



Fundacja SPG

## Drodzy Rodzice Pacjentów, Drodzy Pacjenci

Dziedziczne spastyczne paraplegie związane z genami kodującymi białka AP-4 (tzn. genami kodującymi podjednostki kompleksu białka adaptorowego 4), nazywane również jako zespół niedoboru AP-4, to podgrupa należąca do dużej grupy dziedzicznych spastycznych paraplegii, czyli zaburzeń neurodegeneracyjnych. Do omawianej podgrupy zalicza się 4 typy: SPG47 (gen AP4B1), SPG50 (gen AP4M1), SPG51 (gen AP4E1) i SPG52 (gen AP4S1). Mechanizm molekularny we wszystkich czterech typach polega na utracie funkcji białka AP-4. AP-4 należy do rodziny białek adaptorowych, pełniących bardzo ważną funkcję w komórkach. Wśród opisanych dotychczas Pacjentów najczęściej występowała SPG50 (prawie 40% chorych) i SPG47 (>30%), dużo rzadziej SPG52 i SPG51 (po kilkanaście %). Około dwie trzecie Pacjentów zdiagnozowanych i opisanych w jednej z publikacji obejmującej 156 chorych ze 101 rodzin miało spokrewnionych ze sobą rodziców. Pokrewieństwo rodziców zwiększa ryzyko wystąpienia rzadkich chorób genetycznych i często wówczas stwierdza się u Pacjenta wariant homozygotyczny. W omawianej pracy u 82% Pacjentów stwierdzono wariant homozygotyczny. Warianty uszkadzające odpowiedni gen często są unikalne – występujące tylko w pojedynczych rodzinach – tzw. mutacje prywatne. Zdarzają się także warianty, które się powtarzają, tzn. są stwierdzane u niespokrewnionych ze sobą osób.

Wszystkie 4 typy SPG - AP4 dziedziczone są autosomalnie recesywnie, tzn. żeby wystąpiły objawy choroby muszą być uszkodzone obie kopie (tzw. allele) odpowiedniego genu. Mówimy wówczas, że układ wariantów uszkadzających te kopie genu jest in trans, tzn. jeden z wariantów znajduje się na jednej kopii genu, a drugi na drugiej. Warianty obu kopii genu mogą być różne – określamy ten stan: złożona heterozygota, lub wariant w obu kopiach genu może być ten sam – mówimy wówczas o homozygotcie. Najczęściej warianty są dziedziczone od rodziców, rzadko powstają u dziecka (tzw. wariant de novo). Badanie rodziców dziecka jest kluczowe do ostatecznego postawienia diagnozy celem potwierdzenia układu wariantów in trans. W rzadkich sytuacjach oba warianty mogą pochodzić od jednego rodzica, wówczas wyklucza to chorobę i Pacjent wymaga dalszej diagnostyki. Rodzice, u których potwierdzona jest obecność jednego wariantu nazywamy nosicielami choroby. Nosiciel to osoba, która nie rozwija objawów, ale nieprawidłowy wariant genu przekazuje swojemu potomstwu z ryzykiem 50% (jedną kopię genu rodzic ma nieprawidłową, a jedną prawidłową). Przekazywanie alleli genu potomstwu dzieje się w sposób losowy. W sytuacji, gdy partner nosiciela również ma uszkodzoną jedną kopię tego samego genu (może to być wariant ten sam lub inny) ryzyko zachorowania na chorobę powiązaną z tym genem dla potomstwa tej pary wynosi 25%. Ryzyko dotyczy każdej ciąży, niezależnie od płci dziecka. Inaczej mówiąc ryzyko zachorowania dla rodzeństwa chorego dziecka wynosi 25%, natomiast prawdopodobieństwo nosicielstwa dla rodzeństwa chorego dziecka wynosi 2/3. Nosicielstwo nie wiąże się, jak już wspomniano, z rozwojem choroby, ale z ryzykiem przekazywania wariantu potomstwu, stąd wskazane jest badanie partnerów nosicieli celem poszukiwania wariantów uszkadzających ten sam gen. Badanie na nosicielstwo u zdrowego rodzeństwa zaleca się



Fundacja SPG

## FUNDACJA NA RZECZ LECZENIA SPASTYCZNEJ PARAPLEGII GENETYCZNEJ

wykonywać w okresie pełnoletności, gdyż informacja ta jest potrzebna dla celów prokreacyjnych. Rodzeństwo zdrowe bada się w kierunku obecności wariantu (jeśli u osoby chorej jest wariant homozygotyczny) lub obu wariantów (jeśli osoba chora jest złożoną heterozygotą), natomiast u partnerów nosicieli powinno wykonane być jak najszersze badanie genu, tzn. w kierunku wariantów punktowych i rozległych rearanżacji genu, żeby wykluczyć możliwie wszystkie nieprawidłowości genu. Zawsze przed wykonaniem badań genetycznych powinna odbyć się konsultacja z genetykiem klinicznym, który zleci odpowiednie badanie, a po uzyskaniu wyniku zinterpretuje rezultat i wyda odpowiednie zalecenia.

