytek případů je geneticky i klinicky velmi variabilní. Popisujeme případ SMA, která se primárně a dominantně projevuje na dolních končetinách a je autosomálně dominantně dědičná (spinal muscular atrophy, lower extremity, dominant – SMALED). Nápadná a neobvyklá je svojí velmi pomalou

progresí a tedy výrazně lepší prognózou ve srovnání s klasickou formou SMA. Je podmíněná mutací genu pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu, genu *DYNH1C1*.

Kazuistika

V létě 2021 byla na dětské oddělení naší kliniky přijata 3letá dívka bez prenatalních či perinatálních rizik k došetření poruchy



MUDr. Pavlína Hemerková
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
pavlina.hemerkova@fnhk.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):65-69

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2022

stereotypu chůze s rozvojem přibližně od 20 měsíců věku. Jednalo se o dívku ze třetí fyziologické gravidity narozenou ve 37. týdnu těhotenství císařským řezem (pro polohu koncem pánevním). Porod i bezprostřední poporodní adaptace byly nekomplikované. Porodní hmotnost a délka byly v normě. Vývoj dítěte v novorozeneckém a kojeneckém období se zprvu zdál zcela fyziologický, ale nástup samostatné bipedální lokomoce až ve 20. měsíci věku již značil mírné opoždění ve vývoji hrubé motoriky. Navíc si rodiče všimli, že se děvče při chůzi zvláště kolíbe a že v pohybových dovednostech zaostává za svými vrstevníky. Když byly dítěti tři roky, rodiče se rozhodli navštívit dětského neurologa, který dceru odeslal k diagnostické hospitalizaci na naši kliniku.

Objektivní neurologický nález

Objektivně byla holčička čilá, v pěkném sociálním kontaktu, bystrá, s bohatou slov-

ní zásobou. Stoj byl stabilní s rekurvačním zámekem v kolenních kloubech. Nápadné bylo abdomen prominens s hyperlordózou distální hrudní a bederní páteře. Lopatky neodstávaly. Horní končetiny byly normální konfigurace, schopné hybnosti v plném rozsahu. Byl patrný abnormální chůzový stereotyp myopatického charakteru s nápadnou hypotrofií svalů stehenních i lýtkových. Neběhala, byla schopna pouze popoběhnout, neskákala, dobře chodila po špičkách, chůzi po patách nepředvedla. Z podložky se zvedala za opory horních končetin myopatickým šplhem. Kontraktury nebyly přítomny. Šlachookosticové reflexy byly na horních i dolních končetinách výbavné.

Diagnostický proces

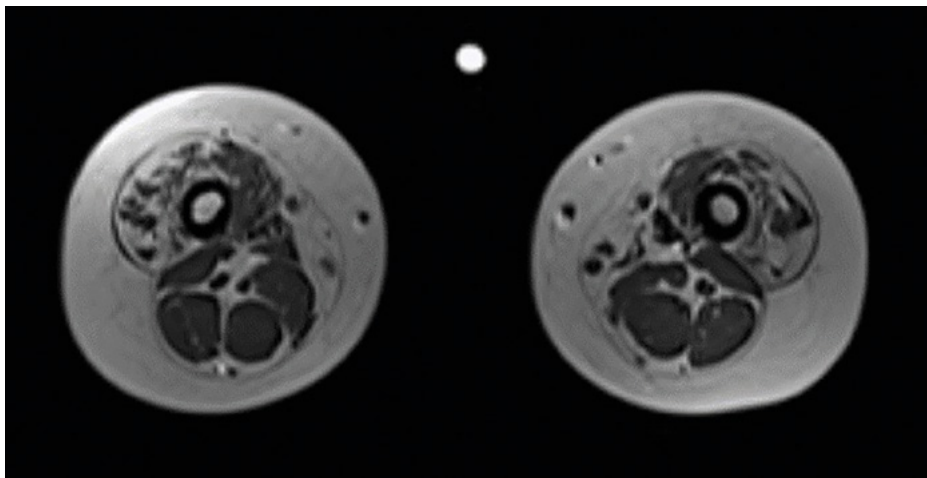
Vstupní laboratorní odběry včetně hladiny kreatinkinázy a myoglobinu byly v normě. Při elektromyografickém (EMG) vyšetření byly kondukční studie senzitivních i motorických

nervů na dolních končetinách v normě, jehlová EMG byla nevýtěžná. MR mozku a míchy byla zcela normálním nálezem. MR svalů stehenních a bérů prokázalo významnou chronickou atrofii (tukovou degeneraci) symetricky postižující ventrální skupiny svalů obou stehenních, bez edematózních změn (Obr. 1). Genetickým vyšetřením byla vyloučena delece exonu 7 a 8 v genu *SMN1* podmiňující klasickou 5q SMA.

