

SPINÁLNÍ SVALOVÉ ATROFIE V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Josef Kraus¹, CSc., RNDr. Petra Hedvičáková²

¹Klinika dětské neurologie, UK 2. LF a FNM Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky, UK 2. LF a FNM Praha

Spinální svalové atrofie (SMA) jsou způsobené degenerací alfa-motoneuronů v předních rožích míšních. Typy I až III se liší mírou postižení. Nejtěžší u typu I (m. Werdnig-Hoffmann) zkracuje délku života. Diagnostice pomáhá elektromyografická a molekulární genetické vyšetření, které diagnózu v našem centru potvrdilo u 115 osob. Symptomatická léčba spočívá v rehabilitaci, časné léčbě komplikací. Významnou úlohu má prenatální diagnostika a genetické poradenství. V současnosti neexistuje možnost vyléčení této nemoci. Nicméně značný pokrok v porozumění genetice a molekulární biologii SMA vede současný výzkum na cestu k nálezů účinné léčby.

Klíčová slova: spinální svalová atrofie, SMN1, SMN2, SMN komplex, inhibitory HDAC.

Neurol. pro praxi, 2006; 1: 18–19

Proximální forma SMA s autozomálně recesivní (AR) dědičností a incidencí 1:6–10 000 má frekvenci nosičů od 1:34 do 1:60 (4). Typickým příznakem je progresivní symetrická především proximální svalová slabost s atrofiemi.

Diagnóza

Jedná se o onemocnění s různou mírou postižení (tabulka 1). V klinickém obrazu dominuje postižení proximálních svalů a n. XII (56 % má fascikulace jazyka). Bývá skolióza, nekonstantně pseudohypertrofie.

Elektromyografické vyšetření prokáže snížený počet činných motorických jednotek a přítomnost obřích akčních potenciálů, jejich amplituda dosahuje 10 až 15 mV. Kondukční studie odhalí u některých pacientů mírný pokles rychlosti vedení motorickými nebo senzitivními vlákny periferních nervů.

Atypické formy SMA mají pyramidovou iritaci a cerebellární symptomy; pontocerebellární hypoplazii; senzitivní neuropatii; zvýšení CK; artrogrypózu; porodní fraktury kostí (non-5q); myoklonickou epilepsii. Odlišná forma, spinální svalová atrofie s respiračním distressem typu I (SMARD s vazbou na lokus chromozomu 11q13-q12 a s mutací genu IGHMBP2 – imunoglobulin m-binding protein2) má postižené více distální svaly a horní končetiny; časným příznakem je obrna bránice. Spektrum diferenciální diagnostiky dále zahrnuje vývojové anomálie, expanzivní procesy, spinální a bulbární svalovou atrofii (SBMA – Kennedyho nemoc se začátkem v dospělosti; dosud byla v našem centru diagnóza SBMA potvrzena u 25 pacientů (3)) a recentně diagnostikovatelnou CMT2A s mutací mitochondriální GTPasy mitofusinu 2 (MFN2), s lokusem na 1. chromozomu a nálezem axonopatie s distální distribucí.

Genetika

Spinální svalovou atrofii s AR dědičností nejčastěji (95 %) způsobuje homozygotní bíaleická delece genu SMN1 (survival of motor neuron), který

je mapovaný na chromozom 5q13. Gen tam existuje ve dvou velmi podobných kopiích SMN1 a SMN2. SMN1 je kauzální, nepostradatelný gen; alespoň jedna jeho kopie je potřebná pro normální přežití. Mutace SMN1 genu s delecí 7. exonu nebo s bodovou mutací vyvolá SMA. Gen SMN2 je blíže centromere. Protein tvořený tímto genem nestačí na prevenci nemoci, nicméně dostačuje k modifikaci fenotypu. Gen SMN2 je postradatelný; 5–10 % normálních osob je bez kopie SMN2. Pacienti, kteří se rodí s SMA, mají nejméně jednu kopii genu SMN2. Přibližně 2 % pacientů má de novo mutaci. Malé procento (1,9 %) jsou složeni heterozygoti s bodovou mutací jedné alely a delecí v druhé. Zbývající případy (1,5 %) jsou non-SMN1, nemají vztah k defektu SMN1. U většiny pacientů (90 %) s méně těžkým typem II a s typem III (m. Kugelberg-Welanderové) mutace „konvertuje“ gen SMN1 na SMN2 a vyšší počet kopií genu SMN2 znamená méně těžký fenotyp.

Molekulární genetické vyšetření používá PCR (polymerase chain reaction) a v poslední době ke stanovení přítomnosti delece exonů 7 a 8 využíváme metodu MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Pro rodiny s výskytem SMA je velmi důležité genetické poradenství a stanovení rizika.

