

Dziedziczna miopatia wtrętowa

Hereditary inclusion body myopathy

¹ Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

² Zespół Nerwowo-Mięśniowy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Correspondence to: Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Omówione są wrodzone miopatie wtrętowe: 1) Dziedzicząca się recesywnie autosomalnie (hWZM2) z charakterystycznym zaoszczędzeniem m. czworogłowego uda, występująca u perskich (irańskich) Żydów, czasem również u Żydów w Egipcie, Afganistanie lub u Żydów kurdo-irańskich; jest także dość częsta w Japonii. Przyczyną hWZM2 są mutacje w genie dwufunkcyjnego enzymu epimerazy UDP-N-acetyloglukozaminy/kinazy N-acetylomannozaminy (GNE), który został zlokalizowany na chromosomie 9p12-p11. Początek choroby przypada zazwyczaj na trzecią lub czwartą dekadę życia. W obrazie histologicznym mięśni bardzo charakterystyczna jest obecność obrzeżonych wakuoli i cytoplazmatycznych wtrętów; 2) Autosomalna dominująca postać (hWZM3) cechująca się wrodzonymi przykurczami w stawach, oftalmoplegią zewnętrzną, osłabieniem mięśni dosiebnych kończyn i obrzeżonymi wakuolami jak w hWZM2. Przyczyną hWZM3 są mutacje w genie ciężkiego łańcucha miozyny IIa (*MYHC2A*), który został zlokalizowany na chromosomie 17p13. Ponadto pewne miopatie, występujące w Europie w izolowanych, etnicznych grupach, są zaliczane do wtrętowych (np. miopatia odsiebna Welander, dystrofia piszczelowa Udda).

SŁOWA KLUCZOWE: dziedziczne miopatie wtrętowe, hWZM2, hWZM3, Żydzi, efekt założyciela

Summary

The hereditary inclusion body myopathies (hIBM) are discussed: 1) The recessive autosomally transmitted form – hIBM2 with characteristic sparing quadriceps femoris muscle, affecting Persian (Iranien) Jews, some Jewish population in Egypt, Afganistan and Kurdic-Iranian Jews; also relatively frequent in Japan. hIBM2 is caused by mutations in the gene of bifunctional enzyme UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase, localized on chromosome 9p12-p11. The onset of the disorder occurs usually between 20th and 35th year of life. Characteristic in histological picture of the muscle are rimmed vacuoles and cytoplasmic inclusions; 2) The autosomal dominant form hIBM3. Characteristic of the disorder are congenital joint contractures, external ophthalmoplegia, proximal muscle weakness and rimmed vacuoles – as in IBM2. A causative mutation was identified in the myosin heavy chain gene *MYHC2A* localized on chromosome 17p13.1 Some hereditary myopathies occurring in isolated populations in Europe as e.g. Welander distal myopathy or Udd tibial dystrophy are also considered to be variants of hIBM.

KEY WORDS: hereditary inclusion body myopathies, hIBM2, hIBM3, Jews, founder effect

Dziedziczna miopatia wtrętowa jest to schorzenie bardzo podobne do sporadycznego wtrętowego zapalenia mięśni (*inclusion body myositis*, IBM), ale jednocześnie różni się od niego, na przykład: brakiem zapalnego komponentu w obrazie morfologicznym, niższym wiekiem zachorowania (często w dzieciństwie)

oraz rodzinnym występowaniem. Sposób dziedziczenia jest różny – autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący.

Pierwszą opisaną miopatią tego typu była wtrętowa miopatia perskich (irańskich) Żydów, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny.

Obecnie znane są głównie dwa typy miopatii wtrętowych:

1. Miopatia wtrętowa autosomalna recesywna (hWZM2);
2. Miopatia wtrętowa autosomalna dominująca (hWZM3).

MIOPATIA WTRĘTOWA AUTOSOMALNA RECESYWNĄ (hWZM2; MIM 600737)

Synonim: Miopatia z zaoszczędzeniem mięśni czworogłowych.

Gen tej postaci choroby zlokalizowany jest na chromosomie 9p12-p11.

