

NEUROMUSKULARNE BOLESTI (novije spoznaje)

Marina Blažević¹, Dubravko Marković², Leo Pažanin³

^{1,2} Opća bolnica Pula, Djelatnost za neurologiju, ³ Zavod za patologiju “Ljudevit Jurak”, Zagreb

Summary: Although new diagnostic methods have been developed, unfortunately no causal treatment of inherited neuromuscular diseases exists so far. However, there have been numerous new findings in this area in the last ten years. For example, it has been found that genes mutated in family cases of amyotrophic lateral sclerosis are the SOD1 gene, senataxin (SETX or ALS4), ALS2 gene, vesicle associated protein B (VAPB), NEFH and ALS8. Riluzole is still used in the treatment of ALS. In the treatment of muscular dystrophy in mouse models another potential form of future gene therapy has been demonstrated. It is called treatment with “booster genes”. Numerous genes that cause different forms of Charcot-Marie-Tooth disease have been discovered. The genetic-molecular analysis confirms the disease. The treatment of the disease is symptomatic, but as a possible future treatment option ascorbic acid and antagonists of the progesterone receptors is mentioned. More recently a new group of diseases that are classified as neuromuscular diseases was described. This group includes diseases of ion channels, which are also known as channelopathies. It was proven that this group of diseases is caused by mutations of chloride, calcium, sodium and potassium ion channels. Episodic ataxia type 1 and 2, hyperkalemic periodic paralysis, familial hemiplegic migraine and malignant hyperthermia are just some of channelopathies.

Key words: neuromuscular diseases, classification, genetics

Uvod

Podjela, klasifikacija neuromišićnih bolesti (NMB) na suvremeni način, nastala je ponajprije razvojem neuropatologije od Adama do Dubowitza i drugih (1, 6, 7, 16, 22). Klasifikacija jest i danas predmet rasprava. Ne čudi nas stoga, što se jedan od pionira moderne neuropatologije NMB s pravom pitao: Kako podijeliti neuromuskularne bolesti? Klasifikacija bolesti jest traženje sustavne greške u veličanstvenom planu prirode (12). Niti danas nismo sigurni što uzrokuje amiotrofičnu lateralnu sklerozu. Ne znamo, zapravo niti što je najbolje u liječenju NMB, bez obzira što se u području genetike dogodila eksplozija spoznaje. Možda je to ono što tolike kliničare i istraživače magično privlači ovom području medicine. U preglednome članku pokušat ćemo što jasnije prikazati novija saznanja o NMB.

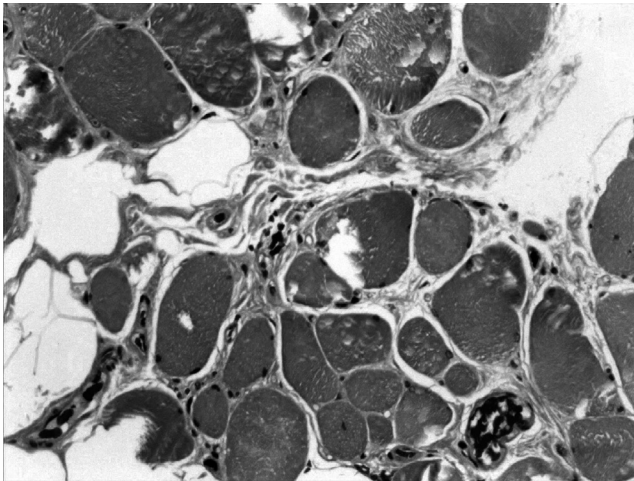
PRIMARNE BOLESTI MIŠIĆA (MIOPATIJE)

Nasljedne miopatije

Mišićne distrofije su progresivna skupina degenerativnih bolesti koje se mogu javiti u različitoj životnoj dobi. U osnovi bolesti leži genetska mutacija. Klasifikacija prema Jerusalemu (1979.) opisuje sedam tipova progresivnih mišićnih distrofija. Kao učestalost javljanja navodi se 1 oboljeli na 10.000 osoba. Češće se javlja u muške nego u ženske djece (15, 23, 30).

Duchenneova mišićna distrofija (DMD) je najčešća u skupini nasljednih mišićnih distrofija. Nasljeđuje se X-vezano recesivno s incidencijom od 1: 3.600 osoba muškog spola. Uzrok bolesti je mutacija gena za citoskeletni protein distrofin na lokusu Xp21 koji se nalazi u skeletnom, srčanom

mišiću, mrežnici, mozgu ali i u glatkim mišićnim vlaknima. Distrofin je dio proteinskog kompleksa stanične membrane u kojem se još nalaze i sarkoglikani, distroglikani, sarkospan, distrobrevin i sintrofin. Poremećaji u stvaranju ovog proteina dovode do propadanja mišićnih vlakana a na njihovom mjestu proliferira masno i vezivno tkivo (slika 1.) Naime, oštećeni distrofin ne može stabilizirati staničnu membranu, radi čega u oštećenu stanicu ulazi kalcij. Kao posljedica dolazi do propadanja mišićnih vlakana. Za sada samo kortikosteroidi pokazuju učinak u liječenju Duchenneove distrofije usporavajući proces nekroze mišićnih vlakana. Dijagnoza se potvrđuje PCR metodom i biopsijom mišića, a moguća je i prenatalna dijagnostika. (15, 17, 23). U Beckerovoj mišićnoj distrofiji dolazi do mutacije na istom lokusu, ali se bolest javlja u nešto kasnijoj životnoj dobi djeteta i očekivano trajanje života je puno dulje u odnosu na Duchenneovu distrofiju. Razlika između tih dviju distrofija također leži u distrofinu: kod Duchenneove mišićne distrofije distrofin se proizvodi u vrlo malim količinama ili se uopće ne proizvodi, dok se kod Beckerove distrofije distrofin proizvodi, ali je količinom nedostatan, veličinom je prevelik ili je smanjene molekularne težine. U ostale mišićne distrofije spadaju Emery-Dreifuss mišićna distrofija (skapulooperonealna ili skapulohumeralna mišićna distrofija), miotonična distrofija ili Steinertova bolest, ekstremitetno-pojasna mišićna distrofija, facioskapulohumeralna mišićna distrofija (Landouzy-Dejerineova bolest), kongenitalna mišićna distrofija i brojne druge (15, 23, 29, 32).



