

Vyšetřovací proces

MR mozku a krční míchy byla bez vysvětlujícího nálezu. Onkoscreening (CT trupu, hladina prostatického specifického antigenu, onkoneurální protilátky) byl negativní. Likvorologické vyšetření taktéž negativní.

Byla provedena elektromyografie, při které kondukční studie prokázaly axonální senzitivní polyneuropatii a středně těžký syndrom karpálního tunelu vlevo. Při jehlové elektromyografii byly ve svalectech horních i dolních končetin (m. *interosseus dorsalis* primus vlevo, pravý m. *deltoideus*, levý m. *tibialis anterior* a pravý m. *quadriceps femoris*) nalezeny akutní denervační změny – fibrilace i pozitivní ostré vlny a také neurogenní změny chronické – výskyt polyfazií. Kontrakční křivky byly povšechně redukovány. Ve svalectech inervovaných hlavovými nervy (pravý m. *masseter* a levý m. *mastoideus*) byly nalezeny známky chronické neurogenní léze – četné polyfázie a mírná redukce kontrakční křivky.

Elektromyograficky i klinicky nemocný splnil kritéria pro dg. ALS. Stav jsme tedy uzavírali jako ALS nasedající na chronické hereditární neurodegenerativní onemocnění, nejspíše HSP. Genetickým vyšetřením u pacienta byla následně potvrzena mutace *c.316G>A* (p.Gly106Arg) v genu *NIPA1* v heterozygotním stavu podmiňující HSP 6.

Diskuze

ALS a HSP představují dvě rozdílné neurodegenerativní jednotky, lišící se spektrem postižení motorických neuronů. ALS je charakterizována kombinovanou degenerací horních motorických neuronů (centrálních) a dolních motorických neuronů (periferních), což vede k rozmanitým příznakům, zahrnujícím spasticitu, pozitivitu pyramidových iritačních jevů, svalovou slabost, fascikulace, svalové hypotrofie či atrofie, zvýšení či snížení šlachosti-

cových reflexů. Naproti tomu HSP je omezená na progresivní dysfunkci horních motorických neuronů, což se klinicky projevuje spasticitou a slabostí dolních končetin se zvýšenými šlachookosticovými reflexy a pozitivními pyramidovými iritačními jevy.

Diagnostika ALS se neobejde bez elektromyografie, která verifikuje postižení dolního motoneuronu, odhalí známky akutních neurogenních změn, jako jsou fibrilace, fascikulace, pozitivní ostré vlny i chronických neurogenních změn. Magnetická rezonance vyloučí strukturální lézi CNS a míchy. Standardem je i vyšetření mozkomíšního moku a genetické testování.

Diagnostické metody u HSP zahrnují prodloužené nebo nevýbavné motorické evokované potenciály (MEP) při stimulaci dolních končetin, což odráží postižení centrálních motorických drah. Somatosenzorické evokované potenciály z dolních končetin (SEP) mohou mít sníženou amplitudu. Kondukční studie při elektromyografii jsou u nekomplikovaných forem HSP obvykle normální, ale u pokročilých stadií či komplikovaných forem může být přítomna axonální neuropatie. Zásadní je odebrání podrobné rodinné anamnézy a genetické testování (Uhrová Mészárosová et al., 2016).

NIPA1 gen je velmi čteně exprimován jak v neuronálních, tak epiteliálních buňkách. Přesná funkce *NIPA1* ale není zcela jasná. Zatím víme, že gen kóduje hořčičkový transportér, ale jakým způsobem by defekt právě této funkce mohl vést k degeneraci kortikospinální dráhy, jasné zatím není (Goytain et al., 2007).

Mutace *NIPA1* vede k akumulaci proteinů v endoplazmatickém retikulu (ER), která spouští jeho stres s následnou apoptózou buňky (Zhao et al., 2008). Toto se v endoplazmatickém retikulu děje prostřednictvím tzv. UPR (unfolded protein response), tj. molekulár-

ní dráhy, která odpovídá na stres ER dvojím způsobem – buď zajistí adaptaci buňky, nebo, pokud takový stres trvá dlouho, spouští apoptózu. Třetím možným patogenetickým mechanismem je inhibice signálních drah kostních morfogenetických proteinů (BMP). To je různorodá skupina proteinů mající funkci během vývoje nervové soustavy, reparačních procesů CNS, jako je reaktivní astroglóza, reparační myelinu či axonální regenerace (Hart et al., 2020). BMP proteiny jsou důležité pro správnou funkci axonů a inhibice jejich signálních drah může být jedním z patogenetických mechanismů axonální degenerace u HSP. Jako inhibitory BMP navíc fungují i další dva proteiny, jejichž mutace je s HSP spojená, a sice spartin a spastin (Tsang et al., 2009).

Prevalence AD HSP se udává mezi 0,5–5/100 000 (Ruano et al., 2014). HSP6 podminěná mutací genu *NIPA1* patří právě mezi tyto AD formy HSP. SPG6 je velice vzácný typ HSP, v evropské populaci tvoří pouze 1 % všech AD HSP (v Číně 3,6 % případů) (Klebe et al., 2016; Fu et al., 2022). SPG6 probíhá nejčastěji pod obrazem nekomplikované formy nemoci. Komplikovaných případů je 23 % a nejčastěji se ke spastické paraparéze přidává epilepsie a na druhém místě je to polyneuropatie.

Fenotypová konverze SPG6 do ALS – srovnání s publikovanými případy

Fenotypová konverze hereditární spastické paraparézy typu 6 (SPG6), způsobené mutací *c.316G>A* (p.Gly106Arg) v genu *NIPA1*, do ALS je vzácná. Dosud byly publikovány pouze dva články popisující dvě rodiny, u kterých byla konverze do ALS jednoznačně potvrzena (Martinez-Lage et al., 2012; Tanti et al., 2020).

Oba publikované případy i náš pacient sdílejí stejnou mutaci *c.316G>A* (p.Gly106Arg)

Tab. 1. Srovnání publikovaných případů SPG6 → ALS včetně našeho pacienta

Pacient	Mutace v <i>NIPA1</i>	Věk nástupu spasticity	Věk konverze do ALS	Rodinná anamnéza	Neurologické nálezy při konverzi do ALS
Martinez-Lage et al. (2012), Pacient 1	<i>c.316G>A</i> (p.Gly106Arg)	13 let	53 let	Otec s progresivními změnami osobnosti a řeči	Směšená biparéza horních končetin, zpomalení rychlých pohybů jazyka, kognitivní deficit
Tanti et al. (2020), Pacient 2	<i>c.316G>A</i> (p.Gly106Arg)	32 let	59 let	Rodinná anamnéza HSP, epilepsie a onemocnění motorického neuronu (HSP + ALS u dvou příbuzných)	Dysfonie, dysfagie, chabá paréza horní končetiny, fascikulace jazyka, živý masseterový reflex
Náš pacient	<i>c.316G>A</i> (p.Gly106Arg)	15 let	62 let	Otec, sestra a neteř se spastickou paraparézou	Těžká smíšená kvadruparéza, pseudobulbární syndrom, spastický pláč