

HEREDITÁRNÍ SPASTICKÁ PARAPARÉZA

MUDr. Igor Nestrašil

Neurologická klinika UP a FN, Olomouc

Hereditární spastické paraparézy (HSP) jsou heterogenní skupinou dědičných neurodegenerativních onemocnění. Hlavním klinickým příznakem je progredující spasticita dolních končetin. Dědičnost je většinou autozomálně dominantní, avšak byly popsány i rodiny s hereditou autozomálně recesivní či vázanou na X chromozom. Existují formy nekomplikované či čisté, které se projevují pouze spinálním postižením nebo formy komplikované, které jsou asociovány s dalšími příznaky jako je např. ataxie, mentální retardace, demence, extrapyramidové poruchy, zrakové či sluchové poruchy, ichtyóza. HSP bývá též uváděna pod názvem familiární spastická paraparéza nebo Strümpell-(Erb)-Lorrainův syndrom.

Klíčová slova: hereditární spastická paraparéza, familiární spastická paraparéza, paraplegie, Strümpell-Lorrain.

Neurol. pro praxi, 2006; 1: 20–22

Epidemiologie

Prevalence HSP je přibližně 3 případy (1,3–9,6) na 100 000 obyvatel, přičemž komplikovaná forma je zastoupena asi v 10 % (1–2). Předpokládána doba přežití u pacientů s nekomplikovanou formou je nezměněna ve srovnání se zdravou populací. U komplikované HSP se k době přežití nelze všeobecně vyjádřit z důvodu různé individuální symptomatologie. Nekomplikovaná forma se může projevit v jakémkoliv věku od dětství do 8. dekády, nejčastěji však ve druhé až čtvrté dekádě života (2, 4). Interfamiliární rozdíly začátku onemocnění jsou jedním z ukazatelů jak klinické, tak genetické heterogenity. Komplikovaná a nekomplikovaná forma HSP se většinou nevyskytují zároveň v jedné rodině.

Klinická klasifikace

Dle Hardingové se HSP dělí na nekomplikovanou (též nazývanou jako čistou) a komplikovanou. U nekomplikovaných forem je neurologický deficit limitován na progredující spasticitu dolních končetin, hypertonický neurogenní močový měchýř a občas i mírné postižení vibračního citu na dolních končetinách. Komplikované formy jsou kromě progresivní spastické paraparézy asociovány s dalšími neurologickými abnormalitami, které nelze přisoudit jinému onemocnění (3).

Nekomplikovaná (čistá) hereditární spastická paraparéza

Nejběžnější manifestací je porucha chůze, které si všimne sám pacient či jeho příbuzní. Časté bývají pocity ztuhlosti dolních končetin, v noci se mohou objevit crampi zejména lýtkových svalů. Ke zhoršení spasticity dolních končetin a tím i chůze někdy dochází v průběhu zimních měsíců vlivem chladného počasí. Toto sezónní zhoršení nesmí být považováno za exacerbaci a remisi onemocnění, neboť takový průběh HSP nemá. Až v 50 % se vyskytují poruchy močení a to zejména při déletrvajícímu průběhu nemoci. Jedná se o imperativní

mikce ze spastického močového měchýře (pocit nucení k močení při nenaplněném močovém měchýři s častou frekvencí močení až inkontinencí). Inkontinence stolice není obvyklá. Sexuální dysfunkce byla popsána pouze u jedné rodiny. Jednalo se o muže s erektilní dysfunkcí bez postižení ejakulace po více než 10letém trvání nemoci. Při klinickém vyšetření je typická spasticita s hyperreflexií a pozitivitou iritačních pyramidových jevů na dolních končetinách. Spasticita postihuje nejvíce hamstringy, kvadricepty a flexorové skupiny svalů na bérce. To zapříčiňuje klasickou poruchu chůze s cirkumdukci a chůzi po špičkách. Svalové hypotrofie nebývají obvyklé. Pokud se vyskytnou, tak je to nejméně po 10letém trvání nemoci a postiženy jsou drobné svaly nohy a tibialis anterior. V případě, že svalové hypotrofie nalézáme již v počátku onemocnění, je diagnóza HSP nepravděpodobná. Pes cavus je přítomen nekonstantně. Postižení horních končetin také není typické s výjimkou lehké hyperreflexie, kterou lze nalézt již od počátku nemoci. Ojedinelé je pozorována lehká dysmetrie na horních končetinách, jinak cerebelární příznaky nejsou vyjádřeny. Poruchy citu jsou udávány u 10–65 % nemocných zvláště při delším trvání onemocnění. Klinickým projevem je snížené vibrační cití nebo porucha polohocitu na dolních končetinách. To bude zřejmě i příčinou toho, že nebývá přítomen klonus nohy jinak typický pro spasticitu. Subklinický kognitivní deficit a demence s pozdním začátkem byly popsány u některých rodin s HSP (lokus 2p22, SPG 4) (9). Není však jisté, zda se nejedná o projev jiného, současně probíhajícího, onemocnění jako Alzheimerova či jiná demence.

