



# Spinální svalová atrofie

Vypracovali:  
Kateřina Teplá  
Monika Madrová  
Anna Dobrovolná  
Mária Čižmarová  
Dominika Štrbová  
Juraj Štipka

# Klinický popis

- relativně vzácná nemoc, nicméně se jedná o nejčastější fatální neurosvalové onemocnění kojeneckého věku a třetím nejčastějším neuromuskulárním postižením diagnostikovaným u dětí do 18 let
- onemocnění motoneuronu - degenerativní choroba postihující přední míšní rohy i často motorická jádra hlavových nervů
  - postihuje všechny kosterní svaly (nejčastěji začínající slabostí v dolních končetinách), tak i polykací svaly, svaly krku a žvýkací svaly.
  - v progredujícím stádiu trpí na respirační nedostatečnost, která pak bývá příčinou umrtí
- smyslové vnímání a kožní citlivost nejsou postiženy, rovněž i intelektuální schopnosti.

# Rozdělení SMA

rozdělení na typ I-IV dle určitého stupně motorického vývoje, kterého pacient dosáhl:

1)Typ I – *akutní infantilní forma* (Werdnigův-Hoffmannův syndrom)

-začátek obtíží při narození, zjištěno do 6.měsícu, hypotonie a hyporeflexie, neschopnost samostatného sedu

1)Typ II- *chronická infantní/intermediální forma* (WerdnigovyHoffmannovy choroby)

-obtíže do 18. měsíce věku, neschopnost samostatně stát nebo chodit

1)Typ III – *juvenilní forma* (Kugelbergův-Welanderové syndrom)

-obtíže mezi 1.-3.rokem, první příznaky porucha chůze, oslabení je symetrické s progresí

1)Typ IV – *adultní forma* (Aranův-Duchenneův syndrom)

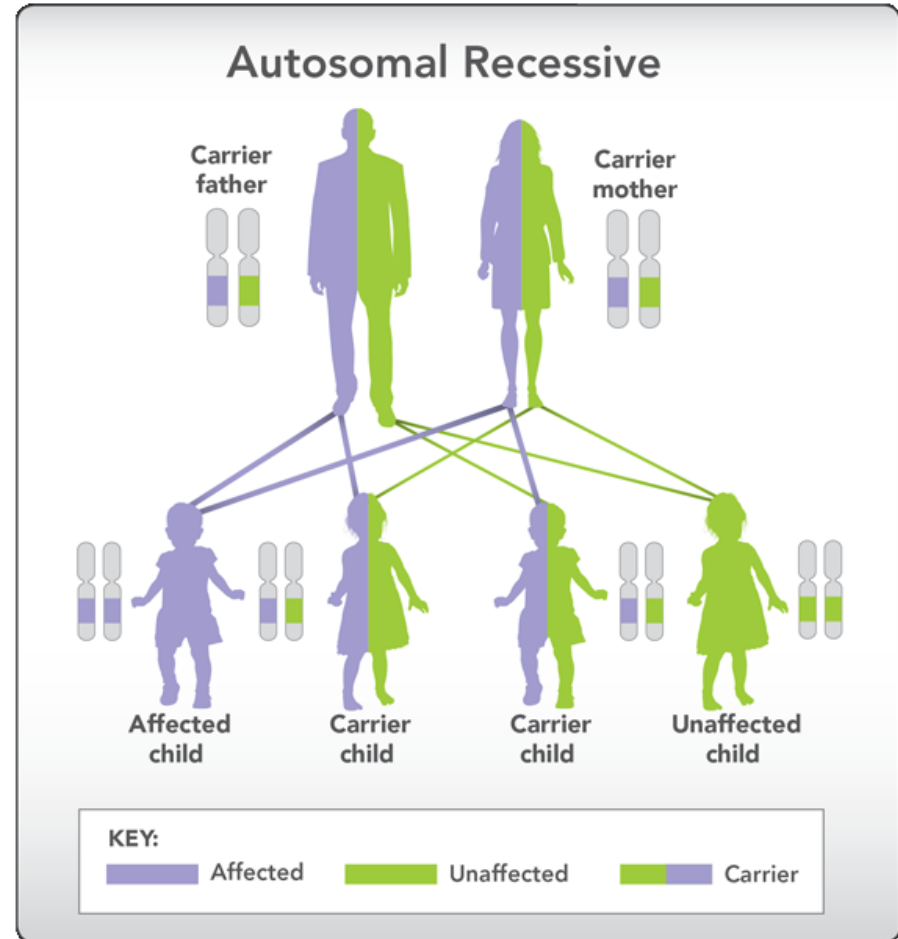
-obtíže po 35.věku, počátečním postižením drobných svalů ruky, jindy naopak nohy. Má benigní průběh, nemocné výrazněji neinvalidizuje ani nezkracuje jejich věk.