Przyczyną hWZM2 są mutacje w genie dwufunkcyjnego enzymu epimerazy UDP-N-acetyloglukozaminy/kinazy N-acetylomannozaminy (skrótowa nazwa genu – *GNE*) (MIM 603834).

Postać hWZM2 manifestuje się wolno postępującym osłabieniem i zanikiem dosiebnych oraz odsiebnych mięśni kończyn oraz, co szczególnie charakterystyczne, zaoszczędzeniem mięśni czworogłowych^(1,2). Początek choroby przypada zazwyczaj na trzecią lub czwartą dekadę życia, czasem nawet na okres dzieciństwa. W obrazie histologicznym mięśni właściwa jest obecność obrzęzonych wodniczek i cytoplazmatycznych wtrętów. Wodniczki otoczone są substancją ziarnistą – bazofilną, w barwieniu H-E. Po pierwszych obserwacjach stwierdzono występowanie choroby wśród Żydów irańskich (perskich), opisano również pojedyncze przypadki wśród Żydów z Afganistanu i Egiptu oraz w rodzinach żydowsko-irańsko-kurdyjskich⁽¹⁻⁴⁾. Eisenbergowi i współpracownikom^(5,6) prowadzącym badania grupy środkowo-wschodnich Żydów udało się zlokalizować gen na chromosomie 9p13-p12. Analiza haplotypów w 47 rodzinach w tej grupie wykazała identyczny dla wszystkich haplotyp świadczący o tym, że występująca tam mutacja powstała na jednym chromosomie, u jednego wspólnego dla wszystkich przodka z tego obszaru geograficznego (efekt założyciela). Tymczasem w nieżydowskich rodzinach z innych rejonów geograficznych stwierdzono kilka innych, odrębnych haplotypów^(5,6). Eisenberg i wsp. jako pierwsi zidentyfikowali mutację w genie *GNE*, który okazał się genem dwufunkcyjnego enzymu epimerazy UDP-N-acetyloglukozaminy/kinazy N-acetylomannozaminy⁽⁷⁾. Jest to enzym kontrolujący tempo biosyntezy na szlaku przemiany kwasu sialowego⁽⁸⁾, który pełni kluczową rolę w modyfikowaniu cząsteczek znajdujących się na powierzchni komórek. Wiąże się to z takimi funkcjami, jak zdolność komórek do adhezji i przekazywania sygnałów⁽⁸⁾. Wiadomo, że *GNE* pełni bardzo ważną funkcję w procesie sialilacji zachodzącej w okresie rozwoju zarodkowego⁽⁹⁾. Aktywność epimerazy związana jest z N-terminalnym regionem enzymu, a aktywność kinazy cukrowej z regionem C-terminalnym⁽¹⁰⁾. Mutacje stwierdzone w hWZM2 wykryto w domnach epimerazy lub kinazy⁽⁷⁾, a w miopatii Nonaki (patrz niżej) ograniczone były do domeny kinazy cukrowej⁽¹¹⁾.

Okazało się, że wszyscy pacjenci z Środkowego Wschodu mają tę samą homozygotyczną mutację zmiany sensu M712T (mutacja 2186 T-C w eksonie 12 powoduje zastąpienie aminokwasu metioniny przez treoninę w pozycji 712 w obrębie domeny kinazowej białka), podczas gdy w rodzinach o odrębnym pochodzeniu etnicznym stwierdzono inne mutacje i były to złożone heterozygoty.

Późniejsza analiza dalszych 55 rodzin wykazała występowanie hWZM2 zarówno wśród Żydów z Środkowego Wschodu, jak i Karaimów oraz ludności arabskiej – Palestyńczyków i Beduinów⁽¹²⁾. U wszystkich chorych z tego obszaru geograficznego, a więc nie tylko u Żydów, stwierdzono homozygotyczną mutację genu *GNE*, M712T. Wg Argova i wsp. był to efekt założyciela prawdopodobnie sprzed około 1300 lat⁽¹²⁾. Mutacja M712T, jak się później okazało, nie jest specyficzna dla obszaru Środkowego Wschodu. Stwierdzono ją bowiem również (u heterozygot złożonych) w innych grupach etnicznych, np. we Włoszech⁽¹³⁾ i w Japonii⁽¹⁴⁾. Najczęstszą mutacją występującą w Japonii wydaje się V572L (mutacja 1765 G-C w eksonie 10 genu *GNE*). Odnotowano jej występowanie w 61% zmutowanych alleli genu *GNE*⁽¹⁵⁾. W tym miejscu należy zaznaczyć, że wspomniana wyżej miopatia Nonaki (MIM 605820), zwana inaczej dystalną miopatią z obecnością obrzęzonych wodniczek⁽¹⁶⁾, występująca głównie w Japonii, okazała się chorobą alleliczną o bardzo podobnym fenotypie, a najpewniej nawet tożsamą z hWZM2^(14,15,17).