Důležitým diagnostickým ukazatelem je negativní nález při vyšetření mozkových nervů a žádné postižení kortikobulbárního traktu. Postižení autonomního systému nebylo prokázáno (6, 4).

Prognóza a tíže postižení je různá jak mezi jednotlivými rodinami, tak i v rámci jedné rodiny. Hardingová rozděluje čisté HSP na typ I s poma-

lou progresí (začátek symptomů před 35. rokem života, výraznější spasticita než slabost dolních končetin). Tito nemocní jsou schopni samostatné chůze i ve vyšším věku. Typ II je charakterizován rychlejší progresí (začátek symptomů po 35. roce života, jasně vyjádřená slabost dolních končetin se spasticitou, lehké postižení senze na dolních končetinách, poruchy mikce). Rychleji progredující postižení vede až ke ztrátě samostatné chůze a upoutání na invalidní vozík a to přibližně v 6.–7. dekádě života (4). Klinické příznaky nekomplikované HSP jsou shrnuty v tabulce.

Tabulka. Klinické příznaky svědčící a zpochybňující diagnózu nekomplikované hereditární spastické paraparézy

	klinické příznaky
povinné	rodinná anamnéza
	progresivní porucha chůze
	spasticita dolních končetin
	hyperreflexie na dolních končetinách
	pozitivita iritačních pyramidových jevů na dolních končetinách
obvyklé	paraparéza dolních končetin
	sfinkterové poruchy
	lehké postižení zadních míšních provazců
	pes cavus
	hyperreflexie na horních končetinách
neobvyklé	lehká dysmetrie
	paréza horních končetin
zpochybňující	distální amyotrofie
	výraznější paréza než spasticita
	dominující ataxie
	dominující amyotrofie
	převažující postižení horních končetin
	periferní neuropatie
	asymetrie
	retinální pigmentace
	extrapyramidové příznaky

Komplikovaná hereditární spastická paraparéza

V případě komplikované HSP je spastická paraparéza pouze jedním z příznaků variabilního fenotypu. Je asociována s různými neurologickými i jinými postiženími, jako jsou atrofie optiku, retinopatie, katarakta, hluchota, extrapyramidové poruchy, ataxie, dysartrie, amyotrofie, periferní neuropatie, mentální retardace, demence, epilepsie, ichtyóza. Některé typy komplikované HSP jsou extrémně vzácné a byly popsány pouze u jediné rodiny.

Epilepsie asociovaná s HSP se může projevovat různými typy záchvatů a to i v téže rodině. Asociované epileptické záchvaty mohou být parciální jednoduché i komplexní anebo generalizované záchvaty atonické, myoklonické, tonicko-klonické či absence. Variabilita existuje také v nástupu epilepsie. Ta může předcházet nebo vznikat až po rozvoji poruch chůze. Postižení senzitivního systému může být v rozsahu od asymptomatického subklinického postižení až po symptomatické s těžkou senzitivní axonální polyneuropatií a chronickými nebolestivými kožními vředy a osteoartropatiemi. Demence asociovaná s HSP se projevuje poruchou recentní paměti, pozornosti, snížením vnímavosti a postižením vizuomotorické koordinace. Výraznější porucha funkcí kortikálních jako dyslázie, dyskalkulie nebo agnózie se nevyskytuje. Lze tedy předpokládat, že pro HSP je charakteristická demence subkortikálního typu (6, 8).

