

MIOPATIE WRODZONE ZWIĄZANE Z ZABURZENIEM TWORZENIA WŁÓKNA MIĘŚNIOWEGO

ANNA FIDZIAŃSKA

W niektórych wrodzonych miopatiach struktura włókien mięśniowych wydaje się wskazywać na błąd w ich formowaniu w okresie miogenezy. Włókno mięśniowe jest jedyną w ustroju człowieka komórką wielojądrową, wyjątkowo długą o złożonej budowie wewnętrznej. Te swoiste cechy komórki mięśniowej są następstwem odmiennym od innych komórek procesem dojrzewania włókna mięśniowego.

Formowanie i dojrzewanie włókna mięśniowego u człowieka w okresie ontogenezy jest związane z wielotygodniowym procesem fuzji jednojądrowych mioblastów do formy dojrzałego wielojądrowego włókna mięśniowego. Proces tworzenia przyszłego włókna rozpoczyna się w 7-9 tygodniu życia płodowego człowieka. Wrzecionowate myoblasty z ośrodkowo ułożonymi jądrami układają się w szereg, stykając i fuzując koniec do końca tworząc pierwowzór włókna mięśniowego zwany miotubą pierwotną. Etap ten jest odpowiedzialny za tworzenie długości przyszłego włókna mięśniowego. Miotubę pierwotną na przekroju poprzecznym cechuje duże ośrodkowo ułożone jądro z wąskim rąbkim sarkoplazmy zawierającej kurczliwe włókienka - miofibryle /fig. 1/.

Od 9 tygodnia życia płodowego rozpoczyna się proces zwiększania średnicy włókna mięśniowego. Przebiega on dwutorowo. Stała synteza białek kurczliwych zwiększa liczbę miofibryli wypełniając i poszerzając sarkoplazmę komórki. Ten rodzaj zwiększania średnicy miotuby pierwotnej nie jest wystarczający do uzyskania 20m średnicy dojrzałego włókna mięśniowego. Rozpoczyna się więc proces przyłączania do powierzchni miotuby pierwotnej stale wytwarzanych mioblastów. Układając się równolegle do długiej osi miotuby dążą do kontaktu z jej powierzchnią. Styk powierzchni obu komórek jest bodźcem stymulującym syntezę białek kurczliwych w nowo przyległej komórce. Powstające w procesie syntezy miofibryle układają się równolegle wzdłuż długiej osi miotuby pierwotnej. Ten rodzaj fuzji „bok do boku” prowadzi do tworzenia miotuby dojrzałej.

Miotubę dojrzałą, obserwowaną między 12 a 18 tygodniem życia płodowego człowieka, cechuje na przekroju poprzecznym zespół 2-3 komórek o różnym okresie rozwoju, ściśle przylegających do miotuby pierwotnej, która w tym zespole stanowi komórkę osiową najbardziej dojrzałą /fig. 1/.

Kolejny okres tworzenia włókna mięśniowego wymaga dalszego zwiększania jego średnicy. Polega na łączeniu się i fuzji komórek już zróżnicowanych posiadających miofibryle z pomocą komórki nie zróżnicowanej, tzw. łącznika. Ten rodzaj fuzji „bok do boku” z pomocą nie zróżnicowanego łącznika, widoczny między 19 a 26 tygodniem życia płodowego, prowadzi do utworzenia włókna niedojrzałego. Na przekroju poprzecznym włókno niedojrzałe cechuje zespół komórek wypełnionych miofibrilami z ośrodkowo lub obwodowo umieszczonym łącznikiem. Ściśle do siebie przylegający zespół komórek otoczony jest wspólną błoną podstawną /fig. 1/. Dalszy proces dojrze-

wania po 26 tygodniu polega na syntezie białek miofibrilarnych w cytoplazmie łącznika po uprzedniej jego fuzji z otaczającymi go komórkami. W pełni dojrzała komórka mięśniowa posiada jednolitą strukturę i obwodowo umieszczone jądro. Tak więc wielotygodniowy proces formowania włókna mięśniowego jest zależny od trzech podstawowych faz: zaprogramowany układ dążących do fuzji komórek, proces fuzji, synteza miofibryli. Zmiany zachodzące w którymkolwiek z tych procesów mogą prowadzić do powstawania włókien o nieprawidłowej strukturze.