Slika 1. Mišićna distrofija. Varijabilnost veličine mišićnih vlakana i intersticijska fibroza (Mallory, 400x).

Facioskapulohumeralna mišićna distrofija (FSHD) također je nasljedna muskularna bolest koja najčešće pogađa muški spol koji je teže aficiran bolešću. Incidencija u populaciji iznosi 1 : 15.000, a prenosi se autosomno-dominantno s mutacijom na kromosomu 4, odnosno genskim lokusom 4q35 u oko 95% oboljelih. Najčešće se počinje manifestirati slabošću mišića lica, a nakon toga se širi distalno. Često je udružena sa sensorineuralnim gubitkom sluha i vaskulopatijom retine.

Otkriveno je da broj varijacija kopija dijelova DNA ljudskog genoma važan za genetsku raznolikost. Kada se broj kopija D4Z4 ponavljajućih sekvenci na kromosomu 4q35 radi mutacija smanji ispod normalnog broja koji iznosi minimalno 11 ponavljanja dolazi do razvoja facioskapulohumeralne distrofije. Međutim, postoje i brojni drugi čimbenici koji su nužni i utječu na razvoj bolesti. Samo neki od tih čimbenika uključuju mutacije FRG2, DUX4 i DUX4C gena i smanjenu metilaciju D4Z4 sekvenci. Nisu ni svi slučajevi pojave FSHD povezani sa mutacijama na četvrtom kromosomu, a postoje i asimptomatski slučajevi, što dodatno govori o složenosti bolesti (2, 17, 15, 23).

Kod ekstremitetno-pojasnog tipa distrofija dolazi do mutacija gena, odnosno proteina koji su sastavni dijelovi distrofinskog proteinskog kompleksa mišićne stanične membrane – α , β , γ , δ sarkoglikana. Neki drugi od ukupno 16 genetskih oblika ekstremitetno – pojasnih distrofija mogu nastati i zbog mutacije gena odnosno proteina koji nije dio distrofinskog proteinskog kompleksa. Tako mutacija gena za kalpain-3 uzrokuje ekstremitetno-pojasnu distrofiju tip 2A, dok se gen za disferlin povezuje s ekstremitetno-pojasnom distrofijom 2B. Zahvaćeni su mišići ramenog i zdjeliceg pojasa (15, 17, 32).

U radu Meulemans i sur. u 48-godišnje pacijentice s ekstremitetno-pojasnim tipom mišićne distrofije identificiran je temeljni molekularni defekt navedene bolesti. Molekularne analize dokazale su da su u mišićnom tkivu prisutne dvije nove heteroplazmne mitohondrijske DNA (mtDNA) nukleotidne aberacije, m.5888insA i m.14639A>G. Analize

pojedinih mišićnih vlakana također su pokazale da vlakna u kojima postoji defekt enzima citokrom c oksidaze, u usporedbi s vlaknima s urednom funkcijom citokrom c oksidaze, imaju višu razinu obje mutacije mtDNA (18).

Jedan od načina liječenja Duchenneove mišićne distrofije mogao bi uključivati nadomještaj mutiranog distrofina drugim sličnim proteinom, utrofinom, koji se normalo nalazi u fetalnim mišićnim stanicama. Također se spominju i virusni vektori koji bi bili u funkciji prijenosa komplementarne DNA do mišićnih stanica, ali je zapreka u tome što se ne zna sigurnost takvih vektora ili nema mnogo virusa koji bi mogli prenijeti tako veliku DNA. Budući da su se adenovirusi kao potencijalni virusi u takvoj genskoj terapiji pokazali nesigurnima, bilo je potrebno tražiti nove oblike virusa koji bi se mogli pokazati učinkovitima. Takav bi mogao biti parvovirus AAV (adeno-associated virus), odnosno serotipovi AAV1, AAV2, AAV6 i AAV8. Neke od poteškoća koje se moraju savladati da bi genska terapija uspješno funkcionirala je imunološka reakcija organizma, svladavanje krvne barijere i ravnomjerno raspoređivanje terapije po skupinama mišića (17, 26, 27).

U liječenju mišićnih distrofija na mišjim modelima dokazan je još jedan potencijalni oblik genske terapije u budućnosti pod nazivom liječenje *booster* genima. *Booster* geni ili "pojačivači" su geni koji sprječavaju posljedice genetske mutacije gena za distrofin. Naime, *booster* geni neće spriječiti genetsku mutaciju primjerice lokusa X2p1 ili pomoći u stvaranju funkcionalnog distrofina u mišićnim vlaknima, već će pomoći u stabilizaciji stanične membrane mišića, spriječiti apoptozu, nekrozu, upalu i stvaranje masnog i vezivnog tkiva u mišićima koji se javljaju kao posljedice nedostatnog distrofina. Neki od tih gena uključuju GalNAc transferazu transgen, integrin $\alpha 7$ transgen, ADAM 12, n-NOS, IGF-1, kalpastatin. Tako primjerice dušik oksid sintaza (n-NOS) smanjuje nekrozu, a za IGF-1 se smatra da povećava mišićnu snagu i smanjuje nekrozu. Navedena dva načina liječenja svakako ulijevaju nadu da bi se u budućnosti mogla liječiti a možda i izliječiti ova teška bolest (7, 27).