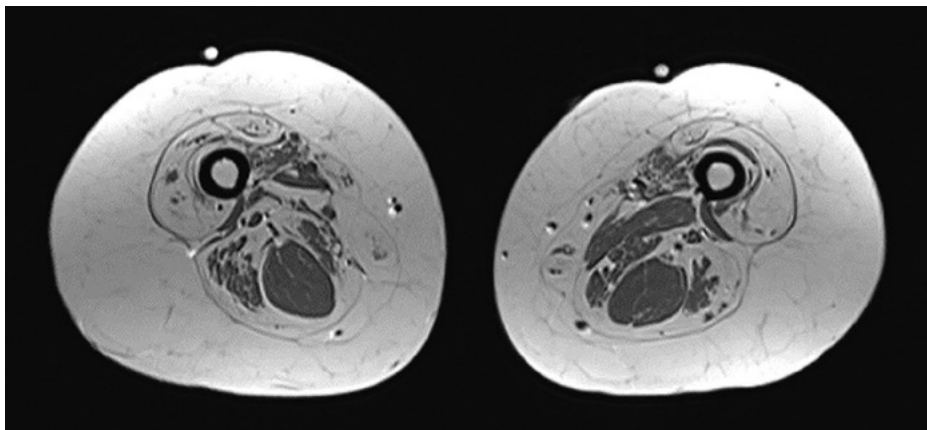
Důležitá role rodinné anamnézy

Zásadní ale byla rodinná anamnéza holčičky. Obdobný chůzový stereotyp byl na první pohled patrný i u její maminky. Žena, narozená v roce 1983, byla na spádové neurologii sledovaná od dětství s diagnózou spinální muskulární atrofie III. typu v. s. Uváděla, že i ona se začala při chůzi kolébat záhy potom, co se naučila chodit, tedy kolem 18. měsíce věku. Nikdy se nenaučila pořádně běhat, skákat, postupně začala chodit po špičkách. V 18 letech podstoupila operaci zkrácených Achillových šlach a od té doby se nepostavila na paty. Ušla maximálně jeden kilometr bez zastavení. S horními končetinami žádné potíže nereférovala. Její matka (tedy babička námi vyšetřované dívky) měla rovněž obdobné potíže s chůzí. Byla v minulosti vyšetřovaná pro myopatický syndrom a pedes equinovares a její diagnóza zněla pravděpodobná hereditární spastická paraparéza. Objektivně byla u matky dívky přítomna chabá paraparéza dolních končetin s kořenovým maximem, hypotrofie svalů stehenních a lýtek, šlachookosticová areflexie na horních i dolních končetinách, myopatický chůzový vzorec. Ze dřepu se zvedala s oporou horních končetin. Laboratorní odběry včetně hladiny kreatinkinázy a myoglobinu byly v normě. Byla doplněna EMG, kondukční studie motorických i senzitivních nervů na dolních končetinách vykazovaly normální nálezy. Při hodnocení souboru akčních potenciálů motorických jednotek (MUP), tedy v multi-MUP analýze, byla amplituda MUP ve všech vyšetřovaných svaích střední až vyšší, byly povšechně přítomny polyfázie a kontrakční křivky byly simplifikované, což by tedy svědčilo spíše pro neurogenní charakter léze. Předčasný nábor MUPs zachycen v žádném svalu nebyl. Trvání MUPs bylo při vyšetření musculus vastus lateralis vpravo a musculus vastus medialis vlevo

Obr. 1. Magnetická rezonance svalů stehenních dívky *2018 v T1 vážené sekvenci; zobrazení magnetickou rezonancí v T1 vážené sekvenci ukazuje pokročilou a stranově symetrickou tukovou degeneraci v předních svalových skupinách obou stehenních



