

SPINÁLNÍ SVALOVÉ ATROFIE V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Jana Haberlová¹, RNDr. Petra Hedvičáková²

¹Klinika dětské neurologie FN Motol, Praha

²Oddělení klinické genetiky FN Motol, Praha

Spinální svalové atrofie (SMA) jsou skupinou dědičných degenerativních chorob postihující přední rohy míšni. Patogeneze ani kauzální terapie SMA doposud není známa, nicméně diagnostika a klasifikace se v posledních letech stále upřesňuje, a to hlavně díky rozvoji molekulární genetiky. Pro dětský věk jsou typické převážně formy proximální SMA s autosomálně recesivním typem dědičnosti. Jde o onemocnění s velice závažnou prognózou, často zkracující i délku života pacienta. V 95 % proximálních forem SMA již byla prokázána kauzální mutace v SMN genu na chromozomu 5q.

Klíčová slova: klasifikace, proximální formy SMA, molekulárně genetická diagnostika, patogeneze, možnosti léčby.

Úvod

Spinální svalové atrofie (SMA) jsou klinicky heterogenní skupina onemocnění jejímž společným znakem je degenerace předních rohů míšních, často i motorických jader hlavových nervů, bez známek postižení periferního nervu či cerebrospinálních drah. Tomu odpovídá i klinický obraz onemocnění, kde dominuje výrazná svalová hypotonie s hypo- až areflexií končetin, svalová hypotrofie až atrofie s pozdějším vznikem deformit, fascikulace (hlavně jazyka). SMA je po Duchenově svalové dystrofii druhé nejčastější neuromuskulární onemocnění, je to též druhá nejčastější příčina úmrtnosti kojenců na autozomálně recesivní onemocnění (7, 10).

Klasifikace

SMA je součástí široké skupiny chorob motoneuronu tzv. hereditárních motorických neuropatií (HMN). V rámci společné HMN klasifikace dle Hardingové z roku 1993 je SMA dělena do kategorií podle lokalizace klinických obtíží, věku počátku obtíží, typu dědičnosti a progresi choroby (tabulka 1). Tato klasifikace nezahrnuje ALS, progresivní svalovou atrofii a progresivní bulbární paralýzu u dospělých.

V běžné praxi dětského neurologa se setkáváme převážně s klasickými proximálními formami. Jejich incidence se udává 1:20 000 živě narozených dětí (7). U těchto forem je zcela postačující již dříve užívané dělení do čtyř respektive v dětském věku do třech základních skupin dle věku počátku obtíží, motorického maxima pacienta (tabulka 2).

Klinické formy

SMA typ I (m. Werdnig-Hoffmann) - těžká klinická forma - zahrnuje 35 % všech případů SMA (3). Obtíže jsou často patrné již při narození, nebo se rozvíjejí do 6 měsí-

Tabulka 2. Klasifikace SMA dle věku počátku obtíží, motorického maxima a průměrného věku života

SMA typ I. Werdnig-Hoffmann	obtíže do 6. měsíce věku, neschopnost samostatného sedu
SMA typ II.	obtíže do 18. měsíce věku, neschopnost samostatné chůze
SMA typ III. Kugelberg-Welanderová	obtíže po 18. měsíci věku, schopen samostatné chůze
SMA typ IV.	obtíže po 30. roku věku, schopen samostatné chůze

Tabulka 1. Klasifikace dle Hardingové. Kritéria – lokalizace klinických obtíží, věk počátku obtíží, typ dědičnosti a progresie choroby (v závorce je uvedené dělení dle tabulky 2)

