

# Nukleopatie: emerynopathie i laminopatie — niejednorodność obrazu klinicznego

Małgorzata Dorobek<sup>1</sup>, Elżbieta Szmidt-Sałkowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii, CSK, MSWiA w Warszawie  
<sup>2</sup>Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

## STRESZCZENIE

Dystrofie związane z defektem struktury białek błony jądra komórkowego są nazywane nukleopatiami. Dystrofie te mają podobny fenotyp, ale różne genotypy. Dystrofia Emery-Dreifussa I (emerynopathie) jest spowodowana mutacją genu emeryny na chromosomie Xq28 i dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. Mutacje genu laminy A/C na chromosomie 1q21 są podłożem dystrofii Emery-Dreifussa typu II oraz innych laminopatii o bardzo różnych fenotypach — niezwiązanych z patologią mięśni.

Laminopatie dziedziczą się w sposób autosomalnie dominujący lub, rzadziej, autosomalnie recesywny.

W przypadkach dystrofii Emery-Dreifussa charakterystyczna jest triada objawów: przykurcze w stawach, osłabienie mięśni oraz kardiomiopatia. Przykurcze pojawiają się na ogół przed wystąpieniem osłabienia mięśni i najczęściej najpierw dotyczą ścięgien Achillesa, stawów łokciowych oraz kręgosłupa szyjnego. Kardiomiopatia w typie I objawia się zwykle zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a w typie II ma charakter rozstrzeniowy.

Biopsja mięśnia szkieletowego wykazuje niespecyficzne zmiany o charakterze pierwotnie mięśniowym i różnym stopniu nasilenia. Zmiany w zapisie elektromiograficznym (EMG) są zdecydowanie mniej nasilone w nukleopatiach niż w dystrofinopatiach.

Istotnym badaniem w różnicowaniu dystrofii Emery-Dreifussa typu I i II jest ocena immunocytochemiczna białek błony jądrowej komórki mięśniowej. W dystrofii Emery-Dreifussa typu I w błonie jądrowej stwierdza się deficyt emeryny, a w typie II nieprawidłowości dotyczą laminy A/C.

W zespołach typu Emery-Dreifussa ważne jest wczesne rozpoznanie, okresowe monitorowanie czynności serca, leczenie zaburzeń rytmu oraz zapobieganie ich ewentualnym powikłaniom. Duże znaczenie ma także postępowanie rehabilitacyjne, zapobieganie przykurczom w stawach, a w razie ich wystąpienia — postępowanie mające na celu adaptację do niepełnosprawności.

**Słowa kluczowe:** nukleopatie, emerynopathie, laminopatie, kardiomiopatie

## Wstęp

Do grupy nukleopatii, to znaczy schorzeń, w których stwierdza się patologię niektórych białek jądra komórkowego komórki mięśniowej, należą: dystrofia Emery-Dreifussa typu I, laminopatie, dystrofia miotoniczna oraz dystrofia oczno-gardzielowa.

W niniejszym artykule omówiono dystrofie Emery-Dreifussa typu I i II oraz laminopatie. Dystrofie te są dość rzadkie, ale bardzo ważne z powodu często występujących poważnych i zagrażających życiu objawów kardiologicznych, które można jednak zwykle skutecznie leczyć.

## Dystrofia Emery-Dreifussa typu I

W dystrofii Emery-Dreifussa typu I objawy kliniczne dotyczą mięśni szkieletowych, serca i stawów. Zwykle jako pierwsze występują przykurcze w stawach skokowych i łokciowych [1].