Diagnostika

HSP by měla být považována za diagnózu per exclusionem. U pacientů se spastickou paraparézou je nutné obzvláště vyloučit léčitelná onemocnění jako nedostatek vitamínu B12 nebo vitamínu E, abetalipoproteinémii, dopa-responzivní dystonii nebo strukturální postižení míchy, dále onemocnění lišící se prognózou a průběhem, jako je roztroušená skleróza, leukodystrofie, amyotroická laterální skleróza, primární laterální skleróza, spinocerebelární ataxie (SCA 3), neurosyfyilis, HIV.

EMG a kondukční studie

Tyto metody slouží k vyloučení jiných nemocí a to zejména z okruhu onemocnění postihující motoneuron. Většinou nacházíme normální nálezy u nekomplikované HSP, výjimečně lze nalézt subklinickou senzitivní polyneuropatii. V některých rodinách s komplikovanou HSP je popisována asociace právě se senzitivní axonální polyneuropatií viz výše (8).

Somatosenzorické (SEP) a motorické (MEP) evokované potenciály

SEP snímané při stimulaci dolních končetin mohou prokazovat zpomalení vedení zadními provazci nebo nízkou amplitudu až absenci snímaných potenciálů. Abnormní SEP z dolních končetin u HSP může být pomocným vodítkem k odlišení primární laterální sklerózy a amyotroické laterální sklerózy. Při MEP vyšetření jsou prodloužené centrální kondukční časy případně až nevybavnost odpovědi při kortikální stimulaci k dolním končetinám. Tyto nálezy potvrzují postižení kortikospinálního traktu. SEP i MEP z horních končetin jsou vždy normální.

Magnetická rezonance (MR)

Provedení MR je důležité k vyloučení jiných diagnóz jako je např. roztroušená skleróza, leukodystrofie a jiné strukturální abnormality postihující mozek či míchu. MR míchy je většinou normální nebo může zobrazit atrofii hrudní a krční míchy. MR mozku je normální, sporadicky bývá popisována lehká atrofie postihující zejména corpus callosum. Pro určité typy komplikované HSP (lokus 15q13-q15, SPG11) je tzv. tenké corpus callosum charakteristické.

Vyšetření mozkomíšního moku

Likvorová analýza má význam pouze z hlediska diferenciálně-diagnostického, neboť u pacientů s HSP nacházíme obvykle normální likvorologický nálezy. Vyjimkou jsou některé případy komplikované HSP, u nichž byly zjištěny vyšší koncentrace bílkoviny v likvoru.

Neuropatologie

Hlavním znakem nekomplikované HSP je axonální degenerace, která je nejvýraznější v terminálních částech kortikospinálního traktu (maximálně v hrudní oblasti) a zadních provazců (maximálně v cervikomedulární oblasti, zejména fasciculus gracilis). Demyelinizace a glióza mohou doprovázet ztrátu axonů. Asi v 50% případů je pozorováno postižení spinocerebelárních traktů. Zadní míšní kořeny, spinální ganglia, alfa-motoneurony v předních rozích míšních a periferní nervy zůstávají obvykle nepostiženy u nekomplikované HSP (5).

Genetika

Klinická heterogenita HSP je částečně odrazem heterogenity genetické. Stejný klinický obraz může být způsoben různými genovými poruchami, jakož i určitý genotyp se může projevit různými fenotypy. Dědičnost může být autozomálně dominantní (AD), autozomálně recesivní (AR) nebo vázaná na X chromozom (gonozomálně recesivní XR). Lokusy genů spojených s HSP jsou označeny jako „spastic paraplegia“ (SPG) lokusy od 1 do 21 v pořadí, v jakém byly lokalizovány a popsány. Autozomálně dominantní typ dědičnosti je nejčastější. Doposud je identifikováno 8 genů pro nekomplikovanou a 2 pro komplikovanou formu. Nejčastěji zastoupena je forma SPG4 – spastin gen, který obsahuje 17 exonů na chromozomu 2p22-p21 (*OMIM database accession number: 604277*). Reprezentuje přibližně 45% případů rodin s AD nekomplikovanou HSP. Začátek onemocnění je pozdější (2.–5. dekáda života). Asi v 10% nekomplikovaných AD HSP se vyskytuje mutace v genu pro SPG3A – atlastin gen, obsahuje 13 exonů na chromozomu 14q11-q21 (*OMIM database accession number: 606439*). Začátek onemocnění je typicky časnější (1.–2. dekáda života). Pro AR HSP je identifikováno 8 genů (3 pro nekomplikovanou a 5 pro komplikovanou formu). Nejčastější je vazba na chromozom 15q reprezentující asi 50% případů. Pro HSP s X vázanou dědičností (komplikovaná forma) byly objeveny 3 geny (1, 2, 6, 7).