I tak zablokowanie procesu fuzji i przejścia miotuby pierwotnej w dojrzałą prowadzi do zmian morfologicznych typowych dla miopatii miotubularnej. Schorzenie cechuje obecność włókien o małej średnicy z osrodkowo ułożonymi jądrami, brak różnicowania metabolicznego typową ultrastrukturę miotuby w mikroskopie elektronowym /fig. /.

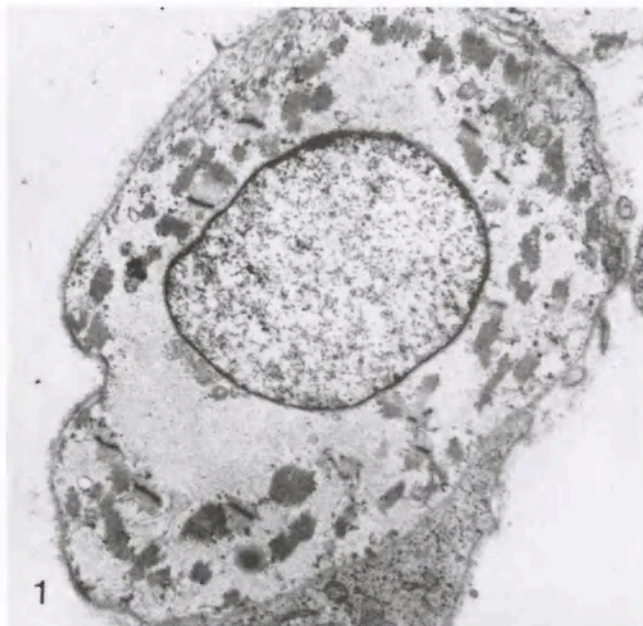
W obrazie klinicznym dominują cechy dysmorfizmu kostnego, hypoplazja układu mięśniowego, zaburzenia oddychania, ciężki przebieg kończący się śmiercią.

Nieprawidłowy układ fuzjujących komórek prostopadły do długiej osi miotuby prowadzi do powstawania zmian morfologicznych obserwowanych w miopatii czapczek /cap disease/. Schorzenie cechuje zwiększona aktywność diaforazy, desminy i alfa-aktyniny na obwodzie włókna na kształt czapczki /fig. / z ubytkiem aktywności ATP-azy pH 9.4. Ultrastrukturę komórki cechuje nieprawidłowy, prostopadły do długiej osi włókna, układ miofibryli tworzących czapczkę z ubytkiem miozyny. W obrazie klinicznym jak i w poprzedniej miopatii dominują cechy dysmorfizmu kostnego, hypoplazja i znacznego stopnia osłabienie siły układu mięśniowego, zejście śmiertelne. Nieprawidłowy układ fuzjujących komórek z tworzeniem struktur o charakterze pierścienia na obwodzie małych, zatrzymanych w rozwoju włókien /fig. / obserwowano w łagodnej miopatii typu ring binden myopathy. W obrazie klinicznym obserwowano długą twarz, gotyckie podniebienie, szczupły układ mięśniowy z osłabieniem siły mięśni ksobnych.

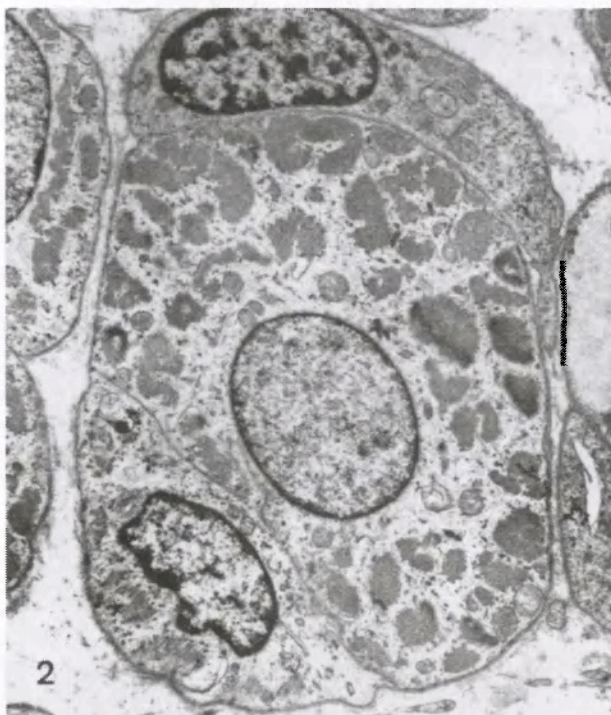
Zaburzenie syntezy białek miofibrilarnych w łączniku wchodzącym w skład włókna niedojrzałego i tworzenie miofibryli o odmiennej budowie w centrum włókna mięśniowego znajdowano w miopatii wrodzonej typu „central core”. W schorzeniu tym włókna mięśniowe posiadają okrągłe pojedyncze ogniska cechujące się ubytkiem aktywności dehydrogenaz, fosforylaz, ATP-az i odmienną od reszty włókna budową sarkomerów /fig. /.

