

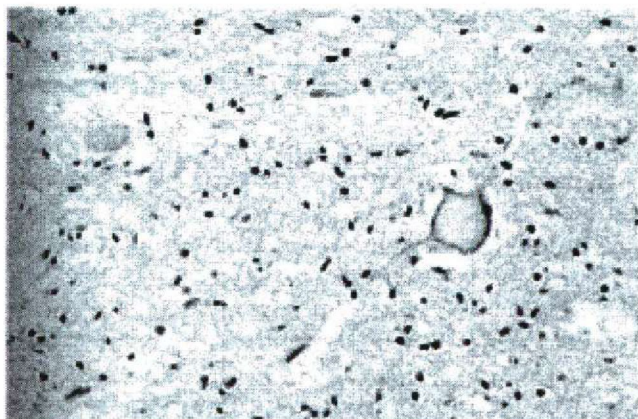
## Spinalis muscularis atrophia (SMA)

Dr. Sztriha László

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi  
Központ, Szeged

A spinalis muscularis atrophia (SMA) a mucoviscidosis után a leggyakoribb autoszomális recesszív öröklődésű megbetegedés gyermekkorban. Incidenciája 1:10 000, ennek alapján Magyarországon évente 10–15 új beteg megjelenésével lehet számolnunk.

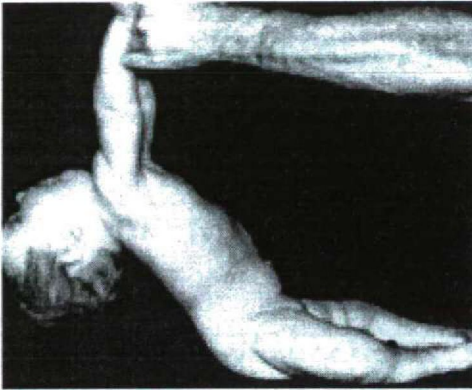
A SMA oka a gerincvelő elülső szarvi motoros neuronjainak progresszív elhalása (1. ábra). Ezeknek a motoros idegsejteknek az elhalása okozza a fokozatosan súlyosbodó gyengeséget és atrophiát a végtagok proximalis izomzatában és a törzsizmokban.



1. ábra.

SMA I. típus. A gerincvelő elülső szarvi motoros neuronjai elhalnak. Már csak kevés, duzzadt neuron látható a metszeten

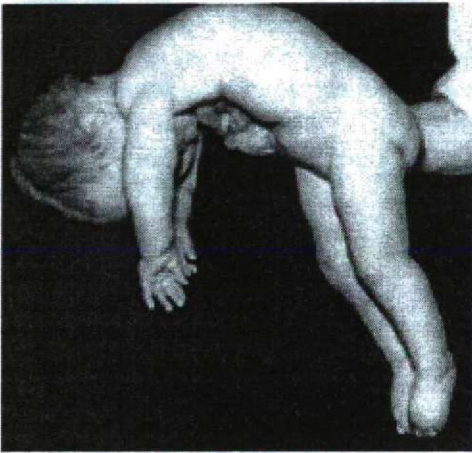
A SMA klinikai tünetei: progresszív izomgyengeség, hypotonia, izomatrophia, areflexia, fasciculatio (nyelv, thenar-izomzat), erőtlen sírási hang, gyenge szopás, harang alakú mellkas bordaközi behúzóadásokkal és légzési elégtelenség (2. a, b, c és 3. ábra). Az intellektus ép.



a



b



c

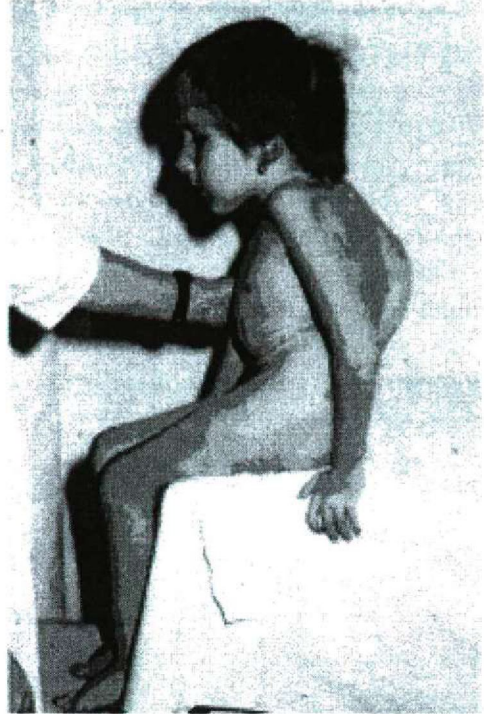
**2. a, b, c ábra. SMA I. típus (Werdnig–Hoffmann betegség)**