Trudności w poruszaniu się początkowo wiążą się z przykurczami ścięgien Achillesa, co powoduje chód na palcach, który może być widoczny już

**Adres do korespondencji:** dr med. Małgorzata Dorobek  
 ul. Wotoska 137, 02-507 Warszawa  
 e-mail: mdorobek@amwaw.edu.pl  
 Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 3, 134-137  
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica  
 Copyright © 2006 Via Medica

w pierwszych 5 latach życia. Przykurcze występują także w stawach kolanowych, biodrowych, nadgarstkach i palcach rąk, a w stawach kręgosłupa (głównie szyjnego) powodują ograniczenie zgięcia głowy do klatki piersiowej. Należy podkreślić, że w dystrofii Emery-Dreifussa przykurcze są jednym z pierwszych objawów choroby i nie są wyraźnie związane ze stopniem osłabienia siły mięśniowej [2] — w przeciwieństwie do innych dystrofii, w których przykurcze stawowe pojawiają się dopiero w przypadkach znacznego niedowładu mięśni kończyn i/lub unieruchomienia chorego.

W omawianym schorzeniu osłabienie zwykle w pierwszej kolejności dotyczy mięśni dwugłowych i trójgłowych ramienia oraz mięśni grupy strzałkowej, jest symetryczne, łagodne i postępuje powoli. W niektórych rodzinach osłabienie mięśni może obejmować mięśnie łopatkowe, piszczelowe, mięśnie obręczy biodrowej lub mieć charakter uogólniony. Zmienność objawów w jednej rodzinie lub międzyrodzinną jest dość znaczna (różny rozkład osłabienia poszczególnych grup mięśniowych opisano nawet wśród członków tej samej rodziny) [1].

W dystrofii Emery-Dreifussa sprawność intelektualna jest zwykle w pełni zachowana. Odruchy głębokie są osłabione lub nieobecne; nie stwierdza się przerostu mięśni. Około 20. roku życia i w 3. dekadzie życia pojawiają się objawy kardiologiczne, które objawiają się głównie zaburzeniami rytmu serca i mogą zagrażać życiu chorego, ponieważ pacjenci ci zwykle, mimo poważnych zaburzeń rytmu, nie zgłaszają doleg-

liwości subiektywnych [3]. Zaburzenia przewodzenia przedsionkowego należą do występujących wcześniej nieprawidłowości. Stwierdza się: bradykardię zatokową, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, nadkomorowe tachyarytmie; później mogą wystąpić trzepotanie i migotanie przedsionków, a nawet blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia. Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego mogą wymagać zastosowania rozrusznika serca. Nie ma żadnej zależności między ciężkością objawów ze strony mięśni szkieletowych a stopniem zajęcia mięśnia sercowego.

### Dystrofia Emery-Dreifussa typu II oraz inne laminopatie

Obecnie znanych jest przynajmniej 7 różnych fenotypów laminopatii (tab. 1) [4]. Objawy dotyczą nie tylko mięśni poprzecznie prążkowanych, ale także skóry, tkanki tłuszczowej, kości oraz nerwów obwodowych [5]. Obraz kliniczny laminopatii jest różnorodny — skrajnymi fenotypami są dystrofie mięśniowe i schorzenia charakteryzujące się przyspieszonym starzeniem, a między tymi biegunami można wyróżnić wiele postaci klinicznych, w których objawy poszczególnych zespołów nakładają się [4].

### Dystrofia Emery-Dreifussa typu II

Charakterystyczne cechy kliniczne dystrofii Emery-Dreifussa typu II to zajęcie mięśni szkieletowych, serca oraz wczesne przykurcze w stawach [6]. Kardiomiopatia ma najczęściej charakter rozstrzeniowy;

Tabela 1. Fenotypy laminopatii

Chromosom	Symbol i produkt genu	Fenotypy
1q11	LMNA-lamina A/C	LGMD1B ADEDMD AREDMD FDC FPLD CMT2 MAD Progeria typu Hutchinsona-Gilforda

LGMD1B (*limb-girdle muscular dystrophy*) — dystrofia obręczowo-kończynowa typu 1B; ADEDMD (*autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy*) — typ dystrofii Emery-Dreifussa dziedziczony się autosomalnie dominująco; AREDMD (*autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy*) — typ dystrofii Emery-Dreifussa dziedziczony się autosomalnie recesywnie; FDC (*familial dilated cardiomyopathy*) — rodzinna kardiomiopatia rozstrzeniowa; FPLD (*familial partial lipodystrophy*) — rodzinna ogniskowa lipodystrofia; CMT2 (*Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2*) — neuropatia Charcot-Marie-Tooth typu 2; MAD (*mandibuloacral dysplasia*) — dysplazja zuchwowo-obończykowa

często występują bloki przewodzenia. Dziedziczy się autosomalnie dominująco lub recesywnie.