W obrazie klinicznym wrodzone zwichnięcie stawów biodrowych, szczupły układ mięśniowy z ksobnym osłabieniem mięśni, skolioza, towarzyszą schorzeniu.

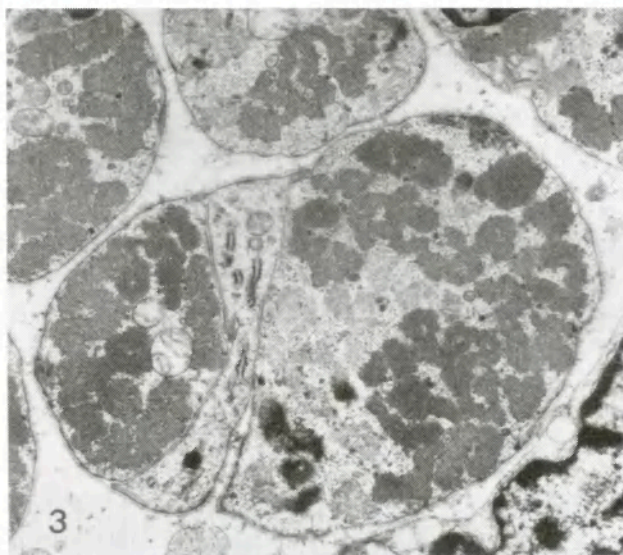
Powyższe obserwacje wskazują, że długi okres tworzenia włókna mięśniowego oraz specyficzne fazy jego formowania stwarzają możliwość powstawania szeregu błędów.