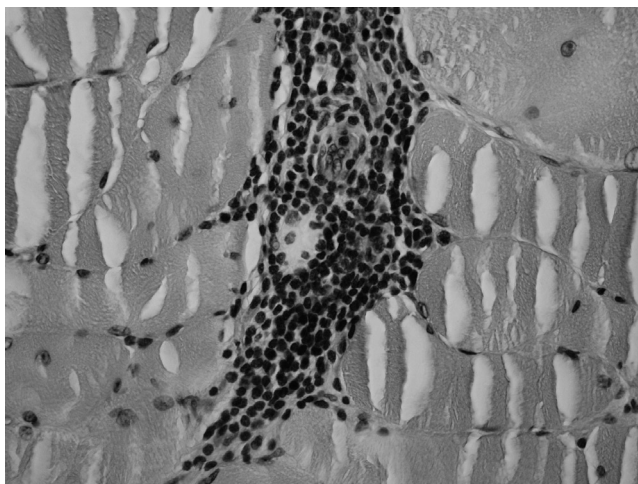
Stečene miopatije

U upalne miopatije svrstavaju se miozitis inkluzijskih tijela, dermatomiozitis, polimiozitis i sindrom preklapanja s mješovitim simptomima (slika 2.).

Sporadični oblik miozitisa inkluzijskih tijela je upalna miopatija s mikroskopski vidljivim inkluzijskim tijelima kod koje dolazi do progresije slabosti i atrofije mišića s potencijalnim razvojem disfagije tijekom bolesti. Do danas je ova bolest nedokazane etiologije i patogeneze, a ne postoji ni učinkovita terapija. Češća je kod muškaraca nego kod žena. Također se češće javlja kod osoba starijih od 50 godina i pripadnika bijele rase. Osim sporadičnog oblika, postoji i nasljedni oblik bolesti kod kojeg se ne javlja upalna komponenta. Diferencijalno dijagnostički može se raditi o bolesti motoričkog neurona ili još češće, o polimiozitisu, što pokazuje jedan prikaz slučaja pacijenta starije životne dobi u radu Munshi i sur. Naime, radi se o osobi koja je u više navrata hospitalizirana radi brojnih kroničnih bolesti i komor-

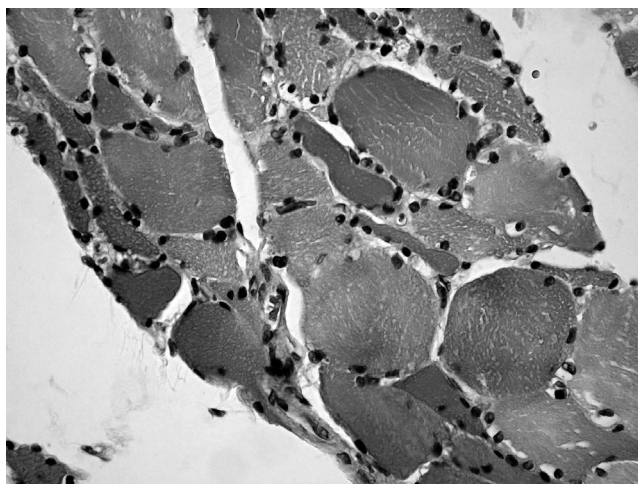
biditeta. Tijekom svake hospitalizacije žalila se na mišićnu slabost koja je progredirala. Kasnije je uvedena terapija kortikosteroidima, ali je mišićna biopsija dokazala da se radi o miozitisu inkluzijskih tijela, a spomenuta terapija je ukinuta.

Premda se disfagija kao simptom javlja u upalnim miopatijama, različite studije pokazuju različitu učestalost javljanja ovog simptoma. U jednoj se retrospektivnoj studiji autora H. Terry i sur. istraživalo značenje disfagije u upalnim miopatijama. Disfagija se pokazala najčešćom u pacijenata s miozitisom inkluzijskih tijela. U ukupnom uzorku nije se pokazala čestim simptomom. U navedenoj se studiji također pokazalo se da je u gotovo polovici pacijenata s upalnim miopatijama radi disfagije potrebno učiniti zahvate kao što su dilatacija jednjaka, krikofaringealna miotomija ili dilatacija i perkutana gastrostoma. Najslabiji oporavak imali su pacijenti s miozitisom inkluzijskih tijela (10, 20).



Slika 2. Miozitis. Endomizij prožet limfocitima (H&E, 400x).

NEUROPATIJE



Slika 3. Neurogena mišićna atrofija. Manje skupine malih, uglatih mišićnih vlakana (H&E, 400x).