# Genetická příčina

- ❑ klasické formy SMA jsou způsobeny v 95 % delecí SMN genu ( **Survival Motor Neuron** )(Ten má 9 exonů a v 5q oblasti se nachází ve dvou kopiích, telomerické a centromerické (SMN tel-SMN1 a SMN cen-SMN2).), a to mutací telomerické části SMN1; za 3-5 % případů odpovídá jiný gen
- ❑ tyto dvě kopie se liší pouze v 5 bp, přičemž ale pro tělo potřebný plnohodnotný úplný protein SMN produkuje především SMN1 gen
- ❑ **delece SMN1 genu** postihuje především exon 7, někdy i 8
- ❑ produkt genu SMN1, **protein SMN**, má několik splicingových izoform, 90 % všech transkriptů je úplných, jen v 10 % chybí 7. exon
- ❑ v menší míře je protein produktem SMN2, který je *pseudogenem genu SMN1*
- ❑ u proteinu SMN, který je produktem genu SMN2 však převažuje splicingová izoforma bez 7. exonu
- ❑ na buněčné úrovni je **důsledkem snížené exprese úplného proteinu SMN apoptotický zánik alfa-motoneuronů v předních rozích míšních s následným rozvojem periferní parézy**
- ❑ tíže onemocnění závisí na počtu přítomných kopií pseudogenu SMN2, které jsou při výpadku genu SMN1 jediným zdrojem funkčního proteinu SMN

# Dedičnosť

- ❑ monogénna
- ❑ AR
- ❑ horizontálny typ
- ❑ 25% -> dieťa s SMA
- ❑ 25% -> nepostihnuté
- ❑ 50%-> tiež prenášač



# Prevalence

Spinální svalová atrofie je relativně vzácná nemoc, nicméně se jedná o nejčastější fatální nervosvalové onemocnění kojeneckého věku a je třetím nejčastějším neuromuskulárním postižením diagnostikovaným u dětí do 18 let. Incidence SMA je 1 : 610 000 a má frekvenci nosičů od 1 : 34 do 1 : 60.

## Molekulární genetické vyšetření

V současnosti se používá jak pro potvrzení diagnózy, tak v rámci prenatální diagnostiky detekce delecí SMN1 genu. Jedná se o stanovení homozygotní delece 7. a 8. exonu SMN1 genu pomocí PCR nebo MLPA (Multiplex Ligationdependent Probe Amplification), event. dalších metod jako SMN region test KIT apod.

Prenatální diagnostika - optimální je provedení choriové biopsie, provádí se nejčastěji mezi 10.–13. týdnem gravidity. Z choriových klků se nejprve provede izolace DNA a následně DNA analýza genu SMN1

# Možnosti léčby a prevence

- ❑ kauzální terapie dosud neexistuje
  - inhibitory HDAC (histon deacetylasy) - fenylbutyrát, hydroxyurea, valproát
  - inhibitory proteasomů
  - neuroprotektiva - gabapentin, riluzole
  - genová terapie a přenos kmenových buněk
- ❑ do jisté míry lze ovlivňovat příznaky nemoci = symptomatická terapie s cílem předejít (zpomalit postup) kloubním kontrakturám, deformitám páteře a respiračním infekcím
  - podpurná plicní ventilace a dechová rehabilitace
  - intenzivní rehabilitace
  - ortopedická léčba

**Děti se SMA nejsou omezeny žádným mentálním defektem!**

# Etické problémy genetického vyšetrenia SSA

- Z etického pohľadu je nutné rešpektovať právo na život.
- Genetické testy majú preventívny charakter
- Právo poznať zdravotný stav potomka prináša veľkú dilemu
- Nemalo by byť nikým z personálu ponukané riešenie, nechať na rodičov
- Preimplantačná genetická diagnostika
  - spočíva vo fertilizácii in vitro a následnom prenose embryí s požadovaným výsledkom DNA diagnostiky
  - keď sú rodičia nositelia, môže byť zabránené vývoju vrodenej vady
- Prenatálna genetická diagnostika
  - dvaja heterozygotní partneri majú pre svoje potomstvo 25% rizik.
  - v gravidite možnosť prenatálnej diagnostiky: optimálne choriovou biopsiou (10. 12. t)



# Doporučení:

- ❑ Všichni identifikovaní nosiči by měli být sledováni v genetické poradně a mít možnost konzultovat riziko pro plod a další gravidity. Preimplantační a prenatální diagnostika by měla být rovněž nabídnuta.
- ❑ Negativní screeningový test pro jednoho nebo oba partnery snižuje, ale neeliminuje riziko postižení potomka, senzitivita testu je <100%.
- ❑ Screeningové testování je dobrovolné, nutný informovaný souhlas.

# Zdroje

<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/spinalni-svalove-atrofiie-271481>

Prior TW, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy. Genet Med. 2008 Nov;10(11):840-2

<http://www.solen.sk/pdf/233e961f4c7db07d2c659fd1007bc2e3.pdf>

<http://www.solen.cz/pdfs/neu/2006/01/07.pdf>