Opisany powyżej obraz kliniczny (fenotyp) hWZM2 jest bardzo charakterystyczny. U niektórych pacjentów z Środkowego Wschodu z typową mutacją M712T obserwowano jednak odmienną ekspresję kliniczną, na przykład z wciągnięciem w proces chorobowy mięśni czworogłowych lub mięśni twarzy⁽¹²⁾.

Wydaje się również, że penetracja zmutowanego genu *GNE* nie jest pełna – stwierdzono bowiem homozygotyczną mutację tego genu u kilku zdrowych osób (u jednej po 60. roku życia) z pięciu rodzin dotkniętych hWZM2⁽¹²⁾. Poza hWZM2 i dystalną miopatią Nonaki, które – jak wspomniano wyżej – są najprawdopodobniej jedną i tą samą jednostką chorobową, zidentyfikowano jeszcze jedną chorobę spowodowaną inną mutacją w tym samym genie *GNE*. Chodzi o sialurię (MIM 269921) dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, manifestującą się opóźnieniem rozwoju, hepatosplenomegalią, charakterystyczną dysmorfią z pogrubieniem rysów twarzy i wydaleniem z moczem wolnego kwasu sialowego – stukrotnie przekraczającym normę⁽¹⁸⁾. Mutacje wykryte w sialurii zlokalizowane były w epimerazowej domenie *GNE*⁽¹⁹⁾.

MIOPATIA WTRĘTOWA AUTOSOMALNA DOMINUJĄCA (hWZM3; MIM 605637)

Synonim: Miopatia z wrodzonymi przykurczami w stawach, oftalmoplegią i obrzęzonymi wodniczkami.

Lokalizacja genu na chromosomie 17p13.1.

Przyczyną hWZM3 są mutacje w genie ciężkiego łańcucha miozyny IIa (*myosin heavy chain IIa*, *MYHC2A*) (MIM 160740).

W 1998 Darin i wsp. opisali tę postać miopatii w dużej rodzinie szwedzkiej⁽²⁰⁾. Klinicznie hWZM3 charakteryzuje się wrodzonymi przykurczami w stawach, które jeszcze we wczesnym dzieciństwie ustępują, oftalmoplegią zewnętrzną, osłabieniem dosięgłych mięśni kończyn oraz zanikami dotyczącymi w największym stopniu mięśni piersiowych i czworogłowego ud. Przebieg choroby w dzieciństwie jest stacjonarny; nasilenie niedowładów obserwowano po 30. roku życia⁽²⁰⁾. W obrazie histologicznym obok cech dystrofii obserwowano cytoplazmatyczne i wewnątrzjądrowe wtręty filamentarne oraz obecność obrzeżonych wodniczek. Stwierdzone zmiany morfologiczne w biopsji mięśnia dotyczyły włókien typu 2A, co wskazuje na udział genu *MYHC2A* – głównej izoformy występującej we włóknach typu 2A⁽²¹⁾. Gen został najpierw zlokalizowany w miejscu 17p13.1⁽²²⁾, a następnie zidentyfikowany: zgodnie z przypuszczeniem, na podstawie powyższych przesłanek, okazał się nim gen *MYHC2A*. Stwierdzona mutacja zmiany sensu polegała na podstawieniu nukleotydu 2116 G-A w tym genie, co na poziomie białka powodowało zamianę kwasu glutaminowego na lizynę w pozycji 706 (E706K)⁽²¹⁾.

