

Neurofizjologiczna ocena mięśni i nerwów obwodowych u dzieci z rozpoznaniem molekularnie rdzeniowym zanikiem mięśni

Neurophysiological studies on muscles and peripheral nerves in children with molecularly diagnosed spinal muscular atrophy

^{1,2}Sławomir Krocza, ^{1,2}Małgorzata Steczkowska, ²Marek Kaciński

¹Pracownia Neurofizjologii, ²Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego

STRESZCZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest najczęstszą chorobą związaną z degeneracją komórek ruchowych rogów przednich rdzenia. **Materiał i metody:** W latach 1998–2008 w Klinice Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie hospitalizowano 18 dzieci w wieku od 2 mies. do 7 roku życia z rdzeniowym zanikiem mięśni. U dzieci, u których potwierdzono molekularnie SMA, wykonano badanie elektroneurograficzne (ENG) i elektromiograficzne (EMG). W ENG oceniano parametry przewodnictwa ruchowego i czuciowego: szybkość przewodzenia, latencję oraz amplitudę odpowiedzi. W EMG oceniano bioelektryczną czynność spoczynkową, a w zapisie wysiłkowym wartości amplitudy, pola i czasu trwania pojedynczych jednostek ruchowych, a także częstotliwość i amplitudę zapisu uzyskanego w czasie skurczu maksymalnego. **Wyniki:** Na podstawie obrazu klinicznego u 8/18 dzieci rozpoznano typ I SMA, u pozostałych 10/18 typ II. W typie I SMA u pięciorga dzieci wykryto delecję eksonu 7 kopii telomerowej genu SMN. U 2 chłopców z SMA I wykryto w genie SMN delecję 7 i 8 eksonu, natomiast u jednej dziewczynki z tym typem klinicznym dodatkowo mutację 5 i 6 eksonu genu NAIP. Zaburzenia przewodnictwa ruchowego stwierdzono u 6/8 pacjentów. U dwu nie uzyskano w ogóle odpowiedzi ruchowej CMAP, u dwu innych odpowiedzi te były szczątkowe, u dwu stwierdzono znaczne wydłużenie standaryzowanej latencji końcowej odpowiedzi CMAP. U jednego chłopca stwierdzono nieznaczne wydłużenie standaryzowanej latencji odpowiedzi czuciowej SNAP. W EMG u wszystkich dzieci wykazano cechy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego pod postacią obfitej czynności spoczynkowej (fascykulacje i fibrylacje), a także zmniejszenie gęstości zapisu wykonanego w czasie maksymalnego skurczu. U trójga dzieci wykazano zwiększenie amplitudy i pola pojedynczych jednostek ruchowych (MUAP). U siedmiorga dzieci w EMG odnotowano także obecność potencjałów satelitarnych. W czasie maksymalnego skurczu zarejestrowano u wszystkich zapis ubogi i prosty. W SMA II u dziewięciorga dzieci wykazano delecję 7 eksonu genu SMN, a u jednej dziewczynki stwierdzono delecję eksonu 7 i 8 genu SMN. U wszystkich pacjentów z SMA II zanotowano zmiany w badaniu neurograficznym. U dziesięciorga stwierdzono obniżenie amplitudy odpowiedzi CMAP, a u jednego z nich dodatkowo odpowiedzi SNAP wraz z wydłużeniem jej standaryzowanej latencji końcowej i zwolnieniem szybkości przewodzenia. U czterech

SUMMARY

Spinal muscular atrophy, SMA is the most common disease caused by degeneration of motor neurons of the spinal anterior horns. **Material and methods:** Between 1998 and 2008 in the Department of Pediatric Neurology of Jagiellonian University Collegium Medicum in Krakow, 18 children aged between 2 months and 7 years diagnosed with were hospitalized. In children with SMA confirmed with molecular diagnosis, also electroneurography (ENG) and electromyography (EMG) was performed. ENG measured parameters of motor and sensory conduction: velocities of conduction, latencies and amplitude of responses. EMG evaluated bioelectric spontaneous activity and activity during effort with analysis of amplitude, field and duration of single motor unit, as well as frequency and amplitude of record of maximal contraction. **Results:** SMA type I was diagnosed on the clinical basis in 8/18 children, in other children (10/18) type II of SMA was established. In 5 children with SMA I deletion of telomeric copy in exon 7 of SMN gene was detected. In 2 boys with SMA I, in SMN gene deletion in exon 7 and 8 was detected, however in one girl with this clinical subtype also mutations in exons 5 and 6 of NAIP gene were detected. Motor conduction disturbances were registered in 6/8 patients. In 2 others the lack of motor response of CMAP was observed, in 2 residual responses, and in 2 notable elongation of standardized distal latency of CMAP response. In one of the boys a slight elongation of standardized latency of sensory SNAP response was registered. EMG in all children demonstrated features of damage to the lower motor neuron sub form of spontaneous activity (fasciculations and fibrillations) and also density of record of maximal muscular contraction. In 3 children the increase of amplitude was demonstrated as well as the field of single motor units (MUAP). In 7 children EMG recorded also the presence of satellite potentials. During the time of maximal contraction in all children a poor and simple record was demonstrated. In 9 children with SMA II deletion of exon 7 of SMN gene was detected and in 1 girl deletion of exon 7 and 8 of SMN gene as well. In all patients with SMA II neurographic changes were detected. In 10 of them the decreased amplitude of CMAP response was detected, and in 1 of them also SNAP response was noted altogether with elongation of its standardized distal latency and slowing of velocities of conduction. In 4 of them also elongation of standardized distal latency was detected, and in 2 of them together with slowing of conduction.