Obr. 2. Magnetická rezonance svalů stehenních matky probandky *1983 v T1 vážené sekvenci; zobrazení magnetickou rezonancí v T1 vážené sekvenci ukazuje značně pokročilou tukovou degeneraci předních a části zadních svalových skupin obou stehenních



INZERCE

v normě, avšak při vyšetření musculus tibialis anterior vlevo bylo trvání MUP zkrácené na 65 % normy (věková norma dle Buchthala činí pro tento sval 13,5 milisekund (ms) a hodnota u nemocné byla 8,8 ms) (Ludin, 1981). Nález zkráceného trvání MUP v tomto svalu tedy podporoval suspikci spíše na myogenní lézi. Klidová spontánní aktivita ve vyšetřovaných svaích zachycena nebyla. Nález tedy spolehlivě nesvědčil pro neurogenní, ale ani pro myogenní lézi a EMG zde nebyla pro správnou diagnostiku klíčová.

MR stehenních svalů zobrazila rozsáhlou symetrickou značně pokročilou tukovou degeneraci, kdy nejvíce byly postiženy ventrální svalové skupiny (obdobně jako u dcerky). Byl prokázán jen incipientní edém reziduálních snopců m. vastus intermedius vlevo (Obr. 2).

Výsledek genetického vyšetření

U dívky i její maminky byla následně genetickým vyšetřením detekována mutace v genu *DYNH1C1* v heterozygotní formě (varianta c.1741 A > T). Jedná se o gen pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu.

Dyneiny

Dynein je motorický protein nacházející se ve většině eukaryotických buněk. Je to velký bílkovinný komplex skládající se ze dvou těžkých řetězců, na které jsou napojeny řetězce intermediární a lehké. Je to bílkovina schopná pohybu podél mikrotubulů (tvořící součást cytoskeletu) a tedy zajišťující transport některých látek či organel uvnitř buňky – účastní se tedy axonového transportu. Axonální transport je buněčný proces, prostřednictvím kterého jsou například mitochondrie, lipidy, proteiny transportovány z buněčného těla neuronu cytoplazmou jeho axonu směrem k synapsi (transport anterográdní), nebo ve směru opačném (transport retrográdní). Motoneurony jsou velké polarizované buňky s někdy i velmi dlouhými axony (až jeden metr) a u těch nemusí být dostatečná prostá difuze produktů z jádra a organel do konce jejich axonů a jiných látek zpět. Dyneiny jsou zodpovědné právě za transport retrográdní. Tím jsou transportovány látky určené k degradaci v lysosomech, ale také signální molekuly (například trofické signály při axonálním poškození). Retrográdní transport využívají například i neurotrofiny, růstové

faktory syntetizované v neuronech. Nezbytné pro správnou funkci nervové soustavy jsou v prenatalním i v postnatalním období.

Poruchy axonového transportu vedou k rozvoji neurodegenerace a data ze zvířecích modelů ukazují, že k tomu dochází právě pomocí inhibice funkce neurotrofinů (Huang et Reichardt, 2001); Chevalier-Larsen et Holzbaur, 2006).

Defekty axonového transportu jsou spojeny například i s amyotrofickou laterální sklerózou (Guo et al., 2020).

Klinické projevy mutací v genu *DYNH1C1*

Mutace v genu *DYNH1C1* nepodmiňuje pouze SMALED, ale fenotypový projev může být velmi heterogenní. Postižen může být periferní a/nebo centrální nervový systém. Bílkovina totiž obsahuje několik různých domén, tedy strukturních částí, které jsou schopny zaujmout určitý tvar nezávisle na zbytku proteinu a mají konkrétní funkci či vazebnou schopnost. Různé mutace postihující různé části proteinu pak vedou k odlišným klinickým projevům.