A klinikai tünetek megjelenésének ideje, súlyossága, a maximális motoros teljesítmény és a túlélés alapján a gyermekkori SMA 3 típusa különíthető el:

Az *I. típusban* (Werdnig–Hoffmann betegség) a tünetek 6 hónapos kor előtt kezdődnek és a betegek nem képesek megtanulni ülni (1. a, b, c ábra). Ez a kórforma általában halálos 2 éves kor előtt.

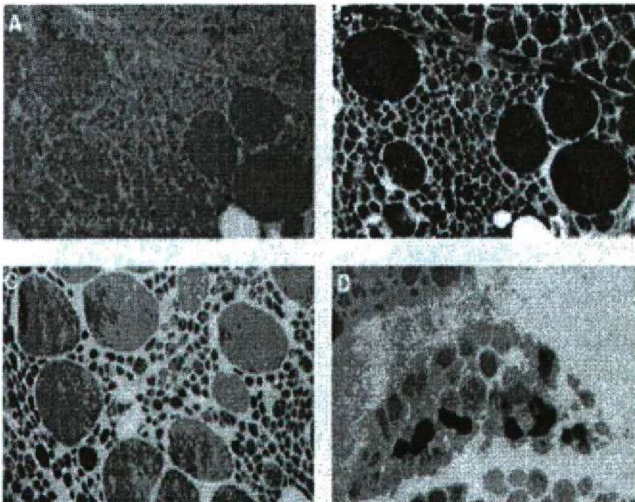
A *II. típusban* a tünetek 6 és 18 hónapos kor között kezdődnek. Ezek a betegek megtanulnak ülni, de nem tudnak felállni és járni (3. ábra).

A *III. típusra* (Kugelberg–Welander betegség) jellemző a későbbi, 18 hónapos kor utáni kezdet. A betegek tudnak állni és járni.



**3. ábra.**  
**SMA II. típus**

A SMA diagnózisát ma molekuláris genetikai vizsgálatokkal állítjuk fel. Elektromyographia (EMG) is végezhető, amely denervációs jeleket mutat. Korábban az izombiopszia volt a diagnosztika fő eszköze, a biopsziával nyert szövetben csoportos izomrost atrophia képe látható (4. ábra).



**4. ábra. SMA.** Az izombiopsziás met-szeteken csoportos izomatrophia és néhány óriási, regeneráló izomrost látható.

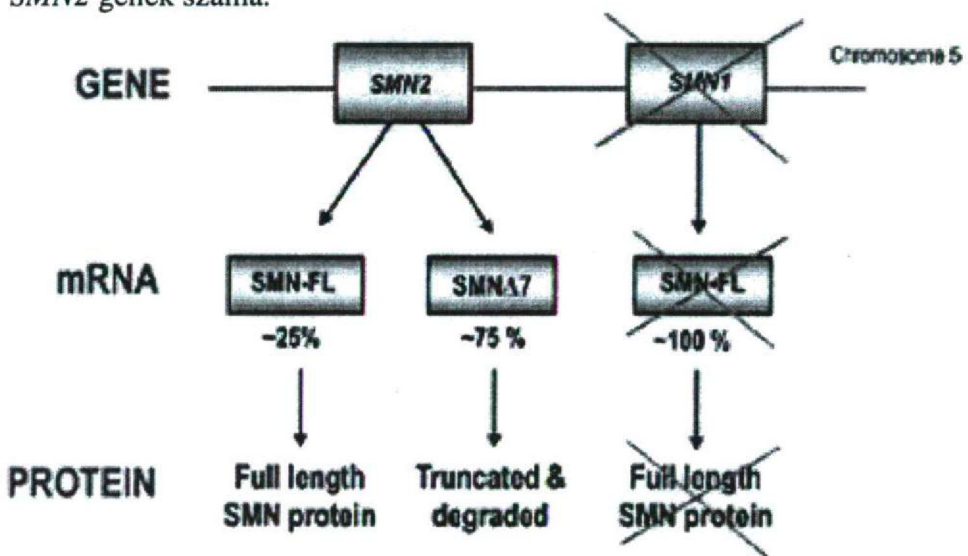
**A** – H. & E.