pacjentów stwierdzono także wydłużenie standaryzowanej latencji końcowej, u dwu z nich z towarzyszącym zwolnieniem szybkości przewodzenia. W EMG u wszystkich dzieci wykazano obecność czynności spoczynkowej w badanych mięśniach. Były to najczęściej fascykulacje, ale także fibrylacje i dodatnie fale wolne. U 8/10 pacjentów stwierdzono zmiany wielkości pojedynczych jednostek ruchowych. Notowano zwiększenie amplitudy, czasu trwania i pola MUAP. U dziewięciorga z nich w zapisie EMG występowały potencjały satelitarnie. U wszystkich dziesięciu pacjentów zapis wysiłkowy był ubogi lub prosty.

Wnioski: Zaburzenia przewodnictwa ruchowego były bardziej nasilone u dzieci z SMA I. U dzieci z SMA II częściej niż u dzieci z SMA I stwierdzano w EMG cechy reinerwacji. U 88,9% dzieci z SMA wykazano obecność potencjałów satelitarnych.

Słowa kluczowe: rdzeniowy zanik mięśni, elektromiografia, elektroneurografia, diagnostyka molekularna

EMG in all children demonstrated the presence of a static activity in examined muscle. The most common form were fasciculations, however fibrillations and positive slow waves were also detected. In 8/10 of patients changes of size of single motor unit were detected. The increase of amplitude, duration and field of MUAP were noted. In 9 of them EMG detected satellite potentials. In all 10 patients exertional register was poor and simple. **Conclusions:** Disturbances of motor conduction were more expressed in children with SMA I. In children with SMA II features of reinnervation detected in EMG were more common than in children with SMA I. In 88,9% of children with SMA the satellite potentials were detected.

Key words: spinal muscular atrophy, electromyography, electroneurography, molecular diagnosis

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest najczęstszą chorobą związaną z degeneracją komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego. Choroba ta jest drugą po mukowiscydozie uwarunkowaną genetycznie jednostką, prowadzącą do zgonu w wieku dziecięcym. Obecnie obowiązującą klasyfikację SMA przedstawiono w tabeli I.

Początek wystąpienia objawów klinicznych SMA może wystąpić już w okresie prenatalnym, a w innych typach dopiero w wieku dorosłym. Najbardziej znaną formą SMA o wczesnym początku i agresywnym przebiegu jest choroba Werdniga-Hoffmanna (SMA typ I). Częstość występowania tej jednostki chorobowej wynosi 1/12–20 000 żywych urodzeń, a nosicielstwo patologicznego genu oceniane jest na 1/60–80 [1].

Najczęściej osłabienie siły mięśniowej jest nasilone w proksymalnych częściach kończyn, chociaż w niektórych typach może dotyczyć bardziej dystalnych partii mięśni (typ twarzowo-łopatkowo-ramieniowy). Już po urodzeniu noworodek może wykazywać uogólnioną, nasiloną bardziej proksymalnie wiotkość mięśniową z arefleksją w zakresie odruchów ścięgniętych. W kolejnych tygodniach obserwuje się szybki postęp choroby, dziecko nie unosi głowy, nie siada, uniesione zwisa, leży ze zgiętymi w stawach kolanowymi i zrotowanymi na zewnątrz w stawach biodrowych kończynami dolnymi. Utrzymują się trudności w ssaniu, krzyk niemowlęcia jest słaby, a następnie bezgłośny. Przez cały czas choroby obserwuje się u dziecka fascykulacje języka oraz drobne, rytmiczne drżenia palców, będące wynikiem spontanicznych wyładowań jednostek ruchowych. W dalszym przebiegu choroby dochodzi do porażenia mięśni oddechowych z przeponowym torem oddechowym i niewydolnością oddechową, prowadzącą do śmierci w 6–18 miesiącu życia.

