

DZIECIĘCY I MŁODZIEŻOWY DOSIEBNY RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI^{X)}

IRENA HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ

1005

Dosiebny zanik rdzeniowy mięśni dzieci i młodzieży (w dalszym ciągu oznaczony skrótem SMA) należy do najczęstszych i najcięższych chorób dziedziczących się autosomalnie recesywnie (druga co do częstości po mukowiscydozie choroba recesywna dzieci). Choroba ta znana jest klinicytom od pierwszego opisu przez francuskiego pediatrę Sevestre (11), do piśmiennictwa wprowadzona była głównie przez Werdniga z Grazu (1891) (12) i Hoffmanna z Heidelbergu (1893) (5). Wyżej wymienieni autorzy opisali schorzenie małych dzieci, rozpoczynające się od urodzenia lub jeszcze w życiu płodowym (przypadek Sevestre'a), bądź w pierwszych miesiącach życia osobniczego 6 miesiącu życia (przypadki Werdniga i Hoffmanna).

Podstawowymi objawami choroby jest symetryczne porażenie kończyn, głównie kończyn dolnych, bardziej mięśni dosiebnych niż odsiebnych, zniesienie odruchów głębokich, znaczna wiotkość, częsta niewydolność oddechowa przy zachowanej ruchomości przepony. Nie stwierdza się zaburzeń czucia. Okres przeżycia chorych dzieci jest krótki - od kilku miesięcy do 3-4 lat. Około 10% tych dzieci może przeżyć dłużej, nigdy nie osiągając zdolności samodzielnego siadania i unoszenia głowy. Dłuższa obserwacja daje możliwość stwierdzenia, że są one na ogół świetnie rozwinięte umysłowo. Jest to postać ostra 1.

Bardziej przewlekła postać zaniku rdzeniowego, tak zwana przetrwała choroba Werdniga-Hoffmanna zaczyna się zazwyczaj nieco później - od 3 do 18 m. życia, objawy są mniej ostre niż w postaci 1, dzieci siedzą samodzielnie, postawione stoją, nie potrafią jednak stać same ani nauczyć się chodzić. Postać tę nazywamy postacią pośrednią 2. Okres przeżycia bywa dość długi.

Postać 3 dotyczy łagodniejszej SMA przewlekłej. Nazywa się ona młodzieńczą, chociaż przy dokładniejszej analizie przypadków stwierdziliśmy, że już w 2-3 roku życia te dzieci mają b. dyskretne, przeważnie niezauważone przez rodziców objawy. Wyróżnienie tej postaci stało się możliwe dzięki wprowadzeniu badań EMG, które pozwoliły Kugelbergowi i Welander wykazać, że zespół ten rozpoznawany uprzednio jako dystrofia jest neurogeny (1954, 1956) (6). Dzieci osiągają zdolność chodzenia - w jednych przypadkach tylko na kilka lat, w innych do późnej starości. Okres przeżycia nie różni się od zdrowej populacji.

Przez sto lat dzielące nas od pierwszych opisów choroby można było jedynie poszerzać wiedzę o niej przez analizę rodowodów, ulepszanie oceny biopsji mięśniowej i badania elektrofizjologicznego. Dla profilaktyki ważne były dane epidemiologiczne wskazujące na dziedziczenie autosomalne recesywne i na znaczenie małżeństw zawieranych wśród bliskich krewnych. Zwracało uwagę występowanie w 1/3 rodzin

Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych Centrum MDiK PAN

^{X)} Prace prowadzone w ramach grantu KBN Nr 4P05E 001 12 wspólnie z Zakładem Genetyki IPN (kier. prof. J. Zaremba) i Zakładem Genetyki Instytutu Matki i Dziecka (kier. prof. T. Mazurczak)

klinicznej zmienności wewnątrzrodzinnej, tzn. dwóch lub trzech różnych postaci choroby w rodzeństwie.

Badania polskie datujące się mniej więcej od 1962 r. początkowo dotyczyły głównie charakterystyki samego procesu chorobowego oraz epidemiologii. Zespół badawczy, który zebrał do 1990 r. 946 przypadków dziecięcego dosiebego zaniku rdzeniowego scharakteryzował proces leżący u podstaw tego zaniku jako odnerwienie zachodzące w życiu płodowym, wykazując niedojrzałość mięśnia, motoneuronu i nerwu ruchowego w SMA, zwłaszcza postaci 1 (3, 4). Wskazywaliśmy na różnicę między odnerwieniem obserwowanym w zaniku rdzeniowym a odnerwieniem dojrzałego mięśnia. W ostatnich latach z Zespołu wyszły prace opisujące apoptozę w mięśniu u dziecka z SMA1 - zjawisko niespotykane u zdrowych dzieci poza okresem płodowym (2). Zjawisko to świadczy również o niedojrzałości struktury mięśniowej.