Bolesti motoričkog neurona

U bolesti motornog neurona svrstane su amiotrofična lateralna skleroza (ALS), spinalna mišićna atrofija (SMA) i bulbospinalna mišićna atrofija (Kennedyjeva bolest) (4, 9). Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) karakterizirana je degeneracijom motoneurona i nakupljanjem proteina (proteinopatija). Riječ je o najčešćoj sustavnoj motoričkoj bolesti središnjega živčanog sustava koja zahvaća donji i gornji motoneuron. Učestalost bolesti iznosi 1,8 na 100.000 svjetskog stanovništva, ali postoje i odstupanja od navedene brojke (9, 23, 25, 34). Što se nomenklature tiče, amiotrofična lateralna skleroza poznata je i pod drugim nazivima, pa se tako spominje i kao bolest motornog neurona (BMN), Lou Gehrigova bolest, ali i kao Charcotova bolest, prema francuskom neurologu iz 19. stoljeća Jean-Martinu Charcotu koji je prvi klinički opisao ovu bolest (19, 25). Simptomi i znakovi ALS-a uključuju atrofiiju mišića, grčeve, slabost, fascikulacije i spasticitet. Disfagija i disartrijska upućuju na zahvaćenost kortikobulbarnih puteva. Senzorni poremećaji nisu tipični za ALS, ali se u nekim slučajevima mogu javiti. Demencija, okularni simptomi i autonomni simptomi kao što je poremećaj funkcija sfinktera se također opisuju kao rijetki simptomi ALS-a. Razlikujemo češći, sporadični, i rjeđi, obiteljski oblik bolesti. Pokazalo se da se u oko 20% obiteljskih slučajeva ALS-a javlja mutacija gena lociranog na 21. kromosomu. Radi se o SOD1 genu koji stvara Cu/Zn superoksid dismutazu. Smatra se da smanjena koncentracija mutiranog enzima ne može štititi živčanu stanicu od štetnih slobodnih radikala. Ostali geni koji su mutirani u obiteljskim slučajevima ALS-a su senataxin (SETX ili ALS4), ALS2 gen, vesicle associated protein B (VAPB), NEFH i ALS8. Sporadični slučajevi ALS-a također mogu nastati zbog mutacije SOD1 gena. U živčanim stanicama osoba s ALS-om pronađeni su fosforilirani neurofilamenti. Smatra se da patološke promjene neurofilamenata koji su u normalnim uvjetima odgovorni za aksoplazmatski transport dovode do neurodegeneracije. Ekscitotoksičnost glutamata se također navodi kao čimbenik koji uzrokuje degeneraciju motoneurona (4, 9, 19, 25, 34). Neka stanja mogu uzrokovati ALS-like sindrome. U takva se stanja ubrajaju paraproteinemije, limfomi, deficijencija heksoaminidaze A, intoksikacija olovom i živom, i u rijetkim slučajevima hipoglikemija udružena s hiperinzulizmom. Kada govorimo o liječenju ALS-a, treba napomenuti da ono još uvijek nije učinkovito. U upotrebi je riluzol koji smanjuje oslobađanje glutamata i na taj način produžava život oboljelih za nekoliko mjeseci. Važne su i potporne mjere kao što su mehanička ventilacija, nazogastrična sonda za potrebe hranjenja i multidisciplinarna skrb. Terapija IGF-1, antioksidansima i cilijarnim neurotrofnim faktorom rasta nije se za sada pokazala učinkovito. Na mišjim modelima korisnima su se pokazali kelati željeza koji smanjuju slobodne radikale kisika i gubitak motoneurona. Litij se također spominje kao potencijalni lijek. Istražuje se liječenje sporadičnih oblika ALS-a matičnim stanicama koštane srži koje bi usporile tijek bolesti (9, 19, 22, 31, 34).

Postoji nekoliko oblika spinalne mišićne atrofije. Klasificirana je kao:

SMA TIP I (Werdnig-Hoffmannova bolest) – teški infantilni oblik,

SMA TIP II – sporije progresivni kasni infantilni oblik,

SMA TIP III (Kugelberg-Welanderova bolest) – juvenilni kronični oblik,

SMA TIP 0 – najčešće dolazi do smrtonosnog ishoda u perinatalnom periodu; radi se o rijetkom fetalnom i teškom obliku bolesti (15, 23).

Spinalna mišićna atrofija je težak progresivni poremećaj čija incidencija iznosi 10-15 na 100 000 živorođene djece. Nasljeđuje se autosomno recesivno, iako su opisani i rijetki X-vezano recesivni i autosomno dominantni oblici. Genetski defekt leži na petom kromosomu gdje se nalazi SMN1 gen (*survival motor neuron-1 gene*). Na istom kromosomu postoji još jedan veoma sličan gen, SMN2 gen, koji također može biti mutiran u spinalnoj mišićnoj atrofiji. Uredna funkcija SMN2 gena uz mutirani SMN1 gen pridonijet će blažoj kliničkoj slici. Proteinski produkti SMN gena uz ostale proteine pomažu funkciji malih nuklearnih ribonukleoproteina koji imaju ulogu u transportu mRNA. Takav je slijed događaja poremećen u slučaju SMA i krajnji rezultat je smrt neurona. Što se liječenja tiče, obećavajuće rezultate daje beta 2 agonist – salbutamol, koji potiče SMN2 gensku ekspresiju i posljedično pridonosi boljoj motoričkoj funkciji. Riluzol je potencijalni lijek u liječenju spinalne mišićne atrofije (9, 15, 22). Bulbospinalna mišićna atrofija (BSMA) također je nasljedna bolest motoneurona. Navodi se kako antagonist testosterona – leuprorelin ima ulogu u smanjenju motorne degeneracije, a nakon supkutane primjene dovodi do olakšanja tegoba gutanja (9).

Bolesti neuromuskularne spojnice

Stečena mijastenija gravis, Lambert Eatonov mijastenični sindrom, kongenitalni mijastenični sindrom i neuromiotonija svrstani su u poremećaje neuromuskularnog prijenosa.

U slučaju najčešće bolesti u ovoj skupini, autoimunog poremećaja – mijastenije gravis, javljaju se protutijela na postsinaptičke mišićno specifične kinaze u rjeđim slučajevima, ali u najvećem broju slučajeva radi se o protutijelima na postsinaptičke acetilkolinске receptore. U prevalenciji se spominje 200-400 oboljelih na milijun ljudi (3, 9, 21, 23). U studiji autora Wei-Wei Wang i sur. u 54% ispitanih pacijenata s mijastenijom gravis dokazana su protutijela na acetilkolinске receptore. Protutijela na acetilkolinesterazu nađena su u 20% ispitivanih pacijenata, na rianodinske receptore u 55%, a titinske receptore u 64% ispitanika. Ista studija pokazuje veću učestalost javljanja antitijela na rianodinske i titinske receptore u osoba s kasnim nastupom bolesti (nakon pedesete godine), i veću učestalost javljanja antitijela na titinske receptore u osoba s timomom i teškim oblicima mijastenije gravis (13, 21, 33).