Objawy kliniczne przewlekłych typów SMA pojawiają się w niemowlęctwie (typ II) lub okresie wczesnego dzieciństwa (typ III). Dynamika ich narastania jest w tych typach SMA wyraźnie mniejsza. Pacjenci rodzą się zdrowi

i mogą rozwijać się w niemowlęctwie z opóźnieniem, samodzielnie siedzą (typ II), a w typie III długo poruszają się samodzielnie. Wystąpieniu późnej niewydolności oddechowej sprzyjają powstające rozległe przykurcze mięśniowe i deformacje kostne.

Za wystąpienie choroby w 95% przypadków odpowiedzialna jest delecja 7 eksonu telomerowej kopii SMN (tSMN) (*survival motor neuron*) znajdującego się na chromosomie 5 (q13) [2,3]. Skutkiem delecji jest deficyt proteiny SMN, której funkcja nie została do końca poznana. Prócz delecji wykazano także mutacje typu *missense* oraz przesunięcia ramy [4]. Bardzo rzadko brak tSMN może wynikać z konwersji kopii telomerowej w centromerową (cSMN). Taka sytuacja może mieć miejsce w łagodniejszych postaciach choroby. W Japonii ostatnio opisano inną mutację punktową w eksonie 3 genu SMN [5].

W chorobie tej spotykane są również u 50–60% pacjentów delecje w obrębie genu NAIP (*neuronal apoptosis inhibitory protein*). Produkt tego genu wykazuje działanie apoptotyczne, odpowiada za protekcję neuronów wobec procesów apoptozy wywołanej przez czynniki uszkodzające układ nerwowy. Obecność dodatkowej delecji NAIP moduluje ciężkość choroby wywołanej brakiem tSMN. W obrębie genu NAIP wykazano delecje eksonu 5 oraz 6, w przypadku typu I SMA u 47%, w typie II u 17%, a w SMA III u 7% pacjentów. Duża zmienność fenotypu dzieci chorych na SMA zależy od wielkości mutacji i może wynikać ze zróżnicowanej ilości kopii cSMN, co bezpośrednio koreluje z ilością białka SMN w tkankach. U 30% chorych objawy rozpoczynają się już w okresie prenatalnym (słabo wyczuwalne są przez matkę ruchy płodu).

CEL PRACY

Było nim określenie rozległości zmian w badaniu elektroneurograficznym i elektromiograficznym u dzieci z SMA potwierdzonym badaniem molekularnym.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1998–2008 w Klinice Neurologii Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie hospitalizowano 18 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 7 roku życia z rdzeniowym zanikiem mięśni. W grupie tej było 12 chłopców i 6 dziewczynek. U dzieci z potwierdzonym molekularnie SMA (w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek Zaremba), wykonano w Pracowni Neurofizjologii Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży UJ CM badanie elektroneurograficzne (ENG) i elektromiograficzne (EMG) aparatem Keypoint firmy Medtronic Dantec. Badanie ENG wykonano powierzchniowymi elektrodami stymulacyjnymi i odbiorczymi, natomiast badanie EMG jednorazowymi elektrodami koncentrycznymi. W badaniu ENG oceniano parametry przewodnictwa ruchowego i czuciowego, a w szczególności szybkość przewodzenia, latencję oraz amplitudę odpowiedzi. W związku z trudnością dotrzymania zalecanych odległości między elektrodą stymulacyjną a odbiorczą (z uwagi na krótkie kończyny) uzyskane wartości latencji wystandaryzowano, podając je w przeliczeniu na 1 cm. W zakresie badania EMG oceniano bioelektryczną czynność spoczynkową, a w zapisie wysiłkowym wartości amplitudy, pola i czasu trwania pojedynczych jednostek ruchowych, a także częstotliwość i amplitudę zapisu uzyskanego w czasie skurczu maksymalnego.

WYNIKI

Na podstawie obrazu klinicznego u 8/18 dzieci (7 chłopców i 1 dziewczynka) rozpoznano typ I, u pozostałych 10 (4 dziewczynki i 6 chłopców) typ II SMA. Pacjenci z SMA I byli hospitalizowani między 1 a 4 miesiącem życia i wtedy też postawiono rozpoznanie kliniczne oraz molekularne. Obraz kliniczny choroby u wszystkich tych dzieci był podobny. Stwierdzono u nich brak postępu w rozwoju statyczno-ruchowym, nasiloną uogólnioną wiotkość mięs-

niową i refleksję, a także znaczne zmniejszenie dowolnej aktywności ruchowej, obserwowano ponadto faskykulacje języka. W badaniu molekularnym u 5/8 dzieci wykryto delecję eksonu 7 kopii telomerowej genu SMN. U 2/8 chłopców z SMA I wykryto w genie SMN delecję 7 i 8 eksonu, natomiast u jednej dziewczynki z tym typem klinicznym mutację 5 i 6 eksonu genu NAIP (tab. II).