**B** – Gomori trichrome

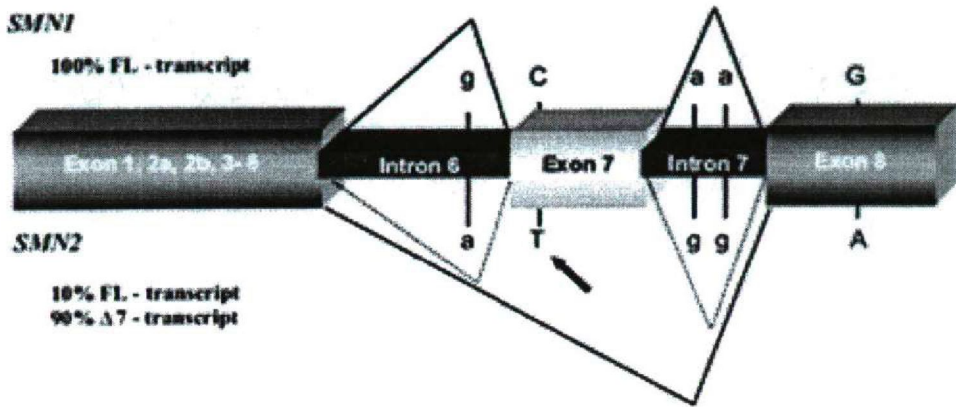
**C** – ATP-áz, pH 9,4

**D** – alkalikus foszfatáz

A SMA kialakulásában az 5. kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő *SMN1* (survival of motor neuron gene 1) és *SMN2* gén játszik szerepet (5. és 6. ábra). A betegek túlnyomó részében az *SMN1* gén 7. és 8., vagy csak 7. exonjának homozigóta deletiója található. A deletio következtében a gerincvelő elülső szarvi motoros neuronok életben tartásához szükséges SMN fehérje nem tud megfelelő mennyiségben szintetizálódni. Az *SMN2* gén öt nukleotidben különbözik az *SMN1*-től, ezek közül funkcionálisan azonban csak egy nukleotid különbözősége jelentős. E miatt az egy nukleotid-különbözőség miatt az *SMN2* gén nem képes kielégítő mennyiségű SMN protein termelését kódolni abban az esetben, ha az *SMN1* génben homozigóta deletio van. Az 5. kromoszómán több *SMN2* gén is lehet és mivel valamennyi SMN protein kódolására ez a gén is képes, a betegség súlyossága függ attól, hogy hány *SMN2* génnel rendelkezik a beteg. A megbetegedés I. típusában csak 1–2 *SMN2* gén található az 5. kromoszómán, a II. típusban 3, míg a legenyhébb III. típusban 3–4 az *SMN2* gének száma.



5. ábra. Az SMA oka a komplett, teljes hosszúságú SMN fehérje hiánya. A betegekben az *SMN2* gén nem képes elegendő mennyiségű működőképes SMN fehérje (Full length SMN protein) termelődését kódolni. Minél több *SMN2* génje van a betegnek, annál enyhébb viszont az SMA. Az *SMN2* transkripcióját elősegítő histon deacetiláz gátló gyógyszerek fokozhatják a teljes hosszúságú és működőképes SMN fehérje termelődését

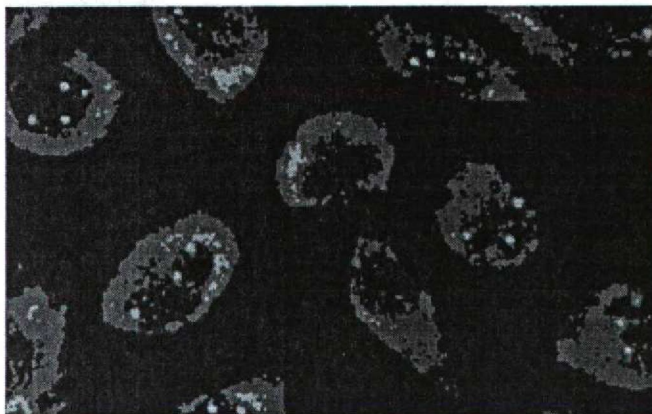


6. ábra

Az *SMN* gén szerkezete.