Badanie w kierunku nosicielstwa wariantu/wariantów wykrytych w rodzinie zaleca się też dla rodzeństwa rodziców chorego dziecka, a następnie u dzieci wszystkich potwierdzonych nosicieli. Partnerów nosicieli, jak już wspomniano, bada się w kierunku wszystkich wariantów danego genu. Od badania partnera można odstąpić, jeśli para nie planuje już potomstwa.

Klinicznie wszystkie 4 typy SPG korelowanych z AP4 przebiegają podobnie. Cięża w większości przypadków przebiega zupełnie prawidłowo. U kilku płodów prenatalnie opisano poszerzenie komór bocznych w USG. Większość pacjentów (>90%) rodzi się o czasie z prawidłową masą ciała, bez żadnych powikłań w okresie noworodkowym. W dalszym przebiegu u ok. 34% Pacjentów obserwuje się zaburzenia wzrastania i w mniejszym odsetku (ok. 22%) deficyt przyrostu masy ciała. Wszystkie 4 typy charakteryzują się postępującymi objawami neurologicznymi z początkiem zwykle w okresie niemowlęcym lub wczesnym dzieciństwie, kiedy dominuje hipotonia (obniżone napięcie mięśni). U kilku Pacjentów opisano bardzo wczesnie występującą hipotonię (już w okresie noworodkowym) oraz problemy z karmieniem. Hipotonia może dotyczyć kończyn górnych i dolnych, ale często również mięśni osiowych, co wyraźnie wpływa na gorszy stan neurologiczny i problemy z osiągnięciem tzw. kamieni milowych rozwoju ruchowego dziecka. Obniżone napięcie mięśni ewoluuje następnie w postępującą spastyczność, czyli napięcie mięśniowe wzmożone, dotyczące kończyn dolnych (nazywane to jest paraparezą spastyczną lub paraplegią spastyczną), ale również często dołącza się spastyczność kończyn górnych (wówczas mówimy o tetraparezie lub tetraplegii spastycznej). Wraz rozwojem spastyczności, w badaniu neurologicznym stwierdza się inne tzw. objawy piramidowe (cechy uszkodzenia dróg piramidowych kluczowych dla prawidłowych ruchów dowolnych i prawidłowego napięcia mięśni): hiperrefleksję (wygórowanie odruchów z kończyn) oraz objaw Babińskiego (odruchowe zgięcie grzbietowe palucha w trakcie drażnienia skóry boczno-dolnej powierzchni stopy). Niestety, większość dzieci nie osiąga zdolności samodzielnego chodu. Spastyczność prowadzi do przykurczu w stawach kończyn, częściej w kończynach dolnych. U niektórych dzieci występują objawy mózdkowe, tzn. niewyraźna mowa (dyszartria), oczopląs, nieborność w czasie ruchów, dysdiadochokineza (zwolnienie i nieregularność ruchów naprzemiennych) lub objawy pozapiramidowe pod postacią dystonii (nieprawidłowych ruchów kończyn o charakterze wykręcania). Obserwuje się również deformacje stóp (ok. 56% dzieci – najczęściej stopy końsko szpotawe, rzadziej płaskie). U niespełna 5% chorych stwierdza się zrośnięcie palców (tzw. syndak-



tylię) lub powiększenie palców (makrodaktylię). W literaturze opisano także wiele cech tzw. dysmorficznych, tzn. typowych rysów twarzy: szeroki grzbiet nosa, bulwiasty kształt nosa, szerokie usta, krótką rynienkę podnosową i zmarszczki nakątne (pionowy fałd skórny pokrywający obydwie przynosowe kąty oczu). Dla SPG52 opisano również charakterystyczne szerokie („pełne”) wargi oraz hyperteloryzm (szeroki rozstaw oczu), a dla SPG51 wydłużoną wąską twarz i długi nos. Może być również stwierdzone gotyckie podniebienie (bardzo wąskie wysokie), jednak nie jest to też cecha typowa wyłącznie dla tych SPG. Cechy te nie dotyczą wszystkich Pacjentów i nie są bardzo charakterystyczne, tzn. na tej podstawie nie można podejrzewać choroby. U niektórych Pacjentów występują zaburzenia regulacji czynności pęcherza moczowego i jelit (parcia naglące na mocz i stolec, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia) oraz porażenie rzekomoopuškowe, które może objawiać się zaburzeniami połykania (dysfagia) i nadmiernym ślinieniem oraz niekontrolowanymi wybuchami śmiechu bez związku z daną sytuacją (ok. 70%). Z uwagi na ciężki stan chorych, ich trudności w kontakcie trudno jest ustalić, czy występują deficyty czucia (czucia bólu, temperatury, ułożenia, wibracji). U ponad 80% dzieci stwierdza się mikrocefalię poporodową, czyli małogłowie. Objaw ten pojawia się później. Rzadko małogłowie występuje od urodzenia (<10% chorych). Wszystkie dzieci mają opóźniony rozwój ruchowy. Wyraźnie zaburzony jest również rozwój mowy, duża część Pacjentów nie jest w stanie komunikować się za pomocą słów. Zaburzenia rozwoju wpływają również niekorzystnie na rozwój intelektualny – dokładna ocena możliwa jest w późniejszych okresach życia, w starszym dzieciństwie. Często stwierdza się niepełnosprawność intelektualną umiarkowaną lub ciężką, co powoduje że Pacjenci pozostają niesamodzielnymi. Często występuje nieuwaga i nadpobudliwość. Wspólną cechą charakteru jest nieśmiałość.