Zaburzenia przewodnictwa ruchowego stwierdzono u 6/8 pacjentów. U dwu nie uzyskano w ogóle odpowiedzi ruchowej CMAP (*compound muscle action potential*), u dwu innych odpowiedzi te były szczątkowe, natomiast u pozostałych 2 stwierdzono znaczne wydłużenie standaryzowanej latencji końcowej odpowiedzi CMAP. U jednego chłopca stwierdzono nieznacznie wydłużoną standaryzowaną latencję odpowiedzi czuciowej SNAP (*sensory nerve action potential*). Szczegółowe parametry przewodzenia u dzieci z typem I SMA przedstawiono w tabeli III.

W badaniu EMG u wszystkich dzieci z typem I SMA wykazano cechy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego pod postacią obfitej czynności spoczynkowej (faskykulacje i fibrylacje) a także gęstości zapisu wykonanego w czasie maksymalnego skurczu. Zapis wykonany w czasie maksymalnego skurczu był ubogi lub prosty. Ponadto u trojga dzieci wykazano inne cechy neuropatycznego uszkodzenia badanych mięśni pod postacią zwiększonej amplitudy i pola pojedynczych jednostek ruchowych (MUAP). U siedmiorga dzieci w badaniu EMG zarejestrowano także obecność potencjałów satelitarnych. Szczegółowe dane badania EMG umieszczono w tabeli IV.

Dzieci z SMA II hospitalizowane były między 9 miesiącem a 17 rokiem życia, a rozpoznanie postawiono u nich między 10 miesiącem życia a 5 rokiem życia. U wszystkich stwierdzono regres w rozwoju statyczno-ruchowym, nasilającą się wiotkość i utratę siły mięśniowej, postępujące zaniki mięśniowe i przykurcze. 5-letni w chwili przyjęcia chłopiec miał wtórną skoliozę. W tym typie SMA u dzie-

Tab. I. Klasyfikacja rdzeniowego zaniku mięśni (wg J. Aicardi) *SMA classification (according to J. Aicardi)*

Typ	Synonimy	Model dziedziczenia
SMA typ I	Choroba Werdniga-Hoffmanna	AR
SMA przewlekły typ II	Forma pośrednia Przewlekły uogólniony SMA	AR
typ III Inne	Choroba Kugelberg-Welander	AR AD?
SMA dystalny	Postępujący SMA (typ Charcot-Marie-Tooth)	AR lub AD
Neurogeny zespół łopatkowo-strzałkowy		AD
Neurogeny zespół twarzowo – łopatkowo-ramienny		AD
SMA dorosłych z przerostem łydek		XR, AD
Niemowlęca i dziecięca postać SMA z zanikiem mózdzku	Choroba Norman	AR?
SMA dorosłych	SMA typ IV Choroba Kennedy	XR

Tab. II. Charakterystyka kliniczna i molekularna pacjentów z SMA I *Clinical and molecular characteristics of patients with SMA I*

Lp.	Inicjały/ płeć	Rok urodzenia	Wywiad ciążywo-okołoporodowy	Wiek zachorowania/hospitalizacja (miesiące)	Objawy	Genetyka
1	SJ/M	1999	CII, PII, ciąża podtrzymywana	Od urodzenia/12	Wiotkość uogólniona	SMN tel del exon 7
2	KM/M	1998	CIII, PIII	Od urodzenia /2	Wiotkość uogólniona	SMN tel del exon 7
3	PS/M	2008	CI, PI, próznociąg, zielone wody płodowe	1/2	Wiotkość uogólniona	SMN tel del exon 7 del exon 8
4	KP/M	2007	CII, PII	1/1,5	Wiotkość uogólniona	SMN tel del exon 7
5	PF/M	2005	CI, PI	2/3	Wiotkość uogólniona	SMN tel del exon 7
6	ZA/Ż	2007	CIV, PIV	1/3	Wiotkość, brak postępu w rozwoju ruchowym	SMN tel del exon 7, del exon 8, NAIP del exon 5, del exon 6
7	JW./M	2005	CII, PIII	2/4	Wiotkość, brak postępu w rozwoju ruchowym	SMN tel del exon 7
8	SP/M	2007	CII, PII	Od urodzenia/ 3	Wiotkość, brak postępu w rozwoju ruchowym	SMN tel del exon 7 del exon 8

Tab. III. Charakterystyka neurograficzna dzieci z SMA I *Neurographic characteristics of children with SMA I*