Učinkoviti, ali i najčešće upotrebljavani lijekovi u liječenju mijastenije gravis do danas su kortikosteroidi. Oni djeluju na limfocite interferirajući s njihovom proliferacijom, diferencijacijom i distribucijom. Obzirom na njihove brojne

nuspojave, u uporabi su još i azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin i mikofenolat mofetil (5, 13).

U studiji autora Konishi i sur. ispitivan je učinak imunosupresiva F 506 (takrolimus) u bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis koji su istovremeno u terapiji primarni prednizolon. Djelovanje FK506 sastoji se u tome da smanjuje proizvodnju antitijela djelujući na T limfocite. Rezultati dugotrajne uporabe takrolimusa (tijekom dvije godine) pokazali su da se u nešto više od polovice ispitanika doza prednizolona mogla smanjiti, dok je poboljšanje pokazalo 67% ispitanika. U većine ispitanika došlo je do smanjenja titra antitijela na acetilkolinске receptore. Kao nuspojave u liječenju mijastenije gravis takrolimusom spominju se diabetes mellitus, glavobolja i smanjenje broja limfocita. Uporaba ovakvih malih doza takrolimusa bez težih nuspojava potencijalna je metoda liječenja mijastenije gravis u budućnosti (16, 21).

Još jedan način liječenja koji se do sada pokazao učinkovitim u glodavaca, a u budućnosti bi mogao biti dostupan u liječenju mijastenije gravis u ljudi je uporaba inhibitora komplementa pod nazivom anti-C6 antitijela. Riječ je o antitijelima koji djeluju na principu blokiranja C6 komponente komplementa. Drugi potencijalni inhibitor komplementa je CR1 rekombinantni receptor. Od ostalih metoda pominje se i stvaranje tolerancije na acetilkolinске receptore i deplecija T ili B limfocita specifičnih za acetilkolinске receptore (5).

Mijastenična kriza izazvana je slabošću dišne muskulature. Dok je nekoć smrtnost bila velika, danas se u najvećem broju slučajeva uspješno liječi. Uzroci takvog stanja mogu biti različiti, a najčešće se radi o infekciji, nedovoljno kontroliranoj bolesti, zatim raznim skupinama lijekova kao što su antipsihotici, antibiotici, beta blokatori i antiepileptici. U liječenju takvog stanja primjenjuje se neinvazivna ventilacija, a prema potrebi i invazivna. Od lijekova se kao prvi izbor spominju imunoglobulini, radi često nedostupne plazmafereze, i kortikosteroidi (3).

Periferne neuropatije

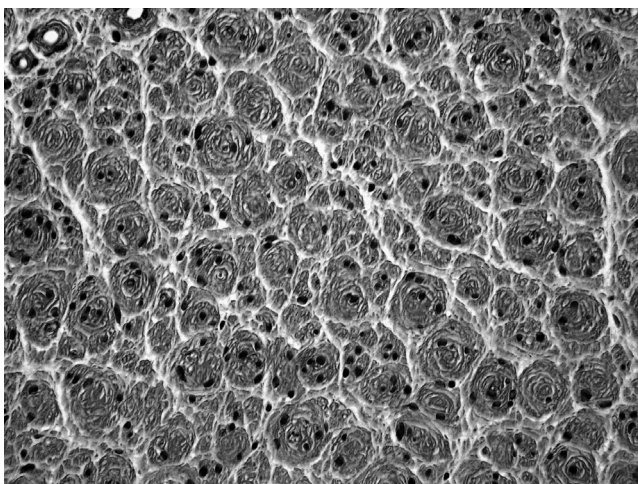
(bolesti perifernih živčanih vlakana)

U simptome perifernih neuropatija spadaju atrofija, slabost mišića, ortopedski poremećaji, parestezije, ataksija i autonomne disfunkcije. Mogu se svrstati u mononeuropatije jer zahvaćaju jedan živac, oligoneuropatije, zbog zahvaćenosti nekoliko izoliranih živaca, i polineuropatije, što znači da su zahvaćeni multipli periferni živci. Također razlikujemo stečene i nasljedne neuropatije. Stečene neuropatije mogu biti endokrine, imunološke, toksične, metaboličke, i paraneoplastične i upalne. Nasljedne neuropatije diferenciramo s obzirom na način nasljeđivanja, genetski poremećaj i poremećaj živčane provodljivosti, stoga mogu biti senzorne, aksonalne, autonomne, motorne i demijelinizacijske. Postoje i miješane autonomne, senzorne i motorne nasljedne periferne neuropatije. Ovdje su navedene najčešće nasljedne periferne neuropatije (1, 9, 14).

Nasljedne motorne i senzorne neuropatije (*Hereditary Sensory and Motor Neuropathies* – HSMN) za sada su klasificirane u dvije skupine. Razlikujemo HSMN tip 1 ili CMT

tip 1 (Charcot-Marie-Tooth tip 1) i HSMN tip 2 ili CMT tip 2. Postoji ukupno sedam oblika HSMN, a tip 1, 2 i 3 su najčešći. Populacijska prevalencija Charcot-Marie-Toothove bolesti (CMT) iznosi 17-40 : 100.000. CMT 1 ili HSMN 1 najčešće se nasljeđuju autosomno dominantno, rjeđe autosomno recesivno, a najrjeđe X-vezano. CMT 2 ili HSMN 2 mogu se nasljeđivati na isti način kao i tip 1. CMT 1 karakterizirana je kao dominantno demijelinizacijska neuropatija, a CMT 2 kao dominantno aksonalna neuropatija. CMT 3 ili HSMN 3 počinje u ranom djetinjstvu, i također spada u demijelinizacijsku neuropatiju (1, 14, 24).

