

v genu *NIPA1*, což může naznačovat určitou genetickou predispozici k fenotypové progresi. Věk nástupu spasticity se pohyboval mezi 13–32 lety, zatímco věk fenotypové konverze do ALS byl mezi 53–62 lety. Klinické projevy při konverzi zahrnovaly progresivní svalovou slabost, bulbární postižení, kognitivní deficit a také rychlou progresi motorických příznaků.

Rodinná anamnéza se mezi pacienty lišila – zatímco u jednoho pacienta (Tanti et al., 2020) byla přítomna rodinná zátěž HSP, epilepsie i onemocnění motorických neuronů (konverze HSP do ALS či koincidence těchto jednotek se vyskytovala u dvou dalších příbuzných), u dalších dvou pacientů (Martinez-Lage et al., 2012) a také u našeho pacienta se v rodině vyskytovala pouze HSP bez známek ALS. Tyto údaje naznačují, že rodinná anamnéza HSP sama o sobě nemusí být prediktorem ALS-like konverze, a že další genetické nebo epigenetické faktory mohou hrát roli v progresi onemocnění.

Fenotypová variabilita u dědičných neurodegenerativních onemocnění je dobře dokumentována a ukazuje, že v některých případech může být klinický obraz i výsledkem **současné přítomnosti dvou genetických mutací**, což je sice vzácná možnost, na kterou je ale třeba myslet.

Například Zumrová et al. uvádějí případ pacienta s **mutací v genu *FRDA* (Friedreichova ataxie) a současnou premutací v genu *FMR1* (FXTAS)**, což vedlo k překrývajícím se neurologickým symptomům (Zumrová et al., 2005).

Zajímavá kazuistika pacienta s nálezem dvou vzácných genetických mutací byla publikována v Polsku v roce 2024. U nemocného s klinickými projevy svalové dystrofie byla identifikována homozygotní mutace v genu *CAPN3*, spojená s limb-girdle muskulární dystrofií typu 2A (LGMD2A), a současně expanze CCTG repetice v genu *CNBP*, charakteristická pro myotonickou dystrofii typu 2 (DM2). Tato kombinace vedla k atypickému fenotypu s překrývajícími se symptomy obou onemocnění (Radziwonik-Frączyk et al., 2024).

V kontextu HSP se ukazuje, že mutace v některých genech mohou predisponovat k progresi do ALS. Tento fenomén byl popsán například u *SPG11*, *KIF5A*, *UBQLN2* a *ERLIN2* (Fang et al., 2023).

Nelze vyloučit, že u našeho pacienta mohla fenotypová variabilita a následná konverze

do ALS být podmíněna nejen **mutací v *NIPA1*, ale i přítomností druhé dosud neidentifikované genetické mutace**.

Panel genů spojených s ALS u pacienta vyšetřen nebyl. Možnost koincidence s ALS byla v rámci diferenciální diagnostiky zvažována, avšak spíše ve smyslu sporadické než hereditární formy. Rozšíření genetického vyšetření i tímto směrem ale jistě stojí za zvážení. V budoucnu může podrobná genetická analýza přinést překvapivé nálezy stran možné koincidence patogenních variant různých genů a zlepšit tak naše pochopení vztahu mezi genotypem a fenotypem u konkrétních pacientů. I v situaci, když pacient nemá pozitivní rodinnou anamnézu a máme podezření na onemocnění z okruhu HSP, je nutné doplnit genetické vyšetření. Může se jednat o autosomálně recesivní onemocnění nebo můžou být obtíže pacienta způsobené i mutacemi de novo (Arkadir et al., 2014). Taktéž nesmíme zapomínat doplnit genetické vyšetření i tam, kde suspektní rodinná anamnéza přítomna není. I když u našeho pacienta hrála rodinná anamnéza velmi důležitou roli a navedla nás k diagnóze HSP, nesmíme zapomínat, že HSP může být způsobena i de novo mutacemi, tedy mutacemi, které nejsou přítomny v rodinné anamnéze pacienta (Arkadir et al., 2014).

Evoluce diagnostiky poruch horního motoneuronu: genetické testování jako klíčový nástroj v diferenciální diagnostice

Ve světle nových poznatků a pokroku v genetickém výzkumu se očekává, že klasifikace nemocí souvisejících s postižením horního motoneuronu, jako jsou primární laterální skleróza, ALS (především s dominujícím postižením horního motoneuronu) a HSP se bude v budoucnu stále více zakládat na genetickém testování.

Článek od autorů Fullama a Statlanda nabízí zajímavý pohled na prolínání těchto syndromů a naznačuje, že přesná genetická diagnostika bude klíčová pro správnou klasifikaci a diferenciaci těchto poruch. Jak ukazuje historický vývoj, například v případě spinocerebelárních ataxií, budou klinická kritéria postupně nahrazována genetickými důkazy, což přinese zásadní změny ve způsobu diagnostiky a případně i léčby těchto pacientů (Fullam et Statland, 2021).

Pokroky v genetickém testování snad mohou přispět i k lepšímu pochopení patofyziologických mechanismů těchto onemocnění a otevřít cestu k novým možnostem léčby. Genetické analýzy budou užitečné také v případech atypických klinických prezentací, u kterých mohou zásadně zlepšit diagnostiku a v budoucnu snad přispět k personalizovaným terapeutickým přístupům.

Závěr

Přesné patogenetické mechanismy, kterými jednotlivé typy mutací vedou k degeneraci kortikospinální dráhy, zatím nejsou známy a známá není ani přesná etiopatogeneze ALS, která je ve většině případů multifaktoriální. Zdá se, že genetické pozadí obou těchto onemocnění motorického neuronu se může do jisté míry prolínat. Mutace některých genů je totiž spojena jak s HSP, tak s ALS. Jedná se například o gen *KIF5A*, jehož mutace působí SPG10 či gen *SPG11* (kódující protein *Spatacin*) podmiňující SPG11, ale i juvenilní ALS. Mutace v genu *UBQLN2* jsou spjaté s ALS, ale byl popsán i fenotyp atypické spastické paraparézy (Tessyou et al., 2017).

Obdobná fenokonverze HSP do ALS již byla popsána i u dvou jiných typů HSP – u SPG5 (gen *CYP7B1*) a SPG18 (gen *ERLIN2*) (Theuriot et al., 2021; Kume et al., 2021; Amador et al., 2019).

V tomto sdělení popisujeme třetí rodinu a páteho nemocného s fenokonverzí SPG6 do ALS a upozorňujeme na vícero možných příčin tohoto jevu. *NIPA1* je jedním ze tří genů spojených s HSP, u kterých byla tato konverze popsána. Proč u HSP dochází k degeneraci centrálního motorického neuronu, zatímco periferní motorický neuron zůstává ušetřen, není jasné. Avšak je možné, že patogenetické mechanismy, byť nejspíše v menší míře, ovlivňují i motoneuron periferní a po mnoha letech trvání nemoci může docházet ke zvratu HSP v ALS. Tyto případy ilustrují jistou podobnost mezi spastickými paraplegiemi a ALS a možnost patofyziologického kontinua degenerace motorických neuronů. Také se může jednat o koincidenci vícero genetických mutací.

Přesná genetická diagnostika a pochopení patofyziologických procesů, které vedou ke vzniku rozličných onemocnění motoneuronů, může v budoucnosti otevřít cesty pro vývoj terapeutických řešení.