Lp	Wiek badanego	Nerw pośrodkowy – przewodnictwo ruchowe			Nerw strzałkowy – przewodnictwo ruchowe			Nerw pośrodkowy – przewodnictwo czuciowe			Nerw łydkowy – przewodnictwo czuciowe		
		dLstd (ms/cm)	A (μV)	MCV (m/s)	dLstd (ms/cm)	A (μV)	MCV (m/s)	Lstd (ms/cm)	A (μV)	SCV (m/s)	Lstd (ms/cm)	A (μV)	SCV (m/s)
1	4 mies.	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>						
2	2 lata	0,45	2,2	51,8	0,49	1,1	51,8	0,22	16	58,7			
3	3 mies.				0,46	<u>0,1</u>							
4	2 mies.	0	0	0	0	0	<u>0</u>	0,29	7,8	42,7			
5	4 mies.				0,57	2,4	59,7				0,1	34	47,2
6	6 mies.	<u>0,75</u>	<u>1</u>		<u>1,32</u>	1,3	50,3						
7	4 mies.	<u>0,74</u>	<u>1</u>					<u>0,33</u>	13	50,3			
8	3 mies.	0,55	<u>0,8</u>	47,4	0,5	<u>0,8</u>		0,22	18	58,3			

dLstd – standaryzowana latencja końcowa, A – amplituda, MCV – szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych, Lstd – standaryzowana latencja, SCV – szybkość przewodzenia we włóknach czuciowych, podkreślenie – wyniki nieprawidłowe

Tab. IV. Charakterystyka elektromiograficzna dzieci z SMA I *Electromyographic characteristics of children with SMA I*

Lp.	Mięsień piszczelowy przedni					Mięsień obszerny uda boczny					Mięsień międzykostny I				
	S	A	T	P	W	S	A	T	P	W	S	A	T	P	W
1	Fasc	454	7,8	658	ubogi										
2						fasc, fibr	339	8,9	438	ubogi					
3	Fasc fibr	268	8,2	363	ubogi										
4	Fasc	863	11,7	1612	ubogi										
5	Fasc	<u>1758</u>	12,7	<u>3616</u>	prosty										
6	Fasc Fibr	<u>2143</u>	9,3	<u>2431</u>	prosty										
7											fibr, fasc	<u>2143</u>	9,3	<u>2431</u>	prosty
8	Fasc fibr	780	8,9	1290	ubogi										

S – zapis spoczynkowy, A – amplituda (μV), T – czas trwania (ms), P – pole, W – zapis wysiłkowy, fasc – fascykulacje, fibr – fibrylacje, podkreślenie – wartości nieprawidłowe

Tab. V. Charakterystyka kliniczna i molekularna pacjentów z SMA II *Clinical and molecular characteristics of patients with SMA II*

Lp.	Inicjały/ płęć	Rok urodzenia	Wywiad ciężowo- okołoporodowy	Wiek zachorowania/ hospitalizacja (miesiące)	Objawy	Genetyka
9	MM/M	1995	CII, PII, opóźnienie rozwoju ruchowego	18/60	Wiotkość arefleksja skolioza regres	SMN tel del exon 7
10	ZP/Ż	1999	CI, PI	9/11	Regres rozwoju ruchowego	del SMN tel exon 7
11	PW/Ż	2005	CI, PI	15/19	Regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7 del exon 8
12	BP/Ż	1997	CII, PI	17/ 200	Regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7
13	ŻR/M	1999	CI, PI	8/12	Wiotkość, fascykulacje języka, regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7
14	KM/Ż	1998	CI, PI	13/22	Regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7
15	KD/M	2000	CI, PI	8/11	Regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7
16	TK/Ż	1999	CI, PI	12/24	Zaburzenia chodu regres rozwoju ruchowego w okresie poniemowlęcym	SMN tel del exon 7
17	ŚD/M	2001	CI, PI	10/12	Regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7
18	SD/M	2003	CII, PII	9/11	Wiotkość fascykulacje języka, regres rozwoju ruchowego	SMN tel del exon 7

Tab. VI. Charakterystyka neurograficzna dzieci z SMA II *Neurographic characteristics of children with SMA II*

