

# 5q a non-5q spinálne muskulárne atrofie – dve kazuistiky

Alexandra Vosátková<sup>1</sup>, Ivan Martinka<sup>1</sup>, Petra Jungová<sup>2</sup>,  
Patrícia Balážová<sup>3</sup>, Karin Viestová<sup>3</sup>, František Cibulčík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB – Ružinov, Bratislava  
<sup>2</sup>Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Bratislava  
<sup>3</sup>Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Spinálna muskulárna atrofia (5q SMA) je autozómovo recesívne hereditárne nervovo-svalové ochorenie, ktoré je charakterizované progresívnou degeneráciou motoneurónov predných rohov miechy. Je podmienené homozygotnou mutáciou v géne SMN1 (survival of motoneuron) na chromozóme 5q13. Klinicky sa prejavuje hypotóniou, svalovou slabosťou, areflexiou. Pokroky vo vývoji v oblasti technológií sekvenovania novej generácie (NGS – New Generation Sequencing) odhaľujú klinické stavy označované ako non-5q formy SMA. Ide o klinicky aj geneticky heterogénnu skupinu ochorení. Podľa typu dedičnosti rozlišujeme autozomálne dominantné, recesívne a X-viazané. Podľa distribúcie svalovej slabosti typ proximálny, distálny alebo bulbárny<sup>(1,2,3,6,9)</sup>.

**KLúčové slová:** spinálna muskulárna atrofia, 5q13, non-5q, sekvenovanie novej generácie

## 5q and non-5q spinal muscular atrophy - two case reports

Spinal muscular atrophy (5q SMA) is an autosomal recessive inherited neuromuscular disease characterized by progressive anterior horns motoneurons degeneration. It is caused by a SMN 1 gene (survival of motoneuron) homozygous mutation on chromosome 5q12. It manifests clinically by hypotonia, muscle weakness, areflexia. Advances in the development of next generation sequencing (NGS) technologies have revealed clinical conditions referred to as non-5q forms of SMA. It is clinically and genetically heterogeneous group of diseases. According to the type of inheritance, we distinguish between autosomal dominant, recessive and X-linked forms. According to the distribution of muscle weakness we recognize proximal, distal or bulbar type<sup>(1,2,3,6,9)</sup>.

**Key words:** Spinal muscular atrophy, 5q13, non-5q, next generation sequencing

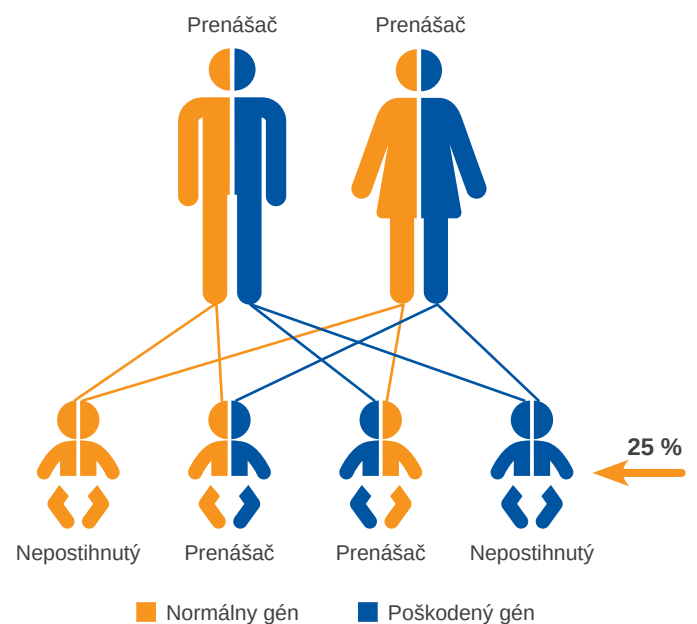
Neurológia 2024; 19 (3): 170-172

## Úvod

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je autozómovo recesívne dedičné nervovo-svalové ochorenie, ktoré je charakterizované postupujúcim úbytkom motoneurónov predných rohov miechy. Je podmienené homozygotnou mutáciou v géne SMN1 (survival of motoneuron) na chromozóme 5q13. Klinicky sa prejavuje progredujúcou svalovou slabosťou a atrofizáciou končatinových, bulbárnych a respiračných svalov. SMA postihuje približne jedného z 10 000 ľudí a pokladá sa za najčastejšiu genetickú príčinu smrti u dočiat. SMA sa manifestuje v rôznom veku, od novorodeneckého veku až do dospelosti, pričom úroveň závažnosti je rôzna.