U około 60-70% Pacjentów występują napady padaczkowe, zarówno ogniskowe, jak i uogólnione. Dość często napady są związane z gorączką, ale nie zawsze. Dzieci, u których wystąpiły napady padaczkowe w trakcie gorączki nie zawsze potem rozwijają padaczkę. Ważne jest, aby pamiętać, że nawet pierwszy napad padaczkowy może rozwinąć się w stan padaczkowy, czyli ciągły nieprzerwany stan, który jest bezpośrednim stanem zagrożenia życia i wymaga pilnej interwencji lekarskiej oraz hospitalizacji. Napady padaczkowe zwykle dobrze reagują na leczenie przeciwpadaczkowe, choć u niektórych chorych są trudności z leczeniem, wymagają one włączenia więcej niż jednego leku. Rzadko, ale zdarza się, że u części Pacjentów wraz z upływem czasu napady padaczkowe ustępują, więc może być przerwane leczenie. Autorzy jednej z publikacji stwierdzili, że wystąpienie padaczki przed 3 rokiem życia u większości Pacjentów koreluje z gorszym rokowaniem w zakresie objawów ruchowych.

Wśród charakterystycznych cech stwierdzanych w MRI głowy wymienia się wąskie ciało modzelowate (90%), poszerzenie komór bocznych mózgu (65%) często z kolpocefalią (tzn. poszerzenie rogów potylicznych komór bocznych) i okołokomorowe nieprawidłowości sygnału istoty białej (68%). Dużo rzadziej zdarza się, że stwierdzany jest zanik mózgu (zwykle przy bardzo zaawansowanych objawach), jeszcze rzadziej zanik móżdżku. W pojedynczych przypadkach chorych z SPG50 i SPG51 opisano odkładanie żelaza w



tkankach mózgu. Równie rzadko stwierdzana jest polimikrogyria (rzadka wada budowy kory mózgu, charakteryzująca się obecnością licznych, wyraźnie mniejszych niż prawidłowe zakrętów kory, spowodowana nieprawidłową migracją neuronów w czasie rozwoju, predysponująca do wystąpienia padaczki). Opisano ją u chorych z SPG52 oraz SPG47. Warto podkreślić, że nie wszystko jeszcze wiadomo na temat zarówno podstaw molekularnych, jak i przebiegu klinicznego dziedzicznych spastycznych paraplegii, w tym również omawianych 4 typów. Wiedza na ten temat wciąż się poszerza. Opublikowano dopiero kilka prac dotyczących tych 4 SPG. Powoli postępujący charakter objawów może być mylnie zinterpretowany, co nierzadko powoduje rozpoznanie mózgowego porażenia dziecięcego.

Mimo, iż objawy występują wcześniej (stwierdzane w pierwszych miesiącach życia do ok. 5 rż) diagnoza zwykle stawiana jest dużo później – najczęściej u kilku letnich dzieci, bywa że dopiero w wieku dorosłym. Oczywiście czasem udaje się to zrobić w 1 roku życia. Zależy to w znacznej mierze od dostępności specjalistów i badań.

Niestety, jak dotychczas nie potwierdzono skutecznego leczenia przyczynowego żadnego z typów SPG – AP4. Trwają badania naukowe dotyczące prób takiej terapii.

Leczenie oparte jest na postępowaniu objawowym, tzn. mającym na celu zmniejszenie objawów i zapobieganie powstawania powikłań, np. przykurczów lub aspiracji treści pokarmowej i związanych z tym powikłań oddechowych z uwagi na zaburzenia połykania. W leczeniu spastyczności stosuje się odpowiednie leki z grupy miorelaksantów (terapia doustna lub zastosowanie pompy baklofenowej), iniekcje toksyny botulinowej do mięśni. Dzieci wymagają wielospecjalistycznego wsparcia rozwoju, fizykoterapii, terapii zajęciowej, ćwiczeń mowy i języka, dostosowania edukacji.

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