hWZM2 i hWZM3 są w chwili obecnej dobrze poznawanymi postaciami dziedzicznych miopatii. Znany jest ich fenotyp (obraz kliniczny i zmiany histopatologiczne). Znana jest również ich etiologia: mutacje, odpowiednio w genach *GNE* i *MYHC2A*. Wiadomo też, jakie funkcje pełnią te geny. Jednakże mimo znaczących sukcesów w badaniach nad hWZM, patogeneza tych chorób, a więc mechanizm powstawania zmian patologicznych w hWZM2 i hWZM3, nie jest do końca wyjaśniony. Nadziejemy na dalszy postęp w tej dziedzinie można wiązać z kontynuacją badań podstawowych i eksperymentalnych. Otwartym zagadnieniem jest przynależność do miopatii wtrętowych lub tylko duże podobieństwo do nich niektórych miopatii dziedzicznych, charakterystycznych dla pewnych względnie izolowanych regionów europejskich. Należą do nich na przykład miopatia odsiebna późna Welander (*myopatia distalis*) oraz fińska miopatia piszczelowa Udda (*myopatia tibialis*).

Welander opisała w 1951 r.⁽²³⁾ miopatię występującą po 40. roku życia, dotyczącą głównie kończyn górnych. Pierwsze objawy manifestują się w mięśniach dłoni. Symptomy narastają powoli, choroba generalnie ma raczej łagodny przebieg. W ciężkich przypadkach dotknięty może być mięsień czworogłowy uda. Zapis EMG jest prawidłowy lub miogenny, obserwuje się jednak elementy neurogenności. Podobieństwo do wtrętowej miopatii sprowadza się głównie do występowania wodniczek. Dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący z pełną penetracją. Częstość występowania genu – 0,0001, nie obserwowano nowych mutacji. Uznając różnicę mię-

dzy WZM a miopatią Welander, autorzy podkreślają ich podobieństwo morfologiczne oraz fakt, że oba schorzenia wydają się być bardzo podobne jako fenomen degeneracji przebiegającej z równoległym udziałem uszkodzenia miogennego i neurogennego⁽¹²⁾.

Dystrofia piszczelowa jest całkiem niedawno opisaną dziecięcą miopatią⁽²⁴⁾. Jest to najczęściej względnie łagodnie przebiegająca miopatia obserwowana tylko w Finlandii. Z hWZM łączy ją występowanie wodniczek (zresztą nie zawsze obecnych). Dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący z pełną penetracją.

UWAGI KOŃCOWE

Rozpoznanie miopatii wtrętowej, poza badaniem klinicznym i wywiadem rodzinnym, wymaga kompetentnego badania histopatologicznego wraz z mikroskopią elektronową.

Badanie elektrofizjologiczne mięśni i nerwu ma mniej decydujące znaczenie. Analiza zapisu EMG i ocena szybkości przewodzenia w hWZM wymaga od badającego dość dobrego przygotowania – jest trudna i nie zawsze jednoznaczna. Szczególnie mylące może być występowanie wysokich potencjałów na tle ogólnie tzw. miogennego zapisu. Może to nasuwać podejrzenie neurogennego charakteru procesu, który wg niektórych autorów dołącza się w przebiegu trwania choroby^(25,26). Aktywność CK surowicy jest prawidłowa lub lekko podwyższona, w bardzo ciężkich przypadkach hWZM może osiągać 12-15-krotny poziom normy.

Sporadyczne WZM jest coraz częściej rozpoznawane i ma coraz większy udział w miologii. Również dziedziczne miopatie wtrętowe wydają się nabierać coraz większej wagi w europejskiej medycynie, a to za sprawą coraz większej liczby imigrantów z Bliskiego i Środkowego Wschodu.

Informacja elektroniczna (numeracja MIM)

McKusick V.A.: Mendelian inheritance in man:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Argov A., Yarom R.: "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps: a unique disorder in Iranian Jews. *J. Neurol. Sci.* 1984; 64: 33-43.
2. Argov Z., Mitrani-Rosenbaum S.: Hereditary inclusion body myopathy with quadriceps sparing: epidemiology and genetics. W: Askas V., Serratrice G., Engel W.K. (red.): *Inclusion-body myositis and myopathies*. Cambridge Univ. Press, Cambridge 1998: 200-210.
3. Zlotogora J.: Hereditary disorders among Iranian Jews. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 58: 32-37.
4. Massa R., Weller B., Karpati G. i wsp.: Familial inclusion body myositis among Kurdish-Iranian Jews. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 519-522.