Pokroky vo vývoji v oblasti technológií sekvenovania novej generácie (NGS – next generation sequencing) odhaľujú klinické stavy označované ako non-5q formy SMA. Ide o klinicky aj geneticky heterogénnu skupinu ochorení. Podľa typu dedičnosti rozlišujeme autozomálne dominantné, recesívne a X-viazané. Podľa distribúcie svalovej slabosti typ proximálny, distálny alebo bulbárny. Medzi SMA plus/atypické SMA patria: PCH1, SMA-PME, SMABF, SMA X2, LAADH, LCCS2, SMALED, SPSMA, SMARD1, BVVL<sup>(2,3)</sup>.

Obrázok 1. Autozómovo recesívna dedičnosť



Zdroj: SMA a možnosti génovej liečby – Inovácie v diagnostike a liečbe – Projekty a kampane. AIFP 2021.

Obrázok 2. Hlavné typy spinálnej muskulárnej atrofie

	PREVALENCE	ONSET	LIFE EXPECTANCY
<b>TYPE 0</b>	One of the rarest forms of the disease	 Prenatally to birth	Most babies do not survive past 6 months of age
<b>TYPE 1</b>	Around 60% of all SMA cases	 0-6 months	Without treatment infants do not survive past age 2
<b>TYPE 2</b>	Around 30% of all SMA cases	 6-18 months	Most infants survive into adulthood, but without treatment life expectancy is reduced
<b>TYPE 3</b>	Around 10%-20% of all SMA cases	 18 months-late adolescence	Life expectancy is usually unaffected
<b>TYPE 4</b>	Less than 1% of all SMA cases	 Adulthood	Life expectancy is unaffected

Zdroj: Wexler M. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Types. SMA News Today 2023.

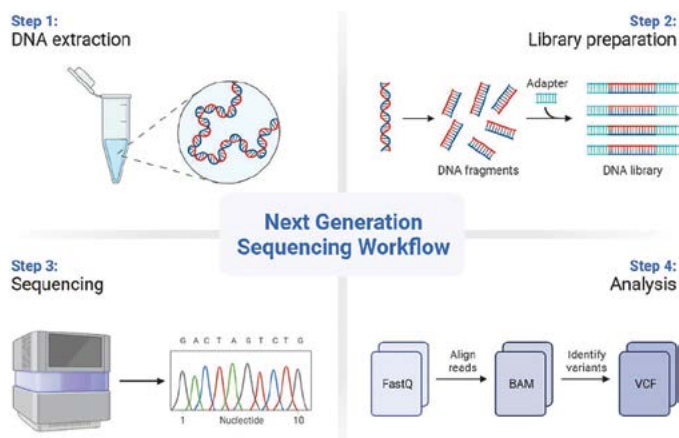
### Kazuistika č. 1

28-ročná pacientka s intoleranciou laktózy, inak bez závažnejšieho predchorobia. Od 12. roku života mala pocit svalovej slabosti, únavy, nebola schopná behať, nestíhala rovesníkom v bežných fyzických a športových aktivitách. Po 18. roku života začala pociťovať slabosť dolných končatín, nebola schopná vyjsť na druhé poschodie, postaviť sa z drepu a nižšieho sedu bez pomoci rúk, neskôr sa pridružila slabosť ľavej hornej končatiny, atrofia svalov ramenného pletenca a kvadricepsov obojstranne. V objektívnom neurologickom obraze bola prítomná slabosť pletencového svalstva horných končatín (akcentovaná na ľavej hornej končatine) a dolných končatín, mierna hypotrofia svalov ramenného pletenca, globálne nevybavné šľachovo-okosticové reflexy a kačacia chôdza. Pacientka nebola nikdy vyšetrená neurologom až do momentu, keď sa u dcéry potvrdila SMA zo skríningu (prítomné 3 kópie SMN2), u otca dcéry bolo potvrdené prenášačstvo SMA. Molekulárno-genetickým vyšetrením sme na základe homozygotnej delécie exónov 7,8 génu SMN1 so štyrmi kópiami SMN2 génu u pacientky potvrdili diagnózu SMA IIIb (Kugelberg-Welander).