Lp.	Wiek badanego	Nerw pośrodkowy – przewodnictwo ruchowe			Nerw strzałkowy – przewodnictwo ruchowe			Nerw pośrodkowy – przewodnictwo czuciowe			Nerw łydkowy – przewodnictwo czuciowe		
		dLstd (ms/cm)	A (μV)	MCV (m/s)	dLstd (ms/cm)	A (μV)	MCV (m/s)	Lstd (ms/cm)	A (μV)	SCV (m/s)	Lstd (ms/cm)	A (μV)	SCV (m/s)
9	5 lat	0,48	3,1	50	0,45	<u>1</u>	53	0,22	40	63,3	0,25	9	50
10	12 mies.	0,525	6,8	50	0,38	<u>1,8</u>	50,5	0,25	23	62,5	0,32	13	46,4
11	19 mies.	0,36	2	<u>42,1</u>	<u>0,68</u>	<u>2</u>	53,4	0,29	21	43,9			
12	17 lat	0,48	<u>0,9</u>	69				0,21	31	66,1			
13	11 lat	<u>0,7</u>	<u>1,1</u>	<u>38</u>	0,44	<u>1,9</u>	55	0,27	31	50	0,37	4,4	31,2
14	11 lat	<u>0,86</u>	<u>0,4</u>	<u>25,7</u>	0,44	<u>0,5</u>	60				<u>0,525</u>	<u>1,1</u>	<u>22,2</u>
15	11 mies.	<u>1,05</u>	3,7	50	0,43	<u>0,5</u>	38,8				0,33	16	41,7
16	24 mies.	<u>0,7</u>	4,1	40,6	0,45	<u>1,6</u>	52				0,25	25	53,6
17	12 mies.	0,54	<u>0,5</u>	41,7	<u>0,82</u>	<u>1,3</u>							
18	11 mies.	0,6	<u>1,1</u>	42,9	0,54	<u>0,5</u>	46,7						

dLstd – standaryzowana latencja końcowa, A – amplituda, MCV – szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych, LSD – standaryzowana latencja, SCV – szybkość przewodzenia we włóknach czuciowych, podkreślenie – wyniki nieprawidłowe

Tab. VII. Charakterystyka elektromiograficzna dzieci z SMA II *Electromyographic characteristics of children with SMA II*

Lp.	Mięsień piszczelowy przedni					Mięsień obszerny uda boczny					Mięsień międzykostny I				
	S	A	T	P	W	S	A	T	P	W	S	A	T	P	W
9	fibr fasc	1420	9,7	<u>1887</u>	ubogi	fibr fasc	727	11,6	<u>1365</u>	ubogi	dod	<u>2227</u>	12	<u>3109</u>	ubogi
10	fasc dod	1327	12,6	<u>2667</u>											
11	fasc fibr	<u>2633</u>	12,1	<u>5039</u>	prosty										
12											fibr fasc	<u>2092</u>	9,8	<u>2798</u>	prosty
13	fibr fasc dod	1281	7,7	<u>1764</u>	prosty										
14	fibr fasc	627	8,3	1092	ubogi										
15	fibr fasc	772	12,2	1500	prosty						fibr fasc	659	10,2	1085	prosty
16	dod fibr fasc	1027	15	<u>2278</u>	ubogi	dod fibr fasc	913	16,7	<u>2039</u>	ubogi					
17	dod fibr fasc	1696	17,6	<u>3765</u>	ubogi	dod fibr fasc	1156	12,6	<u>1841</u>	ubogi	dod fibr fasc	<u>1701</u>	11	<u>1960</u>	ubogi
18	Fasc	841	8,5	1084	ubogi	fibr fasc	1001	8,5	<u>1650</u>	ubogi					

S – zapis spoczynkowy, A – amplituda(μV), T – czas trwania (ms), P – pole, W – zapis wysiłkowy, fasc – fasykulacje, fibr – fibrylacje, dod – dodatnie fale wolne, podkreślenie – wartości nieprawidłowe

więciorga dzieci wykazano delecję 7 eksonu genu SMN, a u jednej dziewczynki stwierdzono delecję eksonu 7 i 8 genu SMN (tab. V).

U wszystkich pacjentów z SMA II stwierdzono zmiany w badaniu neurograficznym. U wszystkich było to obniżenie amplitudy odpowiedzi CMAP, a u jednego z nich dodatkowo odpowiedzi SNAP wraz z wydłużeniem jej standaryzowanej latencji końcowej i zwolnieniem szybkości przewodzenia. U czterech stwierdzono także wydłużenie standaryzowanej latencji końcowej, a u dwu z nich towarzyszyło mu zwolnienie szybkości przewodzenia (tab. VI).

W badaniu EMG u wszystkich dzieci wykazano obecność czynności spoczynkowej w badanych mięśniach. Były to najczęściej fasykulacje, ale także fibrylacje i dodatnie fale wolne. U 8/10 pacjentów stwierdzono zmiany wielkości pojedynczych jednostek ruchowych. Zanotowano zwiększenie amplitudy, czasu trwania i pola MUAP. U dziewięciu z nich w EMG były też potencjały satelitarne. U wszystkich 10 pacjentów zapis wysiłkowy był ubogi lub prosty (tab. VII).

