



Drodzy Rodzice Pacjentów, Drodzy Pacjenci

Zdecydowanie częściej występującymi typami dziedzicznych spastycznych paraplegii niż dziedziczne spastyczne paraplegie związane z genami kodującymi białka AP-4: SPG47 (gen AP4B1), SPG50 (gen AP4M1), SPG51 (gen AP4E1) i SPG52 (gen AP4S1), nazywane jako zespół niedoboru AP-4 w populacji polskiej, ale także światowej są dziedziczne spastyczne paraplegie dziedziczące się w sposób autosomalny dominujący (AD-HSP).

W przeciwieństwie do grupy z niedoborem AP-4 dziedziczonych autosomalnie recesywnie (objawy choroby występują, gdy są uszkodzone obie kopie - tzw. allele odpowiedniego genu, i warianty uszkodzające są w układzie in trans, tzn. jeden z wariantów znajduje się na jednej kopii genu, a drugi na drugiej) objawy AD-HSP występują w przypadku obecności uszkodzenia tylko jednego allelu (kopii) odpowiedniego genu. Takie uszkodzenie - wariant patogeny - uszkodzający jedną kopię genu - najczęściej jest dziedziczone od jednego z rodziców. Rodzic z obecnością wariantu może mieć też objawy dziedzicznej spastycznej paraplegii, ale może ich nie wykazywać, gdyż zdarzają się sytuacje, że rodzic zaczyna chorować później niż jego potomstwo. Jest to związane z bardzo dużą zmiennością wieku zachorowania charakterystyczną dla AD-HSP. Może również wystąpić **zjawisko niepełnej penetracji wariantu**, tzn. sytuacja, gdy rodzic nigdy nie rozwinie objawów mimo posiadania wariantu uszkodzającego kopię genu. Naukowcy wiążą to zjawisko ze zmiennością genetyczną, tzn. że nawet członkowie jednej rodziny różnią się między sobą układem alleli innych genów, co może mieć wpływ na wystąpienie lub niewystąpienie objawów choroby, tzw. genów modyfikujących. Prawdopodobnie mają też znaczenie czynniki środowiskowe.

W sytuacji, gdy jeden z rodziców ma uszkodzoną kopię odpowiedniego genu, niezależnie czy ma objawy czy nie, ryzyko przekazania tego uszkodzenia (nieprawidłowego wariantu genu) potomstwu wynosi 50%. Ryzyko jest niezmienne, dotyczy każdej ciąży, niezależnie od płci potomstwa. Oznacza, że każde dziecko tego rodzica ma 50% ryzyka odziedziczenia od niego nieprawidłowego allela genu z wariantem patogenym. Wiek zachorowania potomstwa nie jest możliwy do przewidzenia z uwagi na wspomnianą wcześniej dużą zmienność wieku zachorowania AD-HSP. W rodzinach AD-HSP często wywiad rodzinny wskazuje na występowanie objawów dziedzicznej spastycznej paraplegii we wcześniejszych pokoleniach.

W sytuacji, gdy żaden z rodziców nie posiada wariantu uszkodzającego kopię genu (w badaniu wykonanym z krwi obwodowej), mówimy, że wariant u potomstwa może mieć charakter de novo, tzn. występuje tylko u chorego dziecka. Należy zwrócić uwagę, że w takiej sytuacji ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z wariantem uszkodzającym gen jest wyraźnie mniejsze - ok. 1%, ale nie jest całkowicie wykluczone, ponieważ wariant uszkodzający gen może nie być obecny w badaniu krwi obwodowej rodzica, ale niestety może być obecny w części jego komórek rozrodczych (komórek jajowych u kobiety lub plemników u mężczyzny). Nazywamy to **mozaicyzmem germinalnym**.

Wśród AD-HSP najczęściej identyfikowane są warianty patogenne warunkujące dziedziczną spastyczną paraplegię typu 4, 3, 31 i 10: SPG4, SPG3 (dawna nazwa SPG3A), SPG31 oraz SPG10. Łącznie te postaci odpowiadają za prawie 57% przypadków AD-HSP. Do najczęściej występujących dziedzicznych spastycznych paraplegii dziedziczonych autosomalnie recesywnie (AR-HSP) zalicza się SPG11, SPG5, SPG7 i SPG15, które stanowią łącznie prawie 34% AR-HSP. Są to typy SPG dziedziczone tak, jak dziedziczne spastyczne paraplegie związane z genami kodującymi białka AP-4, ale występującej w populacji zdecydowanie częściej. Wyróżniamy jeszcze postaci SPG dziedziczone w sposób sprzężony z chromosomem X (chorobę przekazuje matka lub może być wariant de novo), które występują niezwykle rzadko. Wśród nich najczęściej rozpoznawane jest SPG1 i SPG2.