### Kazuistika č. 2

44-ročná pacientka anamnesticky po tonzilektómii, od detstva sledovaná neurológom s diagnózou SMA IIIa (Kugelberg-Welander) bez verifikácie genetickým vyšetrením,

Obrázok 3. Sekvenovanie novej generácie



Zdroj: Aryal S. Next-Generation Sequencing (NGS) – Definition, Types. Microbe Notes – Molecular Biology 2022.

v rodinnej anamnéze bez svalových ochorení. Od narodenia bola u pacientky prítomná akrálna slabosť dolných končatín (od druhého mesiaca po narodení), neschopnosť postaviť sa na päty a špičky, oneskorená chôdza oproti rovesníkom, chôdza po vonkajších okrajoch chodidiel. Pacientka opakovane podstúpila korekčné operácie členkov (artrodéza). V dospelom veku sa pridružila aj slabosť pletencového svalstva horných a dolných končatín. Pacientka nebola schopná postaviť sa z drepu bez opory, mala problém vyjsť do schodov, zodvihnúť horné končatiny do abdukcie. Postupne sa pridružila neschopnosť písať všetkými desiatimi prstami na klávesnici, ale len šiestimi. Sťažovala sa na krampy dolných končatín v akrálnej distribúcii, zriedkavejšie sa objavovali kŕče prstov rúk, svalov brucha. V objektívnom neurologickom obraze bola prítomná slabosť pletencového svalstva horných končatín, globálna svalová slabosť dolných končatín akcentovaná akrálne, globálne nevybavné šľachovo-okosticové reflexy, pes equinovarus po korekčných operáciách, bilaterálne pozitívny Trendelenburgov príznak, kačacia chôdza. Vzhľadom k dostupnej liečbe v dospelom veku pacientka podstúpila cieľené molekulárno-genetické vyšetrenie MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), pri ktorom sa vylúčila mutácia v SMN1 géne. Taktiež sa vylúčila genetickými testami myotonická dystrofia typ 1 a 2, nedokázala sa kauzálna mutácia v géne SMARD1. Metódou sekvenovania novej generácie (NGS), ktorá je založená na prevedení paralelnej sekvenčnej analýzy veľkého počtu DNA fragmentov, bola potvrdená mutácia v géne TRPV4. U pacientky bola stanovená diagnóza autozomálne dominantná kongenitálna benígna spinálna muskulárna atrofia (OMIM: 600175, Orpha 1216), s možným prekryvom aj so skapuloperoneálnou spinálnou muskulárnou atrofiou (OMIM: 181405, Orpha 431255) na podklade heterozygotnej mutácie v géne TRPV4<sup>(2,3,4,5)</sup>.

### Diskusia

V kazuistike č. 1 sme u pacientky stanovili na základe molekulárno-genetického vyšetrenia SMA typ IIIb – morbus Kugelberg-Welander. Tento typ spinálnej muskulárnej atrofie má ako typický úvodný príznak poruchu chôdze pri symetrickej slabosti pletencových svalov s miernym priebehom ochorenia. Klinicky sa začne prejavovať od 3 do 18 rokov, je prítomná neistá chôdza, slabosť končatín, jemný tras prstov na horných