### Dystrofia obręczowo-kończynowa typu 1B

Dystrofia obręczowo-kończynowa typu 1B (LGMD1B, *limb-girdle muscular dystrophy 1B*) to jedna z kilku postaci laminopatii [6, 7]. Pierwsze objawy występują na ogół przed 20. rokiem życia. Osłabienie początkowo dotyczy mięśni dosiebnych kończyn dolnych, a do 4. dekady życia zajęte zostają również mięśnie dosiebne kończyn górnych. Przykurcze w stawach początkowo nie występują, ale pojawiają się później. Objawy sercowe są obecne w ponad 60% przypadków — mogą to być bloki przedsionkowo-komorowe oraz inne zaburzenia rytmu, a także kardiomiopatie rozstrzeniowe.

### Izolowana kardiomiopatia rozstrzeniowa

W izolowanej kardiomiopatii rozstrzeniowej mięśnie szkieletowe nie są zajęte i nie stwierdza się przykurczów w stawach. Kardiomiopatia ma charakter rozstrzeniowy, a zaburzenia rytmu zwykle wiążą się z blokiem przewodzenia.

Poza schorzeniami, w których zajęte są głównie mięśnie poprzecznie prążkowane, w heterogennej grupie laminopatii stwierdza się także między innymi: cechy zajęcia nerwów obwodowych, nieprawidłowości dotyczące metabolizmu lipidów i glukozy i rozwoju kostnego oraz zespół przedwczesnego starzenia się. Przykłady wyżej wymienionych patologii przedstawiono w dalszej części artykułu.

### Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 2B

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 2B charakteryzuje się zanikiem mięśni odsiebnych, arefleksją, mogą także występować deformacje stóp. W badaniu elektrofizjologicznym stwierdza się cechy aksonalnego uszkodzenia nerwów obwodowych [8]. Dziedziczenie jest autosomalnie recesywne.

### Lipodystrofia typu Dunnigana

Lipodystrofia typu Dunnigana to schorzenie o dziedziczeniu autosomalnie dominującym. Głównym objawem jest zanik tkanki tłuszczowej kończyn, z odkładaniem się jej na karku i twarzy [1, 4, 5]. Objawem towarzyszącym są cukrzyca i hiperlipidemia.

### Dysplazja żuchwowo-obojczykowa

Dysplazja żuchwowo-obojczykowa to bardzo rzadkie schorzenie dziedziczone autosomalnie recesywnie. Schorzenie to charakteryzuje się nieprawidłowym rozwojem żuchwy i kości obojczyko-

wych, a ponadto występują łysienie, sztywność stawowa oraz zanik końcowych paliczków [1, 4, 5]. Pacjenci chorują na cukrzycę, która jest zwykle oporna na insulinę.

### Progeria Hutchinsona-Gilforda

Progeria Hutchinsona-Gilforda jest zespołem objawów charakterystycznych dla wczesnego starzenia się; dotknięte tym schorzeniem dzieci wczesnie umierają. Występuje choroba wieńcowa, zanik tkanki tłuszczowej, dzieci rodzą się z przykurczami w stawach [4].

## Genetyka, histopatologia i elektromiografia w nukleopatiach

Zespół Emery-Dreifussa typu I i II charakteryzuje się podobnym fenotypem, ale różnym genotypem. Za pojawienie się objawów dystrofii Emery-Dreifussa I (emerynopatia) odpowiada mutacja genu zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu X (Xq28), a produktem genu jest białko — emeryna [9, 10]. Dziedziczenie jest recesywne, sprzężone z chromosomem X [10]. Chorują mężczyźni, a schorzenie przenoszone jest przez kobiety, które w większości są nosicielkami bez objawów. Jednak w części przypadków u kobiet nosicielek mogą występować objawy choroby — zwykle zaburzenia kardiologiczne.