5. Eisenberg I., Thiel C., Levi T. i wsp.: Fine structure mapping of the hereditary inclusion body myopathy locus. *Genomics* 1999; 55: 43-48.
6. Eisenberg I., Hochner H., Shemesh M. i wsp.: Physical and transcriptional map of the hereditary inclusion body myopathy locus on chromosome 9p12-p13. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: 501-509.
7. Eisenberg I., Avidan N., Potikha T. i wsp.: The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat. Genet.* 2001; 29: 83-87.
8. Keppler O.T., Hinderlich S., Langner J. i wsp.: UDP-GlcNAc2-epimerase: a regulator of cell surface sialylation. *Science* 1999; 284: 1372-1376.
9. Schwarzkopf M., Knobloch K.P., Rohde E. i wsp.: Sialylation is essential for early development in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 5267-5270.
10. Effertz K., Hinderlich S., Reutter W.: Selective loss of either the epimerase or kinase activity of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase due to site-directed mutagenesis based on sequence alignments. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 28771-28778.
11. Kayashima T., Matsuo H., Satoh A. i wsp.: Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE). *J. Hum. Genet.* 2002; 47: 77-79.
12. Argov Z., Eisenberg I., Grabov-Nardini G. i wsp.: Hereditary inclusion body myopathy: The Middle Eastern genetic cluster. *Neurology* 2003; 60: 1519-1523.
13. Broccolini A., Pescatori M., D'Amico A. i wsp.: An Italian family with autosomal recessive inclusion-body myopathy and mutations in the GNE gene. *Neurology* 2002; 59: 1808-1809.
14. Tomimitsu H., Shimizu J., Ishikawa K. i wsp.: Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV): new GNE mutations and splice variant. *Neurology* 2004; 62: 1607-1610.
15. Nishino I., Noguchi S., Murayama K. i wsp.: Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002; 59: 1689-1693.
16. Nonaka I., Sunohara N., Ishiura S., Satoyosi E.: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J. Neurol. Sci.* 1981; 51: 141-155.
17. Tomimitsu H., Ishikawa K., Shimizu J. i wsp.: Distal myopathy with rimmed vacuoles: novel mutations in the GNE gene. *Neurology* 2002; 59: 451-454.
18. Aula P., Gahl W.A.: Disorders of free sialic acid storage, w: Scriver C.R. i wsp. (red.): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disorders*. McGraw-Hill, New York 2001, t. 3: 5109-5120.
19. Seppala R., Lehto V.P., Gahl W.A.: Mutations in the human UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene define the disease sialuria and the allosteric site of the enzyme. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1563-1569.
20. Darin N., Kyllerman M., Wahlstrom J. i wsp.: Autosomal dominant myopathy with congenital joint contractures, ophthalmoplegia, and rimmed vacuoles. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 242-248.
21. Martinsson T., Oldfors A., Darin N. i wsp.: Autosomal dominant myopathy: missense mutation (glu-706-to-lys) in the myosin heavy chain IIa gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 14614-14619.
22. Martinsson T., Darin N., Kyllerman M. i wsp.: Dominant hereditary inclusion-body myopathy gene (IBM3) maps to chromosome region 17p13.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1420-1426.
23. Welander L.: Myopathies distals tarda hereditaria; 249 examined cases in 72 pedigrees. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1951; 265: 1-124.
24. Udd B., Partanen J., Halonen P. i wsp.: Tibial muscular dystrophy. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 57.
25. Eisen A., Berry H., Gibson G.: Inclusion body myositis (IBM) – myopathy or neuropathy. *Neurology* 1983; 33: 909-1114.
26. Rowińska-Marcińska K., Szmidi-Salkowska E., Fidziańska A. i wsp.: Atypical motor unit potentials in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 2520-2527.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.