

v normě, avšak při vyšetření musculus tibialis anterior vlevo bylo trvání MUP zkrácené na 65 % normy (věková norma dle Buchthala činí pro tento sval 13,5 milisekund (ms) a hodnota u nemocné byla 8,8 ms) (Ludin, 1981). Nález zkráceného trvání MUP v tomto svalu tedy podporoval suspikci spíše na myogenní lézi. Klidová spontánní aktivita ve vyšetřovaných svalectech zachycena nebyla. Nález tedy spolehlivě nespvědčil pro neurogenní, ale ani pro myogenní lézi a EMG zde nebyla pro správnou diagnostiku klíčová.

MR stehenních svalů zobrazila rozsáhlou symetrickou značně pokročilou tukovou degeneraci, kdy nejvíce byly postiženy ventrální svalové skupiny (obdobně jako u dcerky). Byl prokázán jen incipientní edém reziduálních snopců m. vastus intermedius vlevo (Obr. 2).

### Výsledek genetického vyšetření

U dívky i její maminky byla následně genetickým vyšetřením detekována mutace v genu *DYNH1C1* v heterozygotní formě (varianta c.1741 A > T). Jedná se o gen pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu.

### Dyneiny

Dynein je motorický protein nacházející se ve většině eukaryotických buněk. Je to velký bílkovinný komplex skládající se ze dvou těžkých řetězců, na které jsou napojeny řetězce intermediární a lehké. Je to bílkovina schopná pohybu podél mikrotubulů (tvořící součást cytoskeletu) a tedy zajišťující transport některých látek či organel uvnitř buňky – účastní se tedy axonového transportu. Axonální transport je buněčný proces, prostřednictvím kterého jsou například mitochondrie, lipidy, proteiny transportovány z buněčného těla neuronu cytoplazmou jeho axonu směrem k synapsi (transport anterográdní), nebo ve směru opačném (transport retrográdní). Motoneurony jsou velké polarizované buňky s někdy i velmi dlouhými axony (až jeden metr) a u těch nemusí být dostatečná prostá difuze produktů z jádra a organel do konce jejich axonů a jiných látek zpět. Dyneiny jsou zodpovědné právě za transport retrográdní. Tím jsou transportovány látky určené k degradaci v lysosomech, ale také signální molekuly (například trofické signály při axonálním poškození). Retrográdní transport využívají například i neurotrofiny, růstové

faktory syntetizované v neuronech. Nezbytné pro správnou funkci nervové soustavy jsou v prenatalním i v postnatalním období.

Poruchy axonového transportu vedou k rozvoji neurodegenerace a data ze zvířecích modelů ukazují, že k tomu dochází právě pomocí inhibice funkce neurotrofinů (Huang et Reichardt, 2001); Chevalier-Larsen et Holzbaur, 2006).

Defekty axonového transportu jsou spojeny například i s amyotrofickou laterální sklerózou (Guo et al., 2020).

### Klinické projevy mutací v genu *DYNH1C1*

Mutace v genu *DYNH1C1* nepodmiňuje pouze SMALED, ale fenotypový projev může být velmi heterogenní. Postižen může být periferní a/nebo centrální nervový systém. Bílkovina totiž obsahuje několik různých domén, tedy strukturních částí, které jsou schopny zaujmout určitý tvar nezávisle na zbytku proteinu a mají konkrétní funkci či vazebnou schopnost. Různé mutace postihující různé části proteinu pak vedou k odlišným klinickým projevům.

Dosud bylo v literatuře publikováno přibližně 200 případů nemocných ve 143 rodinách (Amabile et al., 2020). Autoři Amabile et al. v roce 2020 navrhli dělit spektrum chorob podmíněných mutací genu *DYNH1C1* takto: neuromuskulární nemoci podmíněné mutací *DYNH1C1*, poruchy CNS spojené s mutací *DYNH1C1* a jednotky kombinující oba typy postižení (Tab. 1). Autoři ve skupině publikovaných případů vypozaovali i další typické znaky, které onemocnění provází. Nejčastější znak je abnormita chodidla, kterou najdeme přibližně u 25 % nemocných. Bývá přítomna právě u nemocných se SMALED. Mezi další uváděné znaky patří mikrocefalie, deformity páteře, artrogrypóza, vrozené dislokace/dysplazie kyčle, perinatální fraktury a dále šlachookosticová hyporeflexie/areflexie, epileptické záchva-

ty, kongenitální katarakta a poruchy motility střeva.

### Neuromuskulární nemoci podmíněné mutací genu *DYNH1C1*

Obecně se udává, že přibližně polovina případů se manifestuje čistě periferním postižením predominantně dolních končetin, které probíhá pod obrazem SMALED či Charcot-Marie Tooth 20 (CMT20) (Tsurusaki et al., 2012). Pro obě onemocnění je typické opoždění dosažení milníků motorického vývoje, svalová slabost a šlachookosticová areflexie. U většiny nemocných se přidá ortopedická problematika, jako jsou deformity chodidla a hyperlordóza bederní páteře (Punetha et al., 2014). U našich pacientek byla z těchto přidružených znaků typických pro SMALED přítomna hyperlordóza bederní páteře jak u maminky, tak u holčičky, a dále šlachookosticová areflexie u maminky.

SMALED začíná v raném dětství a projevuje se svalovou slabostí na dolních končetinách s akcentem proximálně a s dominantním postižením musculus quadriceps femoris. Senzitivní systém postižen není. I přes brzký začátek onemocnění během života neprogreduje nebo je progresse jen velice pozvolná (Harms et al., 2012). Nemocní obvykle mají potíže s chůzí do schodů a s během. Svalová slabost a atrofie se sice dominantně projevují v m. quadriceps femoris, ale mírně mohou být postiženy i ostatní svaly dolních končetin. Postižení horních končetin obvykle popisováno není, ačkoli u jednoho nemocného byly ve věku 49 let EMG vyšetřením prokázány denervace na horních končetinách, které ale byly klinicky němé (Harms et al., 2010). Onemocnění neomezuje délku života a výrazně ani jeho kvalitu. Proč se onemocnění projevuje výhradně na dolních končetinách, zůstává nejasné, ale nejspíše má souvislost s délkou axonu, kdy u neuronů s delšími axony vedoucími k dolním končetinám se porucha

Tab. 1. Spektrum chorob podmíněných mutací genu *DYNH1C1*

|  |
|--|
| 1. Neuromuskulární onemocnění podmíněná mutací <i>DYNH1C1</i> :<br>■ SMALED, CMT20   |
| 2. Postižení centrální nervové soustavy podmíněné mutací <i>DYNH1C1</i> :<br>■ pachygyrie, polymikrogyrie, anomálie komorového systému, hypoplazie mozečku či corpus callosum<br>■ různý stupeň vývojové poruchy intelektu, učení, řeči; epilepsie |
| 3. Kombinace periferního a centrálního postižení podmíněná mutací <i>DYNH1C1</i>   |