A kép felső része az *SMN1*, az alsó pedig az *SMN2* gén szerkezetét mutatja. Az SMA leggyakoribb oka az exon 7 és 8 homozigóta deletiója az *SMN1*-ben. A nyíllal jelzett C-T különbözőség miatt az *SMN2* gén csak olyan kis mennyiségű SMN fehérje szintézisét tudja kódolni, amely nem akadályozza meg a betegség kialakulását abban az esetben, ha az *SMN1* a deletio miatt egyáltalán nem képes funkcionáló SMN fehérje kódolására.

Az *SMN* gének produktuma az SMN fehérje, amely minden sejt cytoplasmájában és magjában megtalálható (7. és 8. ábra). A fehérje a sejt igen sok kémiai komponensével lép interakcióba. Az SMN fehérje nélkülözhetetlen a gerincvelő elülső szervi motoros idegsejtjeinek életben tartásához, ennek a szelektív funkciónak a fiziológiai alapjai azonban még nem ismertek.

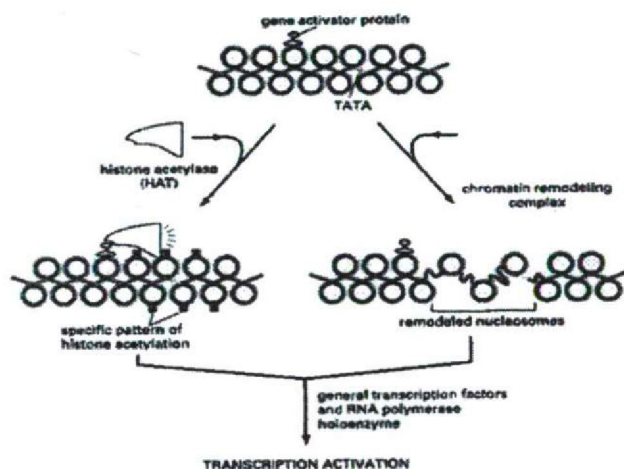


7. ábra. Minden sejt cytoplasmájában és magjában található SMN fehérje



8. ábra. A neuronok axonjaiban is jelen van az SMN fehérje

Az SMA ma még nem gyógyítható. A megbetegedés molekuláris hátterének felderítése azonban felvet terápiai lehetőségeket. Ésszerűnek látszik, hogy ha az *SMN2* gén expressziója fokozható és több teljes értékű SMN fehérje termelődik, akkor a betegség tünetei enyhülhetnek. A gén expressziót befolyásolja a histonok acetiláltsági állapota; acetilálva a kromatin szerkezet lazább lesz és a transcriptio fokozódik. A histon deacetiláz gátló gyógyszerek ilyen módon tehát fokozhatják a gén expressziót és elősegíthetik több SMN fehérje termelődését (9. ábra). Kísérletes adatok valóban arra utalnak, hogy a nátrium butirát, hydroxyurea, 4-fenilbutirát, továbbá a valproát fokozza a gén expressziót és az első, egyelőre még csak bevezető szakaszban lévő klinikai vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a 4-fenilbutirát és valproát kis mértékben talán javítja a betegek állapotát.



9. ábra. A histon deacetiláz gátló szerek fokozzák a histonok acetiláltsági állapotát, ezáltal a kromatin szerkezete lazul és a transcriptio hatékonyabbá válik, több SMN fehérje szintézisét eredményezve

A betegek kezelése során igen fontos a mobilitás fenntartása óvatos aktív torna végzésével, továbbá az ízületi és csont deformitások megelőzése megfelelő ülőkorzettek alkalmazásával. A gyakori cardiopulmonalis szövődmények megelőzése, korai felismerése és kezelése életmentő lehet.

Az SMA molekuláris genetikai hátterének ismerete lehetőséget nyújt a betegség egy családon belüli ismétlődésének megelőzésére prae-natalis, vagy praeimplantációs diagnosztika révén.