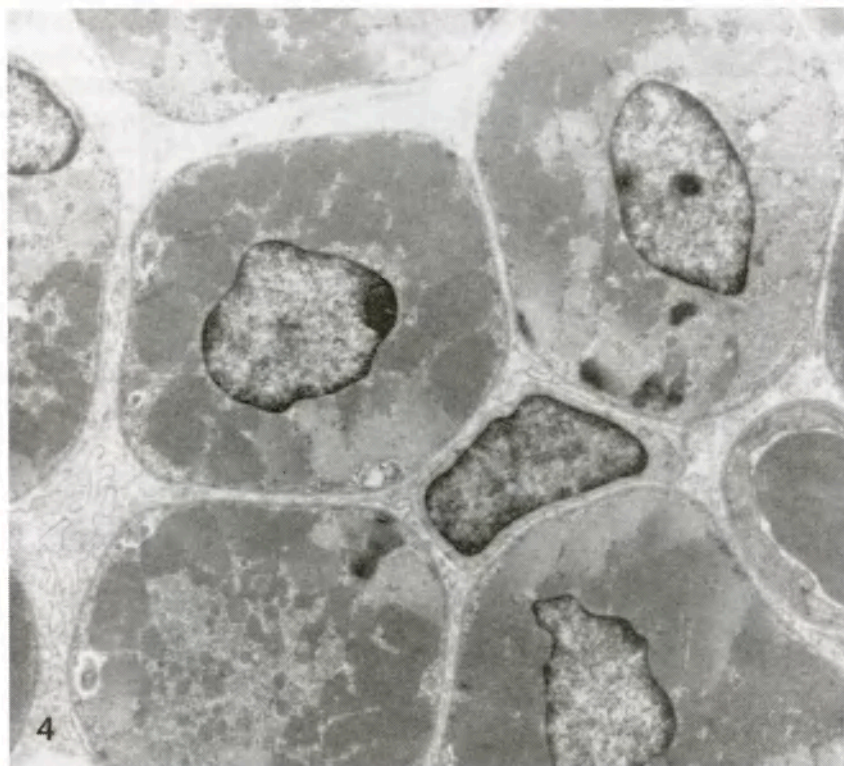
Ryc. 1. Miotuba pierwotna x 14000



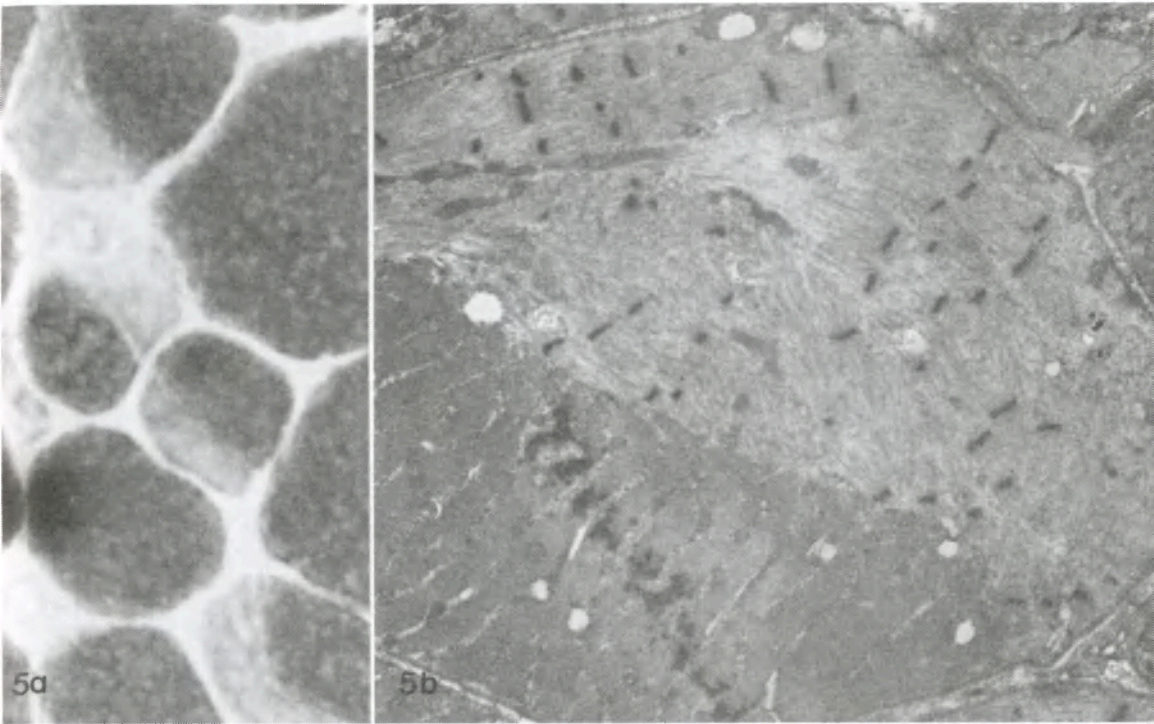
Ryc. 2. Miotuba dojrzała x 14000



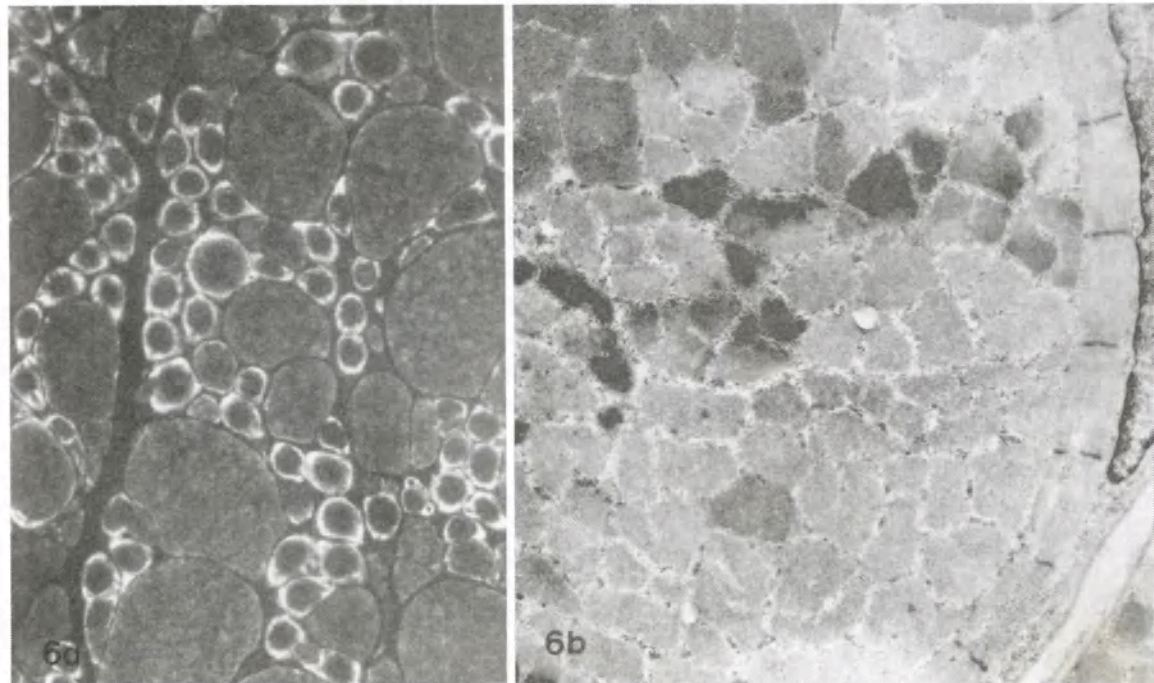
Ryc. 3. Włókno mięśniowe niedojrzałe x 8000