CMT 1 očituje se slabošću mišića potkoljenica, atrofijom mišića i blagim senzornim ispadima. U rijetkim slučajevima može se razviti i gluhoća. Djeca s ovom bolešću često su nespretna i sklona padovima, ali ne radi se o brzoprogresivnom tijeku bolesti (slika 4.).



Slika 4. CMT1. Brojne lukovičaste strukture (Mallory, 200x).

Najčešći tip CMT-a 1 koji se javlja u 70-80% slučajeva je CMT tip 1A. Učestalost javljanja iznosi 1 : 5.000. Najčešće je uzrokovan duplikacijom gena PMP 22 na kromosomu 17p11.2-p12, čiji je proizvod periferni mijelinski protein – PMP 22. Smatra se da se sekundarno javlja i aksonalna degeneracija. Postoje i drugi oblici CMT 1 koji se razlikuju prema genskom lokusu na kojem se nalazi mutacija i kliničkoj slici: CMT tip 1B nastaje zbog mutacija MPZ (*Myelin Protein Zero*) na kromosomu 1q22, koji kodira adhezivni protein; CMT1C zbog mutacije gena LITAF ili SIMPLE; CMT 1D nastaje zbog mutacije gena ERG2, a CMT 1F zbog mutacije gena NEFL na kromosomu 8q21 (1, 15, 23, 28).

Dijagnoza se postavlja genetskom analizom mutacije gena PMP 22, a u slučaju potrebe biopsijom živca i genetskom analizom mutacija ostalih gena.

Što se liječenja tiče, iako za sada samo na životinjskim modelima, pokazalo se da askorbinska kiselina pridonosi mijelinizaciji i smanjuje ekspresiju PMP 22 u CMT 1A. Na životinjskim modelima također se pokazalo da primjena antagonista progesterona – onapristona smanjuje pojačanu ekspresiju PMP22 gena u CMT 1A (1, 28).

CMT tip 2 rjeđi je oblik CMT bolesti. Za razliku od CMT

tip 1, brzina živčane provodljivosti je u ovih oblika uredna ili neznatno usporena, a histološki se ne nalaze lukovičaste tvorbe kao odraz remijelinizacije aksona. I ovdje razlikujemo više oblika bolesti. Najčešći oblik CMT-a tip 2 je CMT 2A koji je udružen sa poremećajem bijele tvari, optičkom neuropatijom, gubitkom sluha i znakovima oštećenja piramidnih puteva. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a nastaje zbog mutacije gena MPZ i mitofusina 2. Smatra se da je mutacija gena za mitofusin 2 povezana s nenormalnim transportom mitohondrija duž aksona, što uzrokuje nedostatak energije u tom dijelu neurona. CMT 2B nastaje zbog mutacije gena Rab7 koji proizvodi protein RILP. RILP ima ulogu u unutarstaničnom lizosomalnom transportu. Ostali oblici označeni su kao CMT 2C-2L, a razlikuju se prema genskom lokusu i kromosomu na kojem se nalazi mutacija, i prema kliničkoj slici koja se ovisno o obliku bolesti može prezentirati slabošću proksimalnih ili distalnih mišića, u nekim slučajevima i slabošću glasnica, interkostalnih mišića i ošita, zatim skoliozom, abnormalnošću zjenica, optičkom atrofijom, slabošću mišića šaka, hiperkeratozom, ulceracijama ili gluhoćom (1, 23, 28).

Nasljedna neuropatija sa sklonošću kljenuti na tlačenje

Nasljedna neuropatija sa sklonošću kljenuti na tlačenje poseban je, ali CMT-u genetički srodan entitet (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies-HNPP*). Izazvana je je delecijom gena PMP 22 na kromosomu 17. Postoje i druge mutacije koje uzrokuju HNPP. Pojavljuje se s učestalošću od 1/10.000. Potreban je utjecaj iz okoline (tlačenje i/ili natezanje živca) kako bi se pojavila klinička slika pareze ili paralize. To se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi (1). Ni kod ove skupine neuromuskularnih bolesti ne postoji uzročno liječenje, već je terapija simptomatska i potporna u smislu fizikalne terapije i slučaju potrebe ortopedskog liječenja.

KANALOPATIJE

U novije se vrijeme opisuje nova skupina bolesti koje se svrstavaju pod neuromuskularne bolesti. Radi se o bolestima ionskih kanala koje se još nazivaju i kanalopatijama. Za ovu je skupinu bolesti dokazano da nastaju zbog mutacija kloridnih, kalcijevih, kalijevih i natrijevih kanala. Od ranije se zna da je funkcija ionskih kanala prijenos električnog signala, transepitelijalni transport, regulacija koncentracije iona i pH, regulacija staničnog volumena, a kalcij ima ulogu i kao drugi glasnik u kemijskoj signalizaciji. Ukoliko dođe do poremećaja ionskih kanala, takav poremećaj može uzrokovati bolesti koje se mogu odraziti na brojne organe i organske sustave: poremećaje bubrežne funkcije, endokrine poremećaje, koštane poremećaje, srčane aritmije, neurološke poremećaje i poremećaje skeletne mišićne ekscitabilnosti kao u miotonijama (6, 11).

