



Drodzy Rodzice Pacjentów, Drodzy Pacjenci

Ogólna charakterystyka dziedzicznych spastycznych paraplegii

Dziedziczne spastyczne paraplegie (SPG), (ang. Hereditary Spastic Paraplegias - HSPs) stanowią grupę schorzeń neurodegeneracyjnych, objawiających się postępującym niedowładem spastycznym kończyn dolnych, wynikającym z zaburzonej funkcji neuronów dróg korowo-rdzeniowych.

Drogi korowo-rdzeniowe zawierają włókna przewodzące pobudzenia z kory mózgu do komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego, a następnie bodźce z rdzenia są przekazywane do mięśni poprzecznie prążkowanych przez nerwy rdzeniowe. Drogi korowo-rdzeniowe są odpowiedzialne za wykonywanie ruchów dowolnych, wpływają na utrzymanie prawidłowego napięcia mięśni.

Pierwsze opisy schorzenia pojawiły się pod koniec XIX wieku: w 1880 niemiecki neurolog Ernst Adolf Gustav Gottfried von Strümpell przedstawił objawy kliniczne, a następnie w 1888 szerzej klinicznie opisał chorobę francuski neurolog Maurice Lorrain w 1888. Od nazwiska tych lekarzy pochodzi nazwa - choroba Strümpell-Lorrain.

Obecnie wiadomo, iż nie jest to jedna jednostka chorobowa, ale blisko 90 scharakteryzowanych typów, u podłoża których leżą warianty patogenne, czyli uszkodzenia bardzo różnych genów kodujących białka pełniące ważne funkcje dla drogi korowo-rdzeniowej.

Uszkodzenie konkretnego genu (składającego się z sekwencji kodującej -tzw. eksonów i niekodującej -tzw. intronów) powoduje, że informacja genetyczna w nim zawarta jest nieprawidłowo przepisywana na cząsteczki tzw. mRNA (nośnika informacji genetycznej). W związku z tym nośnik ten przekazuje nieprawidłowe dane do miejsca w komórce, gdzie są produkowane białka. Wówczas białko powstaje uszkodzone, o nieprawidłowym działaniu lub w ogóle nie powstaje. Taka sytuacja niekorzystnie wpływa na komórki, tzn. neurony drogi korowo-rdzeniowej, powodując ich uszkodzenie oraz stopniowy zanik. Z uwagi na te procesy SPG zaliczamy do chorób o neurozwyrodnieniowym charakterze.

Prawidłowa funkcja neuronów drogi korowo-rdzeniowej zależna jest od wielu białek o różnej funkcji: budulca różnych części komórki, transportera, elementu przemian metabolicznych. Taka różnorodność ma swoje odbicie w dużej heterogenności HSP, zarówno pod względem klinicznym jak i genetycznym. Klinicznie wyróżniono dwie postaci HSP: formę czystą i złożoną. Pierwsza z nich charakteryzuje się występowaniem niedowładów kończyn dolnych z wzmożonym napięciem mięśni. W formie złożonej może wystąpić wiele objawów dodatkowych, wynikających z uszkodzenia innych części układu nerwowego i zajęcia innych narządów. Mogą więc wystąpić zaburzenia funkcji



Fundacja SPG

FUNDACJA NA RZECZ LECZENIA SPASTYCZNEJ PARAPLEGII GENETYCZNEJ

poznawczych, czyli postępująca utrata różnych aspektów pamięci, koncentracji i uwagi lub niepełnosprawność intelektualna od początku. Inne objawy to zaburzenia równowagi i koordynacji ruchowej, spowolnienie ruchów, drżenie kończyn, zanik mięśni, zaburzenia mowy – najczęściej o charakterze dyzartrii (czyli narastającego spowolnienia mowy połączonego z coraz bardziej utrudnioną artykulacją, co sprawia, że mowa jest mniej zrozumiała), dysfagia (zaburzenia połykania), napady padaczkowe, zaburzenia widzenia wynikające z zaniku nerwów wzrokowych, zaćmy (zmętnienia soczewki), zwyrodnienia siatkówki oczu, poza tym niedosłuch, zmiany skórne, wady kościa i inne.