Klasyfikacja HSP obrazuje znaczną heterogenność genetyczną (znanych jest ponad 90 genów powiązanych z SPG) i kliniczną (objawy obejmują niedowład spastyczny kończyn dolnych, wiele innych objawów neurologicznych, okulistycznych, dermatologicznych, szkieletowych i innych) tej grupy schorzeń.

Skróty: SPG – Spastic Paraplegia Gene – gen spastycznej paraplegii,

też Spastic Paraplegia – spastyczna paraplegia

HSP – Hereditary Spastic Paraplegia – dziedziczna spastyczna paraplegia

AD – HSP – Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraplegia- dziedziczna

spastyczna paraplegia o dziedziczeniu autosomalnym dominującym

AR – HSP - Autosomal Recessive Hereditary Spastic Paraplegia- dziedziczna

spastyczna paraplegia o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym

locus – miejsce na chromosomie, gdzie znajduje się gen związany z odpowiednią

paraplegią spastyczną, np. locus 14q11-q21 – gen znajduje się na długim

ramieniu chromosomu 14 (q- ramię długie, p – ramię krótkie chromosomu),

od prążka 1 pasma pierwszego do prążka 1 pasma drugiego.

Spastyczna paraplegia typu 3 (SPG3)

Dziedziczna paraplegia spastyczna typu 3, spowodowana wariantami patogennymi w genie *ATL1* w locus14q11-q21, jest drugim co do częstości występowania typem HSP. Gen *ATL1* koduje atlastynę, białko zaangażowane w ważne procesy komórkowe oraz wydłużanie i rozwój aksonów (akson – wypustka komórki nerwowej - neuronu, odpowiedzialna za przekazywanie informacji z ciała jednego neuronu do drugiego lub z neuronu np. do mięśnia). W genie *ATL1* mogą występować różne warianty patogenne, skutkiem których jest utrata funkcji atlastyny. Dziedziczna spastyczna paraplegia typu 3 odpowiada za ok. 10% przypadków HSP

- o dziedziczeniu autosomalnym dominującym i za ok. 40% wśród AD-HSP

- o wczesnym początku zachorowania – najczęściej objawy pojawiają się <10rż, zwykle ok. 2-5rż. W niektórych rodzinach opisano warianty *de novo* oraz niepełną penetrację. Wiek zachorowania bywa różny, jednak ponad 80% pacjentów rozwija objawy w pierwszej dekadzie życia. Opisano w literaturze pacjentów z SPG3 z bardzo wczesnym początkiem zachorowania z ciężkim i wyraźnie postępującym przebiegiem oraz brakiem chodu lub jego szybką utratą, jednak u większości pacjentów z SPG3 progresja jest powolna. Mimo wieloletniego przebiegu (od wczesnego dzieciństwa), stosunkowo niewielki odsetek pacjentów traci zdolność samodzielnego chodu. Klinicznie najczęściej stwierdza się tzw. formę czystą HSP, tzn. tylko niedowład spastyczny kończyn dolnych, czasem z towarzyszącymi zaburzeniami czucia. Opisywano jednak również fenotypy złożone, tzn. występowanie, oprócz niedowładu spastycznego kończyn dolnych, objawów neuropatii (uszkodzenia nerwów obwodowych, co może wiązać się z zanikiem mięśni kończyn głównie dolnych), napadów padaczkowych lub niepełnosprawności intelektualnej z obecnością wąskiego ciała modzelowatego w MRI głowy. W przeciwieństwie do innych HSP, rzadko w SPG3 występują zaburzenia zwieracza pęcherza moczowego o charakterze parć nagłych (konieczność szybkiego oddania moczu z uwagi na ryzyko popuszczania moczu z parcia), częściej natomiast obserwuje się wydrążone stopy (tzw. *pescavus*) i skoliozę kręgosłupa. W MRI głowy u pacjentów z SPG3 zwykle nie ma zmian, czasem jest widoczne ścieńczenie ciała modzelowatego – struktury ważnej dla funkcji poznawczych. W MRI rdzenia szyjnego i/lub piersiowego może być widoczne ścieńczenie rdzenia kręgowego.

Warianty patogenne w genie *ATL1* zidentyfikowano również u pacjentów z dziedziczną autosomalnie dominującą neuropatią czuciową typu 1D, która charakteryzuje się występowaniem niedowładu, głównie kończyn dolnych z zanikiem mięśni, zaburzeniami czucia w ich obrębie oraz występowaniem owrzodzeń na końcowych częściach kończyn, częściej dolnych niż górnych i możliwością samoamputacji części palców, co jest spowodowane uszkodzeniem włókien czuciowych nerwów obwodowych prowadzącym do uszkodzenia i martwicy kości.

Dziedziczna autosomalnie dominująca neuropatia czuciowa typu 1D i dziedziczna spastyczna paraplegia typu 3 to tzw. choroby alleliczne, tzn. mające to samo locus genowe. Takie zjawisko, że różne choroby są powodowane przez warianty patogenne tego samego genu często jest spotykane w genetyce.