Važnu ulogu u živčanom sustavu vrše upravo ionski kanali čija je uloga stvaranje, prijenos i suzbijanje akcijskog potencijala. Depolarizaciju neurona uzrokovat će otvaranje natrijevih kanala, otvaranje kalijevih kanala uzrokovat će

hiperpolarizaciju, dok u slučaju kloridnih kanala otvaranje može uzrokovati depolarizaciju ili hiperpolarizaciju. Kalcij ima ulogu drugog glasnika, a također uzrokuje depolarizaciju. Pokazalo se da pojačana funkcija mutiranih natrijevih kanala ili gubitak funkcije mutiranih kloridnih ili kalijevih kanala u živčanom sustavu dovodi do pojačane ekscitabilnosti. Kao posljedica hiperekscitabilnosti može se javiti epilepsija. Dokazano je da poremećaj funkcije kalijevih kanala uzrokuje određenu vrstu epilepsije, odnosno da mutacije KCNQ2 i KCNQ3 gena smještenih na kromosomima 20 i 8 uzrokuje benigne familijarne neonatalne konvulzije (BFNC) tip 1 i tip 2. Riječ je o generaliziranom obliku epilepsije u novorođenčadi, a poremećaj je poznat i pod nazivom idiopatska epilepsija. KCNQ2 i KCNQ3 su kalijevi kanali smješteni u središnjem živčanom sustavu. Smatra se da mutirani kalijevi kanali koji imaju smanjenu funkciju dovode do toga da ostaju duže otvoreni. Ovi oblici epilepsija nisu česti, a klinički se prezentiraju kratkim i učestalim epileptičkim napadajima s kloničkim pokretima, plitkim disanjem, nepraćenjem pogleda, automatizmima, treptanjem i zurenjem. Napadi su prolaznog karaktera, a promjene se mogu detektirati na EEG-u. U jednom od radova navodi se da mogućnost da djeca kasnije u životu razviju epilepsiju iznosi 10-16% (6, 8, 11).

Rijetka autosomno dominantna nasljeđena kanalopatija je epizodična ataksija tip 1 (EA1). Uzrokovana je disfunkcijom kalijevih kanala. U kliničkoj slici javljaju se napadaji ataksije s miokimijom koja je čest ali i stalan simptom, a postoji i gubitak koordinacije. EA 1 nastaje zbog *missense* točkaste mutacije gena KCNA1/Kv1.1 na kromosomu 12p13 koji kodira neuronalni kalijev kanal (6, 8).

Što se tiče mutacija voltažnih natrijevih kanala, u ove se poremećaje ubrajaju nedistrofične miotonije i periodični paralitički poremećaji skeletnih mišića. Hiperkaliemična periodična paraliza (HiperPP) također se ubraja u ovu skupinu. Riječ je o autosomno dominantnom poremećaju. U kliničkoj slici se javljaju napadi mišićne slabosti koji tijekom godina napreduju i dovode do miopatije. Otkriveno je da mutirani gen koji kodira alfa podjedinicu natrijevih kanala u mišićnom vlaknu pokazuje odstupanja od normalne inaktivacije i aktivacije i uzrokuje hiperPP. Osim hiperPP, mutacije istih kanala uzrokovat će i miotoniju permanentis/fluctuans, acetazolamid osjetljivu miotoniju i kongenitalnu paramiotoniju (6, 15).

Također je otkriveno da su familijarna hemiplegična migrena (FHM) i epizodična ataksija tip 2 (EA2) uzrokovane mutacijom gena CACNA1A4 koji kodira α_{1A} podjedinicu kalcijevih kanala. FHM je podvrsta migrene i autosomno dominantni poremećaj rijetke pojavnosti. U slučaju EA2 radi se o autosomno dominantnom paroksizmalnom poremećaju. Maligna hipertermija u oko polovice slučajeva nastaje radi mutiranog rianodinskog receptora. Genetski lokus za kalcijev kanal nalazi se na kromosomu 19q13.1, a mutacija se može dokazati genetskom analizom. U kanalopatije povezano sa mutacijama gena za kalcijeve kanale također spadaju spinocerebelarna ataksija tip 6, hipokaliemična periodična paraliza i nepotpuna X-vezana kongenitalna noćna sljepoća. (6, 15).

Zanimljivo je da je kongenitalni mijastenični sindrom još jedan poremećaj koji se opisuje kao poremećaj vezan uz mutacije ionskih kanala. Naime, na neuromuskularnoj ploči dolazi do vezanja acetilkolina za nikotinske acetilkolinske receptore (CHRNA1). Mutacije nikotinskih acetilkolinskih receptora dovode do produljene aktivacije natrijevih kanala i mogu dovesti do navedenog poremećaja (11, 15).

Otkrićem kanalopatija dane su mogućnosti za otkrivanjem novih terapijskih metoda u budućnosti. Kao što je u početku spomenuto, poremećaji ionskih kanala ne utječu samo na funkciju živčanog sustava nego se odražavaju i na ostale organske sustave, što govori o tome kako se radi velikoj skupini poremećaja. U budućnosti će još boljem razumijevanju ovih poremećaja pridonijeti i otkrivanje mehanizma njihovih nastanka (8, 11).