DYSKUSJA

Znaczny postęp w rozpoznawaniu rdzeniowego zaniku mięśni nie znalazł jeszcze odzwierciedlenia w możliwościach terapeutycznych, satysfakcjonujących zarówno pacjenta dotkniętego tą ciężką chorobą, jego rodzinę, jak i lekarza opiekującego się nieuleczalnie chorym dzieckiem. Jednak w ostatnich latach wydłużyła się przeżywalność pacjentów z SMA I [6]. Dzieje się to przede wszystkim dzięki coraz powszechniejszemu stosowaniu nieinwazyjnej wentylacji domowej, a także dzięki zastosowaniu tracheostomii u pacjentów z zagrażającą niewydolnością oddechową [7], a naszym zdaniem również ochronie przed zakażeniami poprzez maksymalne skrócenie czasu hospitalizacji.

W ostatnich kilkunastu latach praktycznie zaniechano wykonywania diagnostycznej biopsji mięśni u pacjentów z SMA. Stało się to możliwe od czasu wprowadzenia i upowszechnienia diagnostyki molekularnej tej choroby. U żadnego z naszych pacjentów nie wykonano biopsji mięśnia, chociaż taka procedura diagnostyczna była często wcześniej stosowana [8]. W dobie diagnostyki molekularnej biopsja mięśnia powinna być stosowana jedynie w przypadkach niepotwierdzonych molekularnie, a także w przypadkach klinicznie niejednoznacznych. Ocena histopatologiczna i w mikroskopie elektronowym musi być wtedy poszerzona o badania immunohistochemiczne i biochemiczne, które w sposób kompleksowy różnicują przyczynę uszkodzenia nerwów obwodowych i mięśni. U pacjentów z typowymi objawami fenotypowymi i elektrofizjologicznymi SMA oraz typowymi zmianami histologicznymi, u których jednak nie stwierdza się mutacji genu SMA i NAIP, a występują kardiomegalia i drgawki, należy wykonać dodatkowo diagnostykę w kierunku niedoboru kompleksu I łańcucha oddechowego [9]. Natomiast u pacjentów z zaburzonym przewodnictwem czuciowym należy wnikliwie rozważyć diagnostykę w kierunku wro-

dzonej aksonalnej polineuropatii czuciowo-ruchowej [10]. Badania neurofizjologiczne nadal pozostają dobrym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu SMA. Uzyskane dzięki nim wyniki pozwalają bowiem na skierowanie pacjenta do celowanych w kierunku SMA badań molekularnych, stwierdzenie bowiem cech odnerwienia w badaniu EMG u noworodka i małego niemowlęcia sugeruje mocno to rozpoznanie [11]. W badaniu neurograficznym rozległość zmian pod postacią zmniejszenia amplitudy CMAP i szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych korelowały z ciężkością choroby [12,13]. W naszym materiale spadek amplitudy CMAP zarejestrowano u 4/8 pacjentów z SMA I i u wszystkich pacjentów z SMA II, a u dwu chorych z SMA I w ogóle nie uzyskano CMAP. Wyniki te są zgodne z obserwacjami Renault i wsp. którzy nie zarejestrowali odpowiedzi CMAP u 30% pacjentów z SMA I [14]. We własnej grupie pacjentów nie obserwowano natomiast zwolnienia szybkości przewodzenia, opisywanych przez tych autorów u 44% pacjentów z SMA I.

We wczesnym okresie choroby w badaniu czynności spoczynkowej stwierdza się także spontaniczne wyładowania jednostki ruchowej, a histogramy MUAP w SMA I są bimodalne. Jednocześnie spotyka się zarówno jednostki o wysokiej amplitudzie, jak i jednostki o obniżonej amplitudzie i zmniejszonym czasie trwania [15]. U naszych pacjentów rejestrowano również jednostki o zmniejszonej amplitudzie, polu i czasie trwania, obok jednostek o znacznie zwiększonych tych parametrach. Stwierdzenie jednostek o zwiększonej amplitudzie, polu i czasie trwania we wczesnym okresie uszkodzenia mięśnia w SMA związane jest z procesem reinerwacji [16].

U pacjentów z SMA spotyka się potencjały satelitarne, które są wynikiem remodelowania jednostki ruchowej. Są one miarą wzrastającej desynchronizacji tej jednostki w przebiegu procesów denerwacji i reinerwacji [17]. Również w naszym materiale stwierdzono obecność potencjałów satelitarnych u prawie wszystkich badanych.

Pomimo tych wszystkich zmian w obrazie elektrofizjologicznym i dużej jego wartości diagnostycznej badanie to nie ma jednak żadnej wartości prognostycznej [18]. Wszyscy nasi pacjenci byli objęci leczeniem usprawniającym, u żadnego natomiast nie stosowano farmakoterapii. Opisywana przez Tsai i wsp. skuteczność leczenia walproinianami [19] okazała się, podobnie jak leczenie TSH, kreatyną, gabapentyną czy riluzolem, nieefektywna [20,21]. Obserwowana w naszej grupie przewaga płci męskiej dzieci z SMA I nie znalazła potwierdzenia w piśmiennictwie [22].