Kliniczna zmienność wewnątrzrodzinna dała impuls do dyskusji czy wszystkie trzy postaci SMA są nozologicznie jedną, czy też odrębnymi trzema chorobami. Tego problemu nie sposób było rozwiązać w erze przedmolekularnej.

W 1990 r. stwierdzono (1, 8), że 1) przypadki zaniku rdzeniowego (dosiebego) mapują się do długiego ramienia chromosomu 5 (region 5q 11.2-13.3) oraz, że dotyczy to zarówno postaci ostrej jak i chronicznej.

W 1995 r. zidentyfikowano dwa geny znajdujące się w omawianym regionie - gen SMN (survival motoneuron - gene) (7) oraz NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) (10). Ostatnio polscy naukowcy włączyli się do tych badań. W nieformalny sposób podzieliliśmy obszar kraju na 2 podobszary, którym zagwarantowaliśmy nieodpłatne testy genetyczne. W ciągu ostatniego półtora roku wykonano 124 badania w kierunku poszukiwania delecji SMN i 69 NAIP.

Częstość występowania w Polsce dosiebnej dziecięcej SMA szacuje się na 1:10000. Jak wszędzie tak i w Polsce 95-98% przypadków SMA wykazuje delecję genu SMN - dziedziczną lub de novo. Dotyczy ona eksonu 7 lub 7 i 8 tego genu. Region ten odznacza się występowaniem dwóch odwróconych względem siebie kopii genu - centromerowej i telomerowej. Oprócz genu SMN znajduje się tu gen NAIP również w dwóch kopiach i gen p44 - główny czynnik transkrypcyjny. Cały region ma też wiele powtórzonych sekwencji i pseudogenów, co czyni go niestabilnym.

Jak powiedziano wyżej, z wymienionych genów największe znaczenie - przynajmniej na dziś - ma gen SMN, którego produktem jest białko SMN o 9 eksonach i ciężarze molekularnym 38 kDa. W 95-98% przypadków SMA występuje delecja 7 i 8 eksonów, poza tym mogą występować punktowe mutacje, mikrodelecje w 3 eksonie, duplikacje w 6 eksonie.

Wysoką ekspresję ma to białko w mózgu, wątrobie, nerkach, umiarkowaną w mięśniu sercowym i szkieletowym, niską w fibroblastach i limfocytach.

Centromerowe białko SMN w postaci 3 SMA jest prawidłowe, w postaci 1 SMA obniżone. 5 jednonukleotydwów różniących SMN telomerowe od centromerowego znajdują się: jeden w eksonie 7, jeden w eksonie 8, dwa w 7 intronie, jeden w 6 intronie. 5% osobników zdrowych ma delecję centromerowego SMN.

Pozostałe geny: NAIP, p44 mają znaczenie raczej tylko modulujące. NAIP też występuje w dwóch kopiach, z których aktywnym białkiem jest tylko produkt telomerowego genu.

NAIP ma 17 eksonów, ciężar molekularny 156 KDa. Delecje eksonów 4 i 5 występują w 45% SMA1, w 12-18% SMA 2 i 3, bywają także u osób zdrowych.

Wysoka ekspresja tego genu występuje w łożysku i wątrobie, niższa w rdzeniu kręgowym, fibroblastach i limfocytach. Centromerowa kopia nie zawiera eksonów odpowiadających 4 i 5 eksonom. Białka NAIP posiadają zdolność hamowania apoptozy, ale w zasadzie gen ten ma znaczenie raczej tylko modelujące.

Rola genu p44 w kształtowaniu fenotypu chorobowego nie jest znana. Telomero-wa kopia genu p44 (BTF 2p44) jest położona dystalnie w stosunku do innych genów. Bierze udział w transkrypcji, naprawia DNA, kontroluje cykl komórkowy. Delecję stwierdza się u 15% SMA postaci ostrej, ale także u osobników zdrowych. Centromerowa kopia tego genu położona jest proksymalnie w stosunku do innych genów tego regionu, w porównaniu z telomerową występują cztery substytucje, ekspresję stwierdza się w trzustce, mózgu, nerkach, wątrobie, płucach, mięśniu szkieletowym i sercowym, łożysku. Gen P44 chyba nie ma większego wpływu na przebieg SMA.

W sumie z pewnością można stwierdzić tylko to, że występowanie choroby koreluje z delecją SMN, postać choroby uzależniona jest prawdopodobnie również od wielkości delecji, która może obejmować większe obszary regionu, włączając i inne geny. Delecje większe niż 70Kb i obejmujące kilka genów są obserwowane przede wszystkim w ostrej postaci SMA.