Izvori / References

1. Barišić Nina, Lehman Ivan. *Nasljedne polineuropatije: molekularna genetika i raznolikost kliničke slike*. Paediatr Croat. 2008; 52: 131-8.
2. Cabianca Selvaggia Daphne, Gabellini Davide. *FSHD: Copy Number Variations on the Theme of Muscular Dystrophy*. J. Cell Biol. 2010. December; Vol. 191 No. 6: 1049-60.
3. Chaudhuri A., Behan P.O. *Myasthenic Crisis*. Q J Med 2009; 102: 97-107.
4. Chio A, Borghero G, Pugliatti Maura et al. *Large Proportion of Amyotrophy Lateral Sclerosis Cases in Sardinia Due to Single Founder Mutation of the TARDBP Gene*. Arch Neurol 66/5: 595-606.
5. Conti-Fine Bianca M., Milani Monica, Kaminski Henry J. *Myasthenia Gravis: Past, Present, and Future*. J. Clin. Invest 2006; 116: 2843-54.
6. Cooper Edward C., Yeh Jan Lily. *Ion Channel Genes and Human Neurological Disease: Recent Progress, Prospect, and Challenges*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; Vol 96: 4759-66.
7. Engvall Eva, Wewer Ulla M. *The New Frontier in Muscular Dystrophy Research: Booster Genes*. The FASEB journal. 2003. September; Vol. 17: 1579-84.
8. Felix Ricardo. *Channelopathies: Ion Channel Defects Linked to Heritable Clinical Disorders*. J Med Genet. 2000; 37: 729-40.
9. Finsterer Josef, Papic Lea, Auer-Grumbach Michaela. *Motor Neuron, Nerve, and Neuromuscular Junction Disease*. Current Opinion in Neurology. 2011; 24: 469-74.
10. H. Terry, Brumfield Kathlyn A., Hoskin Tanya L. et al. *Dysphagia in Inflammatory Myopathy: Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Outcome in 62 Patients*. Mayo Clin Proc. 2007; 82(4): 441-7.
11. Hubner Christian A., Jentsch Thomas J. *Ion Channel Diseases*. Human molecular genetics. 2002, Vol 11, No 20: 2435-45.
12. Jušić A. *O neuromuskularnim bolestima*. Neurologija, Zagreb, 1987; 26: 3-9.
13. Jušić A. *Myasthenia gravis, ihre Aetiopathogenese und die elektrophysiologische Differentialdiagnose*. Psychiatr neurol

- med Psychol. 1974; 24:35-55.
14. Kim SM, Chung KW, Choi JY. *Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies (HNPP) Patients of Korean Ancestry with Chromosome 17p11.2-o12 Deletion*. Exp Mol Med. 2004; 36: 28-35.
 15. Kliegman Robert M., Behrman Richard E., Jenson Hal B. et al. *Neuromuscular Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics*. 2007; 2531-67.
 16. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M et al. *Long-Term Treatment of Generalised Myasthenia Gravis with FK506 (Tacrolimus)*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76: 448-50.
 17. Lovering Richard M, Porter Neil C, Bloch Robert J. *The Muscular Dystrophies: From Genes to Therapies*. Phys Ther. 2005; 85: 1372-88.
 18. Meulemans Ann, De Paepe Boel, De Bleecker Jan et al. *Two Novel Mitochondrial DNA Mutations in Muscle Tissue of a Patient With Limb-Girdle Myopathy*. Arch Neurol. 2007; 64(9): 1339-43.
 19. Mitsumoto Hiroshi, Hanson Maurice R., Chad David A. *Amyotrophic Lateral Sclerosis. Recent Advances in Pathogenesis and Therapeutic Trials*. Arch Neurol. 1988. Feb; 45: 189-202.
 20. Munshi Sunil K., Thanvi Bhomraj, Jonnalagadda S. J. et al. *Inclusion Body Myositis: An Underdiagnosed Myopathy of Older People*. Age and Ageing 2006; 35: 91-4.
 21. Newson-Davis. *Imunologija miastenije gravis i Lambert-Eatonova sindroma*. *Novosti u neuromuskularnim bolestima*. Ur. Jušić A. Školska knjiga, Zagreb, 1989; 5-12.
 22. Orrell Richard W. *Motor Neuron Disease: Systematic Reviews of Treatment for ALS and SMA*. British Medical Bulletin 2010; 93: 145-59.
 23. Poeck Klaus. *Sustavne bolesti središnjeg živčanog sustava. Miopatije*. Neurologija; Školska knjiga Zagreb, 2000; 469-92.
 24. Reilly Mary M. *Classification of the Hereditary Motor and Sensory Neuropathies*. Current Opinion in Neurology 2000; 13: 561-64.
 25. Riosa Paola. *Novije spoznaje o etiopatogenezi amiotrofične lateralne skleroze*. Glas. pul. boln. 2008; V/1: 85-116.
 26. Rodino-Klapac Louise R., Chicoine Louis G., Kaspar Brian K. et al. *Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. Expectations and Challenges*. Arch Neurol. 2007; 64(9): 1236-41.
 27. Roelofs RI, Saavedra Gloria, Law PK et al. *Treatment of Duchenne's Muscular Dystrophy with Penicillamine*. Arch Neurol 1979; 36:266-68.
 28. Shy Michael E. *Charcot-Marie-Tooth Disease: An Update*. Curr Opin Neurol. 2004; 17: 579-85.
 29. Soteriadou-Vayenas C, Papapetropoulos T. *Myotonic Dystrophy: Hypothesis and Fact About the Illness of the Ypsilante Brothers*. J Neurol Sci 1989; 90: 231-37.
 30. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. *Myotubular Myopathy*. Arch Neurol 1966; 14: 1-14.
 31. Strickland D, Smith SA, Doliff G et al. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Occupational History*. Arch Neurol 1996; 53: 730-3.
 32. Walton Jn, Gardner-Medwin D. *Progressive Muscular Dystrophy and the Myotonic Disorders*. U. Ed. Walton J. Disorders of voluntary muscle 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1981; 481-525.
 33. Wei-Wei Wang, Hong-jun Hao, Feng Gao. *Detection of Multiple Antibodies in Myasthenia Gravis and its Clinical Significance*. Chin Med J 2010; 123(18): 2555-8.
 34. Wood-Allum Clare, J Shaw Pamela. *Motor Neurone Disease: A Practical Update on Diagnosis and Management*. Clinical Medicine. 2010, Vol 10, No 3: 252-8.
- Adresa za dopisivanje:** Marina Blažević, dr. med.
Sv. Ivan 21/1, 52 420 Buzet
E-mail: marina.blazevich@gmail.com