WNIOSKI

1. Zaburzenia przewodnictwa ruchowego były bardziej nasilone u dzieci z SMA I.
2. U dzieci z SMA II częściej niż u dzieci z SMA I stwierdza się w EMG cechy reinerwacji.
3. U 88,9% dzieci z SMA stwierdzono obecność potencjałów satelitarnych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Arkblad E., Tulinius M., Kroksmark AK. et al.: A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.*, 2009;20, [Epub ahead of print]
- [2] Talbot K.: What's new in the molecular genetics of spinal muscular atrophy? *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 1997;5/6, 149.
- [3] Prior T.W.: Spinal muscular atrophy diagnostics. *J. Child Neurol.*, 2007;22, 952–956.
- [4] Parsons D.W., McAndrew P.E., Iannaccone S.T. et al.: Intragenic telSMN mutations: frequency distribution, evidence of founder effect and modification of the spinal muscular atrophy phenotype by cenSMN copy number. *Am. Hum. Genet.*, 1998;63, 1712–1723.
- [5] Kotani T., Sutomo R., Sasongko T.H. et al.: A novel mutation at the N-terminal of SMN Tudor domain inhibits its interaction with target proteins. *J. Neurol.*, 2007;254, 624–630.
- [6] Oskoui M., Levy G., Garland C.J. et al.: The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, 2007;69, 1931–1936.
- [7] Bach J.R., Saltstein K., Sinquee D. et al.: Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2007;86, 339–45 quiz 346–348, 379.
- [8] Gergont A., Kaciński M., Steczkowska-Klucznik M.: Postępy w diagnostyce rdzeniowego zaniku mięśni. *Przegl. Lek.*, 2001;58, 989–991.
- [9] Lee J.S., Hwang J.S., Ryu K.H. et al.: Mitochondrial respiratory complex I deficiency simulating spinal muscular atrophy. *Pediatr. Neurol.*, 2007;36, 45–47.
- [10] Anagnostou E., Miller S.P., Guiot M.C. et al.: Type I spinal muscular atrophy can mimic sensory-motor axonal neuropathy. *J. Child Neurol.*, 2005;20, 147–150.
- [11] Renault F.: The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy. *Rev. Med. Liege*, 2004;59, 190–197.
- [12] Barisić N., Sertić J., Billi C. et al.: Molecular analysis and electromyoneurographic abnormalities in Croatian children with proximal spinal muscular atrophies. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1998;36, 667–669.
- [13] Imai T., Saito M., Matsumoto H. et al.: Correlation between the M and F wave characteristics and the innervated muscle strength in spinal muscular atrophy. *Brain Dev.*, 1998;20, 44–46.
- [14] Renault F., Raimbault J., Praud J.P. et al.: Electromyographic study of 50 cases of Werdnig-Hoffmann disease. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 1983;13, 301–305.
- [15] Hausmanowa-Petrusewicz I., Karwańska A.: Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 1986;9, 37–46.
- [16] Emeryk-Szajewska B., Kopeć J., Karwańska A.: The reorganisation of motor units in different motor neuron disorders. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 2003;43, 23–31.
- [17] Rowińska-Marcińska K., Ryniewicz B., Hausmanowa-Petrusewicz I. et al.: Diagnostic value of satellite potentials in clinical EMG. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1997;37, 483–489.
- [18] Hausmanowa-Petrusewicz I.: Electrophysiological findings in childhood spinal muscular atrophies. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1988;144, 716–720.
- [19] Tsai L.K., Tsai M.S., Ting C.H. et al.: Multiple therapeutic effects of valproic acid in spinal muscular atrophy model mice. *J. Mol. Med.*, 2008;86, 1243–1254.
- [20] Bosboom W.M., Vrancken A.F., van den Berg L.H. et al.: Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009;21, CD006282.
- [21] Bosboom W.M., Vrancken A.F., van den Berg L.H. et al.: Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009;21, CD006281.
- [22] Alias L., Barceló M.J., Gich I. et al.: Evidence of a segregation ratio distortion of SMN1 alleles in spinal muscular atrophy. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007;15, 1090–1093.

Podziękowania Pani KRYSTYNIE FIEDERER starszemu technikowi neurofizjologii za stałą pomoc przy wykonywaniu i archiwizacji badań.

Adres do korespondencji:

Pracownia Neurofizjologii, Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, ul. Wielicka 265, neupedkr@cm-uj.krakow.pl