

retrográdního transportu nápadněji projeví. Kromě mutace v *DYNH1C1* může být SMALED podmíněna i mutací v genu *BICD2*, což je gen pro bicaudální D cargo adaptér 2, který je stejně jako dynein důležitý při axonálním transportu. Proto se někdy SMALED dělí na typ SMALED1 (s mutací *DYNH1C1*) a SMALED2 (s mutací *BICD2*) (Picher-Martel et al., 2020).

Neurovývojové poruchy podmíněné mutací genu *DYNH1C1*

Druhou skupinu nemocných s mutací *DYNH1C1* tvoří nemocní s neurovývojovými poruchami. Dyneiny totiž nezabezpečují pouze retrográdní transport axonem, ale zajišťují i pohyb organel uvnitř buňky, účastní se mitózy a jsou tedy nezbytné při neuronální proliferaci, buněčné diferenciaci a migraci. U nemocných jsou popisovány malformace centrální nervové soustavy, pachygyrie a polymikrogyrie, které se často kombinují s anomáliemi komorového systému, hypoplazií mozečku či corpus callosum (Willemsen et al., 2012; Scoto et al., 2015). Tito nemocní pak mají různý

stupeň vývojové poruchy intelektu, učení či řeči a mohou trpět i epilepsií (Matsumoto et al., 2015). Centrální nervový systém postižen ani u jedné z našich pacientek není.

Závěrem

Klinický náález u obou pacientek, kde dominovala porucha stereotypu chůze, která imponovala jako myopatická, a výskyt potíží ve třech generacích nás vedly k suspekci na hereditární svalové onemocnění. Avšak výsledky paraklinických vyšetření během diagnostického procesu nebyly pro toto zcela přesvědčivé. MR svalů prokázala nespecifickou tukovou degeneraci, která může být následkem jak chronické myogenní, tak neurogenní léze. Stejně tak EMG nám s jistotou odlišit myogenní a neurogenní lézi v tomto případě nedovedla. Avšak klinický obraz přesvědčivě imponoval jako myopatický syndrom, a tak nás výsledek genetického vyšetření, které prokázalo, že se jedná o variantu SMA a tedy neurogenní postižení, překvapil.

Kazuistika je příkladem toho, že i když je k dispozici MR svalů a jehlová EMG, chronickou neurogenní a myogenní lézi se nedaří vždy

spolehlivě rozlišit. SMA je ve většině případů choroba s autosomálně recesivní dědičností a rychle progredující svalovou slabostí podmíněnou degenerací míšních motoneuronů. My popisujeme případ SMA s jiným fenotypem, podmíněným mutací genu *DYNH1C1*, tedy příkladem non-5q SMA. Svalová slabost se projevuje výhradně na dolních končetinách, a to především proximálně – postihuje musculus quadriceps femoris. Horní končetiny, dýchací a polykací svaly postiženy nejsou. Jako u typické SMA, i toto onemocnění začíná v raném dětském věku, ale nezkracuje délku života ani významně nenarušuje jeho kvalitu. Toto ale nemusí platit u všech nemocných s mutací *DYNH1C1* a například někteří pacienti s centrálním typem postižení plnohodnotný život vést ani zdaleka nemohou. Znalost přesné diagnózy a předpoklad, že tento typ onemocnění bude progredovat pouze velice pomalu a málo, i přestože kauzální léčba neexistuje, mají pro rodinu, především maminku, která byla dosud sledována s dg. SMA III. typu vs., zásadní význam a vedly k velké psychické úlevě v rodině.

LITERATURA

1. Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, et al. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A*. 2020;182(9):2049-2057. doi: 10.1002/ajmg.a.61729.
2. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2512.
3. Guo W, Fumagalli L, Van Den Bosch L. Targeting Axonal Transport: A New Therapeutic Avenue for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Recent Advances and Therapeutic Challenges*, edited by Muralidhar Hegde, IntechOpen, 2020. 10.5772/intechopen.91963.
4. Harms MB, Allred P, Gardner R Jr, et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology*. 2010;75(6):539-546. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ec800c.
5. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2012;78(22):1714-20. doi: 10.1212/

WNL.0b013e3182556c05.

6. Huang EJ et Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
7. Chevalier-Larsen E et Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(11-12):1094-108. doi: 10.1016/j.bba-dis.2006.04.002.
8. Ludin HP. *Praktische Elektromyographie*. Stuttgart: Enke. 1981.
9. Matsumoto A, Kojima K, Miya F, et al. Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2021;43(8):857-862. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.005.
10. Picher-Martel V, Morin C, Brunet D, et al. SMALED2 with *BICD2* gene mutations: Report of two cases and portrayal of a classical phenotype. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(8):669-673. doi: 10.1016/j.nmd.2020.05.009.

11. Punetha J, Monges S, Franchi ME, et al. Exome Sequencing Identifies DYNC1H1 Variant Associated With Vertebral Abnormality and Spinal Muscular Atrophy With Lower Extremity Predominance. *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):239-244. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.003.
12. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2015;84:668-79. doi: 10.1212/WNL.0000000000001269.
13. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, et al. A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics*. 2012;13(4):327-332. doi: 10.1007/s10048-012-0337-6.
14. Willemsen MH, Vissers LE, Willemsen MA, et al. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet*. 2012;49(3):179-183. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100542.