proximální	typ I. časná infantilní forma, AR dědičnost (SMA typ I) typ II. chronická dětská forma, AR (SMA typ II, III) typ III. počátek v dospělosti, AR (SMA typ IV) typ IV. juvenilní forma, AD (SMA typ III) typ V. počátek v dospělosti, AD (SMA typ IV)
distální	typ I. juvenilní forma, AD, Počátek mezi 2.–20. rokem typ II. počátek v dospělosti, AD, počátek mezi 20–40. rokem typ III. lehká juvenilní forma, AR, počátek mezi 2.–10. rokem typ IV. středně těžká juvenilní forma, AR, počátek mezi 4. měsícem a 20. rokem typ V. postižení max na horních končetinách, AD typ VI. těžká infantilní forma, AR typ VII. postižení kombinované s postižením hlasivek, AD
bulbospinální X vázaná (Kennedy syndrom) počátek obtíží mezi 20–40 rokem věku	
scapuloperoneální	typ I, AD typ II, AR (může být kombinována s kardiomyopatií či senzoryckou neuropatií)
facioskapulohumerální AD či sporadický výskyt	
okulopharyngeální AD	
bulbární	HMN typ I spojený s hluchotou HMN typ II

ců věku. Ve 35 % matky udávají snížené pohyby plodu (3). V klinickém obraze je těžká, rychle progredující svalová slabost s převážně proximální lokalizací, hypotonie s hypo- až areflexií. Časté jsou fascikulace jazyka. Děti nikdy nejsou schopny samostatného sedu. Výskyt bulbárního syndromu (vymizení dávivého reflexu) je nepříznivá prognostická známka, která průměrnou dobu života snižuje na 6 měsíců. 95 % dětí umírá do 18 měsíců věku (3). Příčinou úmrtí je zde respirační insuficience.

SMA typ II – středně těžká klinická forma – jedná se o nejčastější formu všech SMA, udává se až 45 % (3). Klinicky se periferní hypotonický syndrom objevuje do 18. měsíce věku. Obtíže mohou být patrné i před 6. měsícem věku, v těchto počátečních stadiích pak nejsme schopni určit klinickou formu SMA. Svalová slabost je ve většině případů symetrická, více vyjádřena na pletencích dolních končetin (DK). Často dochází k rozvoji svalových kontraktur, mohou být patrné i pseudohypertrofie lýtek. Děti nikdy nejsou schopny samostatného stoje či chůze. Obtíže pomalu progredují, délka života je zkrácena na 20–30 let (3). Příčinou úmrtí je opět respirační insuficience.

SMA typ III (Kugelberg-Welanderova choroba) – lehká klinická forma – 8 % všech SMA (3). Zatím z neznámých příčin je zde vyšší procento chlapců (4). Klinicky se první obtíže objevují v 95 % mezi 1. až 3. rokem. Věk počátku obtíží opět neumožňuje předpovědět průběh onemocnění. Prvním příznakem je porucha chůze jež je daná oslabením proximálního svalstva DK. Oslabení je symetrické s pomalou progresí, šíří se i na distální svalstvo DK, později i horních končetin (HK). V počátku choroby jsou patrné pseudohypertrofie lýtek. Později může být přítomna i dysfagie a dysartrie. Děti se většinou dožívají dospělosti.

Během posledních let se ze skupiny proximálních SMA začala vyčleňovat skupina tzv. *variant SMA* (tabulka 3). Pro tuto skupinu je zatím slučujícím znakem genetické vyšetření s nálezem negativní mutace SMN 1 genu (viz níže). U každé varianty bylo do dnešního dne popsáno jen několik desítek případů, jedná se vždy o kombinaci příznaků SMA s abnormalitami jiných orgánů – př. VVV mozku, artrogrypózou atd. (postižení dalšího orgánu je uvedeno v názvu varianty). U varianty SMA s respirační insuficiencí byl již identifikován gen na chromozomu 11q13-q21 (5).

Genetika

SMA v dětském věku je ve většině případů AR dědičnosti. AD dědičnost je popsána přibližně u 2% případů (na

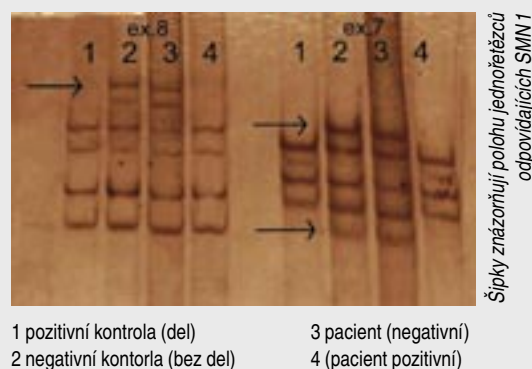
Obrázek 1. Třáctiměsíční kojeneček s diagnózou SMA 1. typu