Oprócz wielkości delecji obserwuje się korelację stanu klinicznego z poziomem białka SMN, bardzo niskiego w ciężkiej postaci SMA.

Nadal pozostaje dużo pytań i otwartych problemów, np. delecja występująca u bezobjawowego rodzeństwa chorych?, dokładny mechanizm zmienności wewnątrzrodzinnej?, drogi poszukiwania terapii?

Diagnostyka różnicowa SMA, przy wykorzystaniu badań genetycznych nie zawsze jest tak łatwa jak nam się początkowo wydawało. Proste zasady rozpoznawania nie zawsze zdają egzamin. Co prawda na podstawie badań molekularnych można odróżnić już procesy symulujące SMA, np. jak:

- dystalną postać zaniku mięśni (Lamberta - Dycka)
- przeponowo-rdzeniowy zanik mięśni
- oliwkowo-mostowo-móźdzkowy zanik mięśni ze spinalnymi elementami od dosiebnej dziecięcej postaci SMA, ale już wcale niełatwo jest odróżnić SMA od atrogrypozy, która w 50% badanych przypadków okazała się mieć taką samą delecję jak dosiebna SMA (9). Jeszcze trudniej wyjaśnić przypadki hypomielinizacyjnej wrodzonej neuropatii, które także wykazały tę samą delecję co SMA.

To wszystko wymaga ostrożności i stopniowych rozwińań.

Powstają pytania na które być może już jutro będzie odpowiedź:

- 1) Dlaczego, jeżeli SMN występuje tak powszechnie w tkankach, jego brak odbija się tylko na motoneuronach?
- 2) Rola białkowego produktu centromerowego jest jeszcze niejasna. Istnieje hipoteza zastąpienia białka telomerowego SMN przez centromerowe białko, co może wpłynąć na łagodniejszy fenotyp – podwojenie kopii centromerowych (konwersja) mogłoby, być może, całkowicie zapobiec chorobie. Może to uzasadnić obecność u zdrowych osobników homozygotycznej delecji centromerowej.

W SMA postaci 2 i 3 telomerowej kopii towarzyszy kilka centromerowych, natomiast tylko jedna kopia centromerowa występuje w postaci 1 SMA.

„Manipulacja” genami ewentualnie mogłaby przybliżyć wyjaśnienie nie tylko różnych postaci SMA, ale i klinicznej zmienności wewnątrzrodzinnej.

Niewyjaśniony jest też, zresztą nie potwierdzony do końca, wpływ płci na częstość występowania choroby i jej przebieg.

Oczywiście zagadek jest jeszcze dużo, ale z satysfakcją można powiedzieć, że jesteśmy w stanie, również u nas w kraju, identyfikować chorych z SMA, wyłączyć SMA oraz przeprowadzić diagnostykę prenatalną, a także wykrywanie nosicielstwa.

Mamy nadzieję, że będziemy uczestniczyć również w próbach - oby udanych - przyszłej terapii.

WYBRANE PIŚMIENNICTWO

1. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H. et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990, 344, 540-541
 2. Fidziańska A. Spinal muscular atrophy in childhood. *Seminars in Paediatric Neurology* 1996, 3, 2, 53-58
 3. Hausmanowa-Petrusewicz I., Fidziańska-Dolot A. Clinical features of infantile and juvenile spinal muscular atrophy. In: *Progressive Spinal Muscular Atrophies*, pp. 31-42. Eds. I. Gamstorp and H.B. Sarnat. Raven Press, New York, 1984
 4. Hausmanowa-Petrusewicz I. A research strategy for the resolution of childhood spinal muscular atrophy (SMA). Merlino E., Granata C., Dubowitz V., eds. *Current concepts in childhood spinal muscular atrophy*. Wein: Springer-Verlag, 1989, 21-32
 5. Hoffmann J. Über chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. *Dtsche Z. Nervenheilk* 1893, 3, 427-470
 6. Kugelberg E., Welander I. Familial neurogenic (spinal?) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy. *Acta Psychiatr. Scand.* 1954, 29, 42-43
 7. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995, 80, 155-165
 8. Melki J., Sheth P., Abdelhak S. et al. Mapping of acute (type 1) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. *Lancet* 1990, 326, 271-273
 9. Morrison K.E. Advances in SMA research: review of gene deletion. *Neuromusc. Disord.* 1996, 6, 397-408
 10. Roy N., Mahadevan M.S., McLean M. et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995, 80, 167-178

11. Sevestre M. Paralyse flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-ne. *Bill. Soc. Ped. Paris*, 1899, 1, 7-13
 12. Werdnig G. Die fuhinfantile progressive spinale Amyotrophie. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1894, 26, 706-744

Zainteresowanym autor służy obszernym piśmiennictwem na omawiany temat.