končatinách, hypermobilita, bolesti svalov. U našej pacientky bol nástup ochorenia od 12. roku života v úvode v klinickom obraze s rozvojom svalovej slabosti dolných končatín, s postupnou atrofizáciou svalstva, slabosťou pletenca ľavej hornej končatiny, zhoršenou chôdzou. Dlhodobo bola liečba spinálnej muskulárnej atrofie len symptomatická, ale dnes už aj liečba kauzálna. Od mája 2017 je v Európskej únii registrovaný syntetický antisense oligonukleotid nusinersen (ASO), ktorý sa aplikuje, aby sa zvýšila tvorba funkčného SMN proteínu ovplyvnením splicingu SMN2 génu. Tým dochádza ku konverzii SMN2 génu na SMN1 gén. Neskôr bol schválený ďalší ASO risdiplam, ktorý je prvým schváleným liečivom v terapii SMA s perorálnym podaním. Rovnako ako nusinersen risdiplam ovplyvňuje zotrži mRNA, ktorá kóduje proteín SMN2. V Európskej únii bol povolený v marci 2021 na liečbu dospelých a detí od dvoch mesiacov. Pre liečbu SMA I je rezervovaná génová terapia (onasemnogén abeparvovek). V rámci symptomatickej liečby sa odporúča podávanie L-karnitínu, vitamínov skupiny B, C, E, koenzým Q10, selén, inhibítory acetylcholinesterázy, valproát, riluzol<sup>(6,7)</sup>.

Pacientka v kazuistike č. 2 spĺňa väčšinu kritérií pre autozomálne dominantnú kongenitálnu benígnu spinálnu muskulárnu atrofiu, ktorá je vrodenná, non-progresívna, predominantne s klinickými prejavmi distálne na dolných končatinách, s kontraktúrami kĺbov a deformitami skeletu, neskorším nástupom chôdze. Vzhľadom ku klinicky dominujúcej slabosti pletencov horných končatín je možný aj čiastočný prekryv so skapuloperoneálnou

spinálnou muskulárnou atrofiou. Oba tieto fenotypy sú podmienené mutáciou v TRPV4 géne. Terapia pri uvedenej diagnóze je symptomatická, neexistuje kauzálna liečba<sup>(2,4,5,8)</sup>.

## Záver

Vzhľadom k dostupnej liečbe a nemožnosti detekcie delécií metódou sekvenovania novej generácie sa odporúča každému pacientovi s pletencovou svalovou slabosťou doplniť ciele molekularno-genetické vyšetrenie (MLPA) na 5qSMA aj v prípade, že stav imponuje ako primárne myogénny. Ani ľahká elevácia hladiny kreatínkinázy v sére nevyklučuje diagnózu primárneho ochorenia dolného motoneurónu. Ak je suspekcia na spinálnu muskulárnu atrofiu, odporúča sa zrealizovať vyšetrenie čo najrýchlejšie. Vzhľadom na dostupnosť molekularno-genetickej diagnostiky treba v súčasnosti overiť predpokladané diagnózy, ktoré boli v minulosti stanovené bez molekularno-genetickej diagnostiky. Ako dokumentuje naša druhá kazuistika, prvotná predpokladaná diagnóza sa nepotvrdila. Aj v prípade neliečiteľných ochorení treba mať stanovenú diagnózu zo sociálnych, genetických, psychologických a iných dôvodov.

## Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Alexandra Vosátková  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,  
Neurologická klinika SZU a UNB – Ružinov, Bratislava  
Škultétyho 52/18, 831 03 Bratislava  
e-mail: alexandra.vosatkova@gmail.com

## Literatúra:

1. Kolb Stephen SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33(4): 831-846.
2. Trúsiková E, Okáľová K, Kráľinský K. Congenital non-5q spinal muscular atrophy in children. *Neurologie pro praxi* 2022; 23(1): 14-17.
3. McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; 9(11): a036798.
4. Orphanet. Scapuloperoneal spinal muscular atrophy. 2024.
5. Orphanet. Autosomal dominant congenital benign spinal muscular atrophy. 2024.
6. Gdovinová Z, Szilasiová J, Škorvánek M et al. Vybrané kapitoly zo špeciálnej neurológie. Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach 2021.
7. Kolníková M, Viestová K, Balážová P et. al. Spinal muscular atrophy – first experiences with nusinersen therapy in Slovakia. *Neurologie pro praxi* 2021; 22(2): 114-120.
8. Biasini F, Portaro S, Mazzeo A et. al. TRPV4 Related Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy: Report of an Italian Family and Review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2016; 26 (4-5): 312-315.
9. Arnold WD, Kassir D, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51(2): 157-167.