Obrázek 2. Sedmiletý chlapec s diagnózou SMA 2. typu



Obrázek 3. Přímá molekulární diagnostika SMA metodou konformačního polymorfismu jednovláknových řetězců (SSCP – single strand conformation polymorphism)



Tabulka 3. Varianty skupiny SMA

SMA + cerebelární hypoplazie
SMA + pontocerebelární či cerebellothalamospinální degenerace
SMA + multifokální fraktury dlouhých kostí
SMA+ paréza diafragmy spojená s respirační insuficiencí
SMA + vrozená vada srdce
SMA + artrogryposis
SMA + agenese corpus callosum

rozdíl od dospělých kde až 30 %), zcela výjimečně jsou popsány i případy XR dědičnosti (6).

Milníkem v molekulárně genetické diagnostice proximálních SMA byl rok 1990, kdy bylo prokázáno, že proximální formy SMA mapují do oblasti 5q 11.2- q 13.3 (2). Později byla jako kauzální prokázána mutace v SMN genu (survival motor neuron gen) (8), který leží v této kritické oblasti ve dvou kopiích, telomerické SMN 1 a centromerické SMN 2.

SMN 1 gen je mutován v 95 % proximálních SMA, za zbylých 5 % je odpovědná mutace jiného genu. Geny SMN 1 a SMN 2 se liší pouze v pěti nukleotidech. Jedna ze změn, ležící v sedmém z devíti exonů, je zřejmě zásadní. Neprojevuje se při translaci, ale při sestřihu mRNA. V jejím důsledku je pouhých 10–30 % produktů genu SMN2 úplných.

Mutace SMN 1 genu vede k projevům SMA, nevypovídá však nic o fenotypu, ten je modulován počtem kopií SMN2 genu a expresí dalších genů oblasti (NAIP, Btf2-p44, C212/H4F).

Nejčastějším typem mutace je homozygotní delece exonu 7, nebo exonů 7 a 8 SMN 1 genu. U pacientů s SMA typ I je tato delece prokázána v 98,6 % případů, u typu II a III v 93 % (8). Procento pozitivních delecí je výrazně vyšší v dětském věku, než je tomu u dospělých.

Ve FN Motol je od roku 2000 dostupná přímá molekulárně genetická diagnostika SMA. Diagnostika je založena na detekci delecí SMN1 genu. Na základě výše zmíněných rozdílů v primární struktuře SMN1 a SMN2 genů je možné geny od sebe rozlišit metodou digesce – specifické restriktázy štěpí pouze DNA SMN2 genu, která obsahuje štěpná místa – delece SMN1 genu se projeví nepřítomností nenaštěpeného fragmentu nebo metodou konformačního polymorfismu jednovláknových řetězců (SSCP – single strand conformation polymorphism), kdy je možné v polyakrylamidu přímo detekovat, které řetězce chybějí.

Patogeneze

Patogeneze onemocnění je i přes identifikaci SMN genu nejasná. Stále existují základní otázky, jestli se jedná o primární poškození těla motoneuronu nebo o poškození axonu, které by druhotně vedlo k tomuto poškození. Na jedné straně například existuje in-vitro studie na nervosvalových kulturách, kde primární strukturální abnormalita svalů ovlivňuje degeneraci motoneuronu (1). Jako příklad opačné teorie je studie vycházející z patologických nálezů v předních rozích míšních. U SMA je zde snížení počtu motoneuronů, zbývající motoneurony jsou tzv. „balonovitě“ „rozšířené“ a vykazují určité atypické imunocytoche-

mické vlastnosti – akumulují atypicky fosforylovaná neurofilamenta. Z těchto zjištění pak vychází teorie primární metabolické poruchy mikrofilament vedoucí k degeneraci motoneuronů (9).