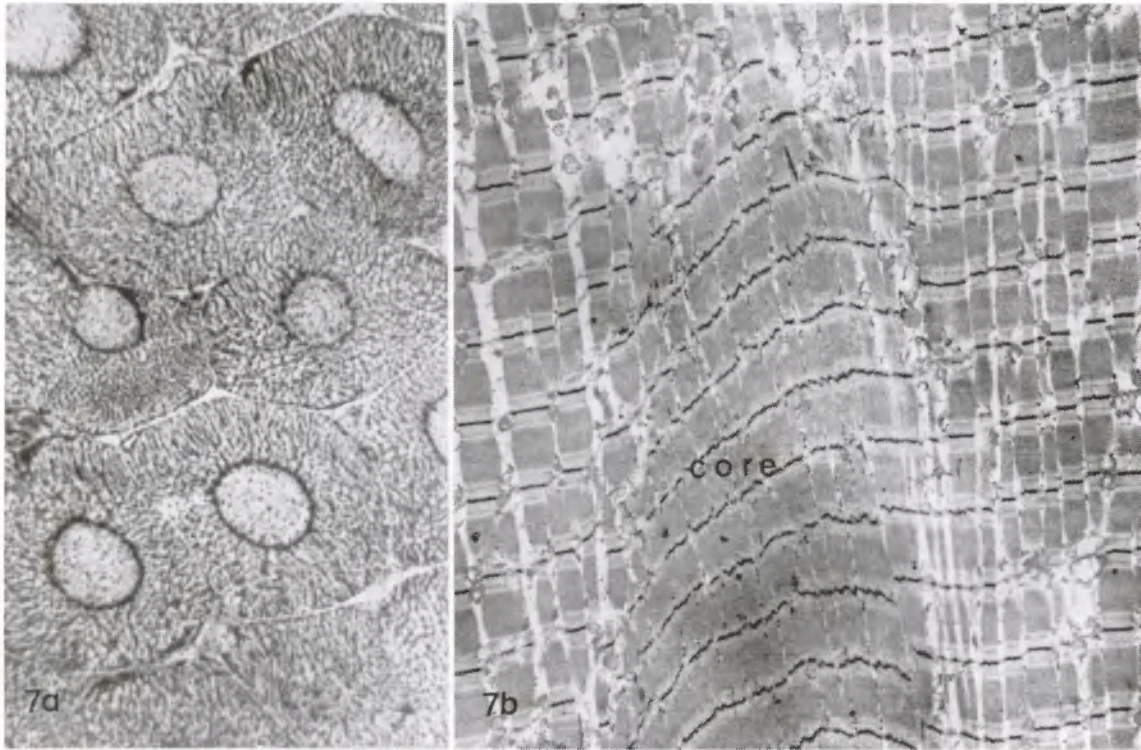
Ryc. 4. Miopatia miotubularna. Małe włókna z osrodkowo ułożonymi jądrami x 14000



Ryc. 5. Cap disease. a. Czapeczki negatywne w barwieniu ATP-azą pH 9.4 x 448
b. Nieprawidłowe prostopadłe ułożenie miofibryli tworzących czapczkę x 12000



Ryc. 6. Ring binden myopathy. a. desmino-pozytywny pierścień otaczający małe włókna x 448
b. Pierścień utworzony przez jeden miofibryl o prawidłowo zachowanej strukturze x 15000



Ryc. 6. Miopatia typu „central core”. a. ogniskowy ubytek enzymów oddechowych. NADH x 448
b. Inna budowa miofibryli tworzących „core” x 8000