Genetické poradenství

Pravděpodobnost přenesení vloh pro HSP je dána způsobem dědičnosti. Pro autozomálně dominantní HSP je genetická penetrance (frekvence, s jakou se u subjektu mající HSP genovou mutaci projeví symptomy nemoci) vysoká, ale nekompletní. Poměrně značně závisí na věku pacienta. V případě genové mutace na lokusu 2p (SPG4) se odhaduje, že u 85 % subjektů se projeví symptomy onemocnění do 45 let věku. Fenomén anticipace (nižší věk nástupu nemoci v dalších generacích) se může u některých rodin projevit, ale není tak běžný jako např. u onemocnění s expanzí CAG tripletů. Opatrnosti je třeba v genetickém poradenství u rodin, kde se onemocnění fenotypově projevilo pouze u sourozenců. Mohlo by se jednat o autozomálně recesivní způsob hereditu, pro který je pravděpodobná velmi nízká možnost přenosu onemocnění na další generace v nekonsanguinních partnerstvích.

V naší republice je možné provést genetickou analýzu pro autozomálně dominantní HSP s mutací na lokusech SPG4 a SPG3A (klinický i genetický profil viz výše). K provedení této analýzy je možné kontaktovat MUDr. Pavla Seemana, Ph.D. v Klinice u Sv. Klimenta Gennet Praha (www.gennet.cz). Vzhledem k tomu, že vyšetření je ekonomicky nákladné, mělo by se používat k potvrzení diagnózy u velmi suspektních případů zvláště s pozitivní

rodinnou anamnézou a po vyloučení jiných příčin spastické paraparézy (viz tabulka). Pomocí DNA vyšetření dvou nejčastějších forem není možné HSP vyloučit.

Terapie

Zatím neexistuje léčba, která by mohla odvrátit či zamezit progredující axonální degeneraci u HSP. K dispozici je pouze symptomatická terapie umožňující léčit spasticitu nebo poruchy močení. K léčbě spasticity lze použít baklofen (nyní v naší republice pouze v perorální podobě, dříve i parenterální forma pod firemním názvem Lioresal využívaná k intratekálnímu podání), dantrolen, tizanidine nebo botulotoxin typu A. Při kontrole spasticity je nutno

brát v úvahu, že její výrazná redukce může způsobit funkční zhoršení chůze. Nenahraditelná je pravidelná fyzioterapie vedoucí ke zlepšení rozsahu pohybu a zachování svalové síly dolních končetin. K ovlivnění imperativní mikce s urgencemi lze užít léky s anticholinergním působením např. oxybutinin nebo propiverin. Metodou volby je frakcionovaná aplikace botulotoxinu typu A do detruzoru močového měchýře.

MUDr. Igor Nestršil
Neurologická klinika UP a FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
 e-mail: igor.nestrasil@fnol.cz

Literatura

1. Fink JK. The hereditary spastic paraplegias: nine genes and counting. *Arch Neurol* 2003; 60: 1045-1049.
2. Fink JK, Heiman-Patterson T, Bird T. Hereditary spastic paraplegia: advances in genetic research. Hereditary Spastic Paraplegia Working Group. *Neurology* 1996 Jun; 46(6): 1507-1514.
3. Harding AE. Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151-1155.
4. Harding AE. Hereditary pure spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 871-883.
5. Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol* 1993; 13: 333-336.
6. McDermott CJ, White K, Bushby K, Shaw PJ. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 150-160.
7. Neuromuscular disorders: gene location. *Neuromuscular Disorders* 2004 Jan; 14(1): 85-106.
8. Schady W, Smith CML. Sensory neuropathy in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 693-698.
9. Webb S, Coleman D, Byrne P, et al. Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p. *Brain* 1998; 121: 601-609.