Dosud bylo v literatuře publikováno přibližně 200 případů nemocných ve 143 rodinách (Amabile et al., 2020). Autoři Amabile et al. v roce 2020 navrhli dělit spektrum chorob podmíněných mutací genu *DYNH1C1* takto: neuromuskulární nemoci podmíněné mutací *DYNH1C1*, poruchy CNS spojené s mutací *DYNH1C1* a jednotky kombinující oba typy postižení (Tab. 1). Autoři ve skupině publikovaných případů vypozaovali i další typické znaky, které onemocnění provází. Nejčastější znak je abnormita chodidla, kterou najdeme přibližně u 25 % nemocných. Bývá přítomna právě u nemocných se SMALED. Mezi další uváděné znaky patří mikrocefalie, deformity páteře, artrogrypóza, vrozené dislokace/dysplazie kyčle, perinatální fraktury a dále šlachookosticová hyporeflexie/areflexie, epileptické záchva-

ty, kongenitální katarakta a poruchy motility střeva.

Neuromuskulární nemoci podmíněné mutací genu *DYNH1C1*

Obecně se udává, že přibližně polovina případů se manifestuje čistě periferním postižením predominantně dolních končetin, které probíhá pod obrazem SMALED či Charcot-Marie Tooth 20 (CMT20) (Tsurusaki et al., 2012). Pro obě onemocnění je typické opoždění dosažení milníků motorického vývoje, svalová slabost a šlachookosticová areflexie. U většiny nemocných se přidá ortopedická problematika, jako jsou deformity chodidla a hyperlordóza bederní páteře (Punetha et al., 2014). U našich pacientek byla z těchto přidružených znaků typických pro SMALED přítomna hyperlordóza bederní páteře jak u maminky, tak u holčičky, a dále šlachookosticová areflexie u maminky.

SMALED začíná v raném dětství a projevuje se svalovou slabostí na dolních končetinách s akcentem proximálně a s dominantním postižením musculus quadriceps femoris. Senzitivní systém postižen není. I přes brzký začátek onemocnění během života neprogreduje nebo je progres jen velice pozvolná (Harms et al., 2012). Nemocní obvykle mají potíže s chůzí do schodů a s během. Svalová slabost a atrofie se sice dominantně projevují v m. quadriceps femoris, ale mírně mohou být postiženy i ostatní svaly dolních končetin. Postižení horních končetin obvykle popisováno není, ačkoli u jednoho nemocného byly ve věku 49 let EMG vyšetřením prokázány denervace na horních končetinách, které ale byly klinicky němé (Harms et al., 2010). Onemocnění neomezuje délku života a výrazně ani jeho kvalitu. Proč se onemocnění projevuje výhradně na dolních končetinách, zůstává nejasné, ale nejspíše má souvislost s délkou axonu, kdy u neuronů s delšími axony vedoucími k dolním končetinám se porucha

Tab. 1. Spektrum chorob podmíněných mutací genu *DYNH1C1*

1. Neuromuskulární onemocnění podmíněná mutací <i>DYNH1C1</i> : ■ SMALED, CMT20
2. Postižení centrální nervové soustavy podmíněné mutací <i>DYNH1C1</i> : ■ pachygyrie, polymikrogyrie, anomálie komorového systému, hypoplazie mozečku či corpus callosum ■ různý stupeň vývojové poruchy intelektu, učení, řeči; epilepsie
3. Kombinace periferního a centrálního postižení podmíněná mutací <i>DYNH1C1</i>

retrográdního transportu nápadněji projeví. Kromě mutace v *DYNH1C1* může být SMALED podmíněna i mutací v genu *BICD2*, což je gen pro bicaudální D cargo adaptér 2, který je stejně jako dynein důležitý při axonálním transportu. Proto se někdy SMALED dělí na typ SMALED1 (s mutací *DYNH1C1*) a SMALED2 (s mutací *BICD2*) (Picher-Martel et al., 2020).

Neurovývojové poruchy podmíněné mutací genu *DYNH1C1*

Druhou skupinu nemocných s mutací *DYNH1C1* tvoří nemocní s neurovývojovými poruchami. Dyneiny totiž nezabezpečují pouze retrográdní transport axonem, ale zajišťují i pohyb organel uvnitř buňky, účastní se mitózy a jsou tedy nezbytné při neuronální proliferaci, buněčné diferenciaci a migraci. U nemocných jsou popisovány malformace centrální nervové soustavy, pachygyrie a polymikrogyrie, které se často kombinují s anomáliemi komorového systému, hypoplazií mozečku či corpus callosum (Willemssen et al., 2012; Scoto et al., 2015). Tito nemocní pak mají různý

stupeň vývojové poruchy intelektu, učení či řeči a mohou trpět i epilepsií (Matsumoto et al., 2015). Centrální nervový systém postižen ani u jedné z našich pacientek není.