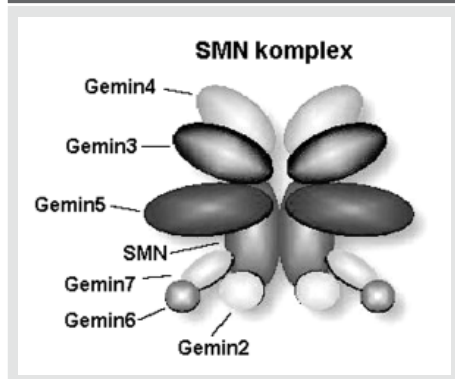
V laboratoři molekulární genetiky bylo vyšetřeno celkem 313 pacientů se suspekci na SMA. U 115 byl pozitivní nález (u 95 byla delece exonu 7 i 8 v genu SMN1; u 20 byla delece exonu 7, tj. v 17 %). U 8/198

negativních osob (4 %) byla delece genu SMN2. Prenatální diagnostika z buněk choriových klků a z amniocytů se dělala 27x (4x byla delece 7. i 8. exonu v genu SMN1; 2x delece pouze 7. exonu; 1x delece genu SMN2). Vyšetření na přenašečství metodou MLPA u 22 případů stanovilo 9 přenašečů.

Protein

Protein SMN je převážně produktem genu SMN1 a jen 10 % je z genu SMN2. Snížená exprese SMN proteinu vyvolá SMA. SMN protein je součástí velkého makromolekulárního komplexu (SMN komplexu), který obsahuje nejméně šest dalších proteinů nazývaných Gemin2-7 (obrázek 1). Má ubiquitní expresi

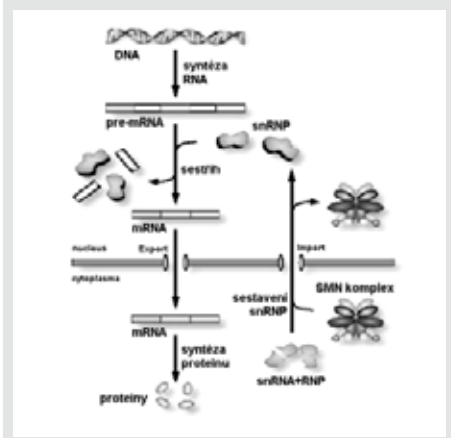
Obrázek 1. SMN protein je součástí velkého makromolekulárního komplexu (SMN komplexu), který obsahuje nejméně šest dalších proteinů nazývaných Gemin2-7



Tabulka 1. Klinická klasifikace AR proximální SMA – podle věku začátku a tíže postižení

typ	věk začátku	dosažená hybnost	exitus	další léze	
I 60 %	<6 měs.	ležící neseď	<2 roky	senzitivní	m. Werdnig-Hoffmann
II	<18 měs.	sedící nestojí	>2 roky		intermediální
III	>18 měs.				
IIIa	<3 roky	chodí	dospělost		m. Kugelberg-Welanderové
IIIb	>3 roky				
IV	>30 let				
0	prenatálně	ležící			

Obrázek 2. SMN je esenciální pro viabilitu motoneuronů a pro protekci před apoptózou. Je základním faktorem sestřihu pre-mRNA a regenerace aktivního komplexu sestřihu



ve všech buňkách. SMN je esenciální pro viabilitu motoneuronů a pro protekci před apoptózou. Je základním faktorem sestřihu pre-mRNA a regenerace aktivního komplexu sestřihu (obrázek 2).

Byla zjištěna vazba mezi počtem kopií SMN2 (zjišťovaným pomocí kvantitativní analýzy SMN2 kopií metodou real-time PCR), množstvím produkováného proteinu a mírou postižení. Avšak klinický typ SMA nelze pomocí počtu kopií SMN2 určit absolutně (5).