Heterogenność genetyczna związana jest z występowaniem różnych typów wariantów patogennych w poszczególnych 69 opisanych genach zaangażowanych w patogenезę spastycznej paraplegii, w 83 odkrytych dotychczas loci SPG (ang. Spastic Paraplegia Gene). W przypadku niektórych typów SPG znane jest loci (miejsce w genomie, w którym znajduje się zmiana genetyczna), ale jeszcze nie odkryto genu, który odpowiada za chorobę. Numer loci jest nadawany według kolejności odkrycia typu SPG. W obrębie znanych genów za objawy SPG mogą odpowiadać warianty punktowe lub mikrorearanżacje. Warianty punktowe to małe zmiany sekwencji genu, natomiast do mikrorearanżacji zaliczane są delecje i duplikacje, które są większymi zmianami: delecje to brak części genu (jednego lub więcej eksonów genu) lub brak całego genu lub nawet kilku genów sąsiednich, natomiast duplikacje to powielenie fragmentu genu/genów. Niektóre z wariantów patogennych się powtarzają, tzn. występują u osób niespokrewnionych ze sobą, natomiast inne występują wyłącznie w jednej rodzinie, są wówczas określane jako mutacje prywatne (ang. *privatemutations*).

Tryb dziedziczenia SPG może być różny. Najczęściej występują SPG dziedziczące się w sposób autosomalny dominujący (AD-HSP), dużo rzadziej w sposób autosomalny recesywny (AR-HSP) i sprzężony z chromosomem X (XL-HSP). Opisano również typ SPG, uwarunkowany zmianą w genomie mitochondrialnym, a więc dziedziczy się wyłącznie od matki.

W przypadku AD-HSP często pacjent ma innych chorych członków rodziny (obciążony wywiad rodzinny) wskazujący na rodzinne występowanie objawów spastycznej paraplegii. Jednak nie zawsze tak jest. Nieobciążony wywiad rodzinny może wynikać z różnych okoliczności. Bywają sytuacje, gdzie nie ma dokładnych informacji na temat zdrowia innych członków rodziny, bywa, że są stawiane błędne diagnozy u pacjenta z SPG – np. mózgowo-porażenie dziecięce, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne lub rzeczywiście nie ma objawów u innych osób z rodziny. Przyczyną tej ostatniej sytuacji może być fakt powstania nowego wariantu patogennego u osoby chorej (tzw. wariant *de novo*), niepełna penetracja wariantu patogennego (tzn. brak objawów u niektórych osób mimo obecności wariantu patogennego powodującego chorobę), zmniejszona ekspresja objawów (występowanie bardzo dyskretnych cech choroby, które mogą być nieodczuwane przez osobę posiadającą wariant patogenny). Nieobciążony wywiad rodzinny dużo częściej dotyczy typów AR-HSP i XL-HSP. W przypadku postaci o recesywnym dziedziczeniu choruje osoba, która odziedziczyła dwa warianty patogene danego



genu – każdy występuje na odrębnym allelu genu, tzn. zarówno od matki, jak i od ojca otrzymała kopię genu nieprawidłową, a rodzice są bezobjawowymi nosicielami tego typu SPG (obecność jednego nieprawidłowego allelu genu nie powoduje objawów choroby). W bardzo rzadkich przypadkach jeden z tych wariantów jest odziedziczony od jednego z rodziców, a drugi powstaje de novo u osoby chorej, czyli nie jest odziedziczony. Postaci XL-HSP występują niezwykle rzadko. Chorobę przekazują kobiety – nosicielki patogennego wariantu. Objawy najczęściej pojawiają się u chłopców, natomiast dziewczynki zwykle są bezobjawowe. Bywają jednak sytuacje, gdzie choroba ujawnia się u płci żeńskiej, zwykle w dorosłości i ma mniej nasilony przebieg. U chłopca może powstać wariant de novo – czyli matka nie jest nosicielką.

Częstość występowania dziedzicznych spastycznych paraplegii w populacji europejskiej jest szacowana na 1,3 do 9,6 na 100 000 osób i różni się dla poszczególnych narodowości. Dla polskiej populacji nie jest znana.

Wiek zachorowania jest różny dla poszczególnych postaci HSP. Niektóre z typów HSP charakteryzują się początkiem w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, inne – w wieku dorosłym. Dla niektórych typów HSP znana jest bardzo duża rozpiętość wieku zachorowania i wyraźna, zarówno między-, jak wewnątrzrodzinna zmienność pojawiania się pierwszych objawów, które mogą być widoczne już od urodzenia lub występować dopiero w 8 dekadzie życia.

Wśród AD-HSP najczęściej występuje SPG4 (ok. 40% tej grupy), w drugiej kolejności SPG3, a następnie SPG31 oraz SPG10. Łącznie te postaci odpowiadają za prawie 57% przypadków AD-HSP. Do najczęściej rozpoznawanych AR-HSP należą SPG11, SPG5, SPG7 i SPG15, które stanowią łącznie prawie 34% przyczyn zachorowania wśród pacjentów z AR-HSP.

Postaci dziedziczone w sposób sprzężony z chromosomem X występują niezwykle rzadko, a wśród nich najczęściej SPG2, rzadziej SPG1.

W kolejnych opracowaniach przedstawię charakterystykę kliniczną różnych typów SPG.

**Z poważaniem,
dr n. med. Iwona Stępnia**