Závěrem

Klinický náález u obou pacientek, kde dominovala porucha stereotypu chůze, která imponovala jako myopatická, a výskyt potíží ve třech generacích nás vedly k suspekci na hereditární svalové onemocnění. Avšak výsledky paraklinických vyšetření během diagnostického procesu nebyly pro toto zcela přesvědčivé. MR svalů prokázala nespecifickou tukovou degeneraci, která může být následkem jak chronické myogenní, tak neurogenní léze. Stejně tak EMG nám s jistotou odlišit myogenní a neurogenní lézi v tomto případě nedovedla. Avšak klinický obraz přesvědčivě imponoval jako myopatický syndrom, a tak nás výsledek genetického vyšetření, které prokázalo, že se jedná o variantu SMA a tedy neurogenní postižení, překvapil.

Kazuistika je příkladem toho, že i když je k dispozici MR svalů a jehlová EMG, chronickou neurogenní a myogenní lézi se nedaří vždy

spolehlivě rozlišit. SMA je ve většině případů choroba s autosomálně recesivní dědičností a rychle progredující svalovou slabostí podmíněnou degenerací míšních motoneuronů. My popisujeme případ SMA s jiným fenotypem, podmíněným mutací genu *DYNH1C1*, tedy příklad non-5q SMA. Svalová slabost se projevuje výhradně na dolních končetinách, a to především proximálně – postihuje musculus quadriceps femoris. Horní končetiny, dýchací a polykací svaly postiženy nejsou. Jako u typické SMA, i toto onemocnění začíná v raném dětském věku, ale nezkracuje délku života ani významně nenarušuje jeho kvalitu. Toto ale nemusí platit u všech nemocných s mutací *DYNH1C1* a například někteří pacienti s centrálním typem postižení plnohodnotný život vést ani zdaleka nemohou. Znalost přesné diagnózy a předpoklad, že tento typ onemocnění bude progredovat pouze velice pomalu a málo, i přestože kauzální léčba neexistuje, mají pro rodinu, především maminku, která byla dosud sledována s dg. SMA III. typu vs., zásadní význam a vedly k velké psychické úlevě v rodině.

LITERATURA

1. Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, et al. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A*. 2020;182(9):2049-2057. doi: 10.1002/ajmg.a.61729.
2. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2512.
3. Guo W, Fumagalli L, Van Den Bosch L. Targeting Axonal Transport: A New Therapeutic Avenue for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Recent Advances and Therapeutic Challenges*, edited by Muralidhar Hegde, IntechOpen, 2020. 10.5772/intechopen.91963.
4. Harms MB, Allred P, Gardner R Jr, et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology*. 2010;75(6):539-546. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ec800c.
5. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2012;78(22):1714-20. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182556c05.
6. Huang EJ et Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
7. Chevalier-Larsen E et Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(11-12):1094-108. doi: 10.1016/j.bba-dis.2006.04.002.
8. Ludin HP. *Praktische Elektromyographie*. Stuttgart: Enke. 1981.
9. Matsumoto A, Kojima K, Miya F, et al. Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2021;43(8):857-862. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.005.
10. Picher-Martel V, Morin C, Brunet D, et al. SMALED2 with BICD2 gene mutations: Report of two cases and portrayal of a classical phenotype. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(8):669-673. doi: 10.1016/j.nmd.2020.05.009.
11. Punetha J, Monges S, Franchi ME, et al. Exome Sequencing Identifies DYNC1H1 Variant Associated With Vertebral Abnormality and Spinal Muscular Atrophy With Lower Extremity Predominance. *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):239-244. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.003.
12. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2015;84:668-79. doi: 10.1212/WNL.0000000000001269.
13. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, et al. A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics*. 2012;13(4):327-332. doi: 10.1007/s10048-012-0337-6.
14. Willemssen MH, Vissers LE, Willemssen MA, et al. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet*. 2012;49(3):179-183. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100542.