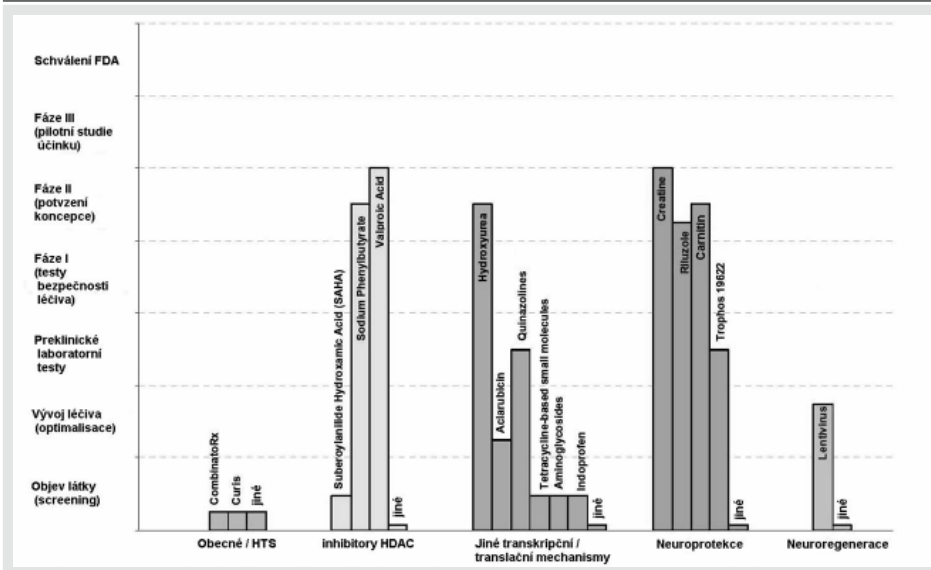
Léčba

Hlavním prostředkem současné symptomatické léčby je rehabilitace. Zaměřuje se na posilování a prvky dechové gymnastiky. Brání rozvoji kontraktur. Cvičení pacientů působí neuroprotektivně. Do multidisciplinární péče také patří ortopedická léčba se stabilizací páteře a dUPV u SMA typu II.

Je představa, že SMN2, gen vysoce homologní s genem SMN1, do určité míry ovlivňuje míru postižení při SMA. Zvýšení produkce SMN proteinu s plnou délkou z genu SMN2 je jeden z hlavních cílů současného výzkumu možné budoucí léčby SMA. Tato koncepce vychází z představy, že zvýšená hladina tohoto proteinu povede ke klinickému zlepšení (obrázek 3).

Skupinou látek, které zvyšují aktivitu určitých genů podporou transkripce, jsou inhibitory HDAC (histon deacetylasy). Některé z nich vedou ke zvýšené produkci SMN proteinu.

Obrázek 3. Fáze příprav možných zdrojů budoucí terapie SMA spočívající ve zvýšení produkce proteinu SMN s plnou délkou, v neuroprotekcii i neuroregeneraci



Mezi takové inhibitory HDAC, které se zkoušely nebo se zkoušejí, patří natrium butyrát, fenylbutyrát, hydroxyurea a kyselina valproová. Při hledání modulatorů exprese SMN prošlo screeningem 550 tis. syntetických sloučenin. Pozitivně se projevily dvě třídy těchto látek – sloučeniny quinazolinu a indolu.

SMN protein se pravděpodobně degraduje pomocí cyklu ubiquitin-proteazom. Inhibitory proteazomů mohou být dalším potencionálním léčebným prostředkem (2).

Neuroprotektiva také zasahují glutamátovou excitotoxicitu. Mírný neuroprotektivní účinek má gabapentin a riluzole. Pro léčbu se zkoušela také další neuroprotektiva: anti-apoptotické látky, zamezení volných radikálů, trofické faktory. Nicméně účinnost těchto látek při SMA dosud nebyla stanovena. V současnosti také probíhají studie genové terapie a přenosu kmenových buněk.

Počet kopií genu SMN2 má klíčovou úlohu pro predikci akutního nebo chronického průběhu. Avšak nálezy různých fenotypů u sourozenců se stejným počtem kopií SMN2 ukazují, že genetický základ v okolí SMA lokusu dostatečně nevysvětluje intrafamiliární variabilitu. Nejdůležitějším faktorem predikce se jeví věk začátku obtíží (1, 5). Vzhledem k tomu, že SMN2 se stává cílem pro možnou budoucí farmakoterapii, je třeba identifikovat další genetické faktory, abychom lépe porozuměli patogenezi této nemoci a mohli pátrat po dalších terapeutických možnostech.

Podpora MZO 00064203

MUDr. Josef Kraus, CSc.

Klinika dětské neurologie UK 2. LF a FNM, V Úvalu 84, 150 18 Praha 5-Motol
e-mail: krausjos@ikremail.lf2.cuni.cz

Literatura

1. Cusco I, et al. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol* 2005; Epub.
2. Chang H, et al. Degradation of survival motor neuron (SMN) protein is mediated via the ubiquitin/proteasome pathway. *Neurochem Inter* 2004; 45: 1107–1112.
3. Kraus J, et al. Molekulární etiopatogeneze spinální a bulbární svalové atrofie (abstrakt). *Čes a slov Neurol Neurochir* 2005; 68/101: 275–276.
4. Ogino S, et al. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* 2004; 12, 1015–1023.
5. Zerres K, et al. Modifikation des Phänotyps der proximalen spinalen Muskeldystrophie (SMA) durch die SMN2-Genkopie. *Medgen* 2005; 17: 161–165.