Diagnostika

Základem diagnostiky je objektivní nález, následují základní odběry, kde kromě SMA I může být lehce zvýšené CK (maximálně pěti násobek normy). Při EMG vyšetření je typický nález fibrilací a fascikulací, akční potenciály mají vysokou amplitudu a prodlouženou dobu trvání, jsou často polyfázické, interference je snižena. K potvrzení diagnostiky může vést genetické vyšetření delece 7,8 exonu SMN 1 genu. Při negativním genetickém vyšetření je nutno provést svalovou biopsii.

Diferenciálně diagnosticky připadají v úvahu metabolické vady (př. glykogenózy), kongenitální myopatie či svalové dystrofie, v širším okruhu i polymyositidy a polyneuropatie.

Terapie

Do dnešního dne neexistuje kauzální terapie. Zbývá terapie symptomatická, jejímž cílem je předejít kloubním kontrakturám, deformitám páteře a respiračním infektům, tzn. intenzivní rehabilitace včetně lázeňské péče, ortopedická péče – dlahy, ortézy a korzety, péče o respiraci – dechová rehabilitace a neinvazivní ventilace, zajištění pomůcek, jako jsou invalidní elektrické vozíky či jiné domácí pomůcky. Doporučuje se úprava stravy, tak aby se snížila rizika obezity. Chirurgická terapie zahrnuje stabilizaci páteře a eventuální gastrostomii. Zde je nutné zdůraznit včasnou indikaci k intervenci, hlavně u pacientů s prognosticky dlouhou dobou přežití. Péče o pacienty s diagnózou SMA je tedy mezioborová – neurolog, ortoped, pediatr, sociální a rehabilitační pracovník.

Součástí péče je i genetické poradenství s cílem prevence narození postiženého dítěte. Pro rodiče, kteří jsou prakticky jistými heterozygotními nosiči delece SMN genu je v České republice několik let dostupná přímá prenatální diagnostika

Závěr

SMA je v dětském věku svou prognózou velice závažné onemocnění. Znalost základních informací o průběhu a prognóze choroby může zmírnit a někdy i předejít klinickým obtížím pacienta. Důležitá je spolupráce s rodinou. Velký význam by tudíž měl vznik svépomocného sdružení rodin pacientů se SMA. Dle našich vědomostí do dnešní doby v České republice neexistuje.

Literatura

1. Braun, Croizat, Lagrange, Warter, Poindron. Constitutive muscular abnormalities in culture in SMA, *Lancet* 1995; 345: 694–695.
2. Brzustowicz LM, Lehner T, Catilla LH, Penchaszadeh GK, Wilhelmsen KC, Daniels R, Davies KE, Leppert M, Ziter F, Wood D, Dubowitz V, Zerres K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Ott J, Munsat TL, Gilliam TC. Genetic mapping of chronic Childhood onset SMA to chromosome 5q11.2-13.3, 1990; *Nature* 344, 540–541.
3. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology, 2001.
4. eMedicine Journal December 2001; 7, Number 12.
5. Furukawa T, Nakoo K, Sugita H, et al. Kugelberg Welander d. with particular references to sex – influenced manifestation, *Arch Neurol* 1986; 19: 156–162.

6. Grohmann, Schuelke, Diers, Rudnik-Schöneborn, Zerres, Hübner, Klinischer Phänotyp und Genlokalisation der spinalen Muskelatrophie mit respiratory distress Typ I, 2001
7. Kobayashi H, Baumbach L, Matise TC. A gene for severe lethal form of X-linked arthrogryposis (X-linked infantile spinal muscular atrophy) maps to human chromosome Xp11.3-q11.2, *HumMolGenet* 1995; 4 (7), 1213–1216.
8. Kraus J. Spinální svalové atrofie, *Čs. Neurol. Neurochir.* 1992; 55/88, 5/6.
9. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S. Identification and characterisation of a SMA – determining gene, *Cell* 1995; 13, 80: 155–165.
10. Muruyama, Bouldin, Suzuki. Immunocytochemical and ultrastructural studies of Werdnicker-Hoffmann d., *Acta Neuropathologica* 1991; 81: 408–411.