Deficyt emeryny powoduje ubytki w błonie jądrowej i przedostawanie się chromatyny do przestrzeni pozajądrowej oraz zmiany w kanałach jonowych [11].

Zespoły chorobowe związane z mutacją genu LMNA na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21–23) tworzą grupę **laminopatii** [12]. Należy do nich zespół Emery-Dreifussa typu II przypominający fenotypowo dystrofię Emery-Dreifussa typu I, ale różniący się mniejszą destrukcją błony jądrowej w badaniu ultrastrukturalnym. Do laminopatii należą także zespoły o bardzo zróżnicowanym fenotypie przedstawione wyżej (tab. 1).

U chorych z zespołem Emery-Dreifussa biopsja mięśnia szkieletowego wykazuje zmiany niespecyficzne, o różnym stopniu nasilenia: od zaburzenia mozaiki typów włókien, przez przewagę ilościową włókien typu 1 lub 2, do nasilonych zmian dystroficznych z przerostem tkanki łącznej. W kazuistycznych przypadkach obraz biopsji mięśniowej może przypominać wtętowe zapalenie mięśni. Badanie ultrastrukturalne mięśnia ujawnia ubytki w błonie jądrowej i przemieszczanie się chromatyny do przestrzeni pozajądrowej (cytoplazmy).

W laminopatiach w mikroskopie elektronowym stwierdza się prawidłową strukturę wewnętrzną

jądra, jedynie chromatyna wykazuje zanik i występują pseudowtręty.

Najprawdopodobniej w wyniku zaoszczędzenia struktury błony mięśniowej zmiany miogenne w zapisie elektromiograficznym (EMG) są mniej nasilone w nukleopatiach niż w dystrofinopatiach. Zapis wysiłkowy w obrazie EMG charakteryzuje się cechami pełnej interferencji; w czasie czynności dowolnej, obok potencjałów krótkich, często rejestruje się potencjały o podwyższonej amplitudzie i liczbie faz, które różnią się od zmian modelowych, uznanych za swoiste dla uszkodzenia pierwotnie mięśniowego (ryc. 1) [13]. Rejestrowanie dużych potencjałów wynika najprawdopodobniej zarówno z obecności grupowania się małych, regenerujących włókien mięśniowych, jak i włókien przerosłych, które pod-

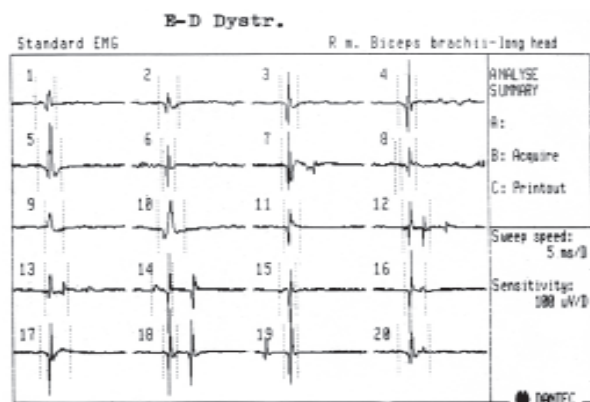
legają rozszczepieniu. Na wydłużenie czasu trwania potencjałów jednostek ruchowych wpływa także zwolnienie przewodzenia wzdłuż regenerujących pojedynczych włókien mięśniowych w obrębie jednostki ruchowej. Gęstość włókien mięśniowych (FD, *fiber density*) jest prawidłowa, wartość amplitudy i powierzchni potencjałów *macro* EMG nie wskazuje na zwiększony obszar jednostki ruchowej. W piśmiennictwie przeważa opinia o miogennym charakterze uszkodzenia mięśnia, jednak złożoność obrazu EMG w nukleopatiach powoduje, że rozważa się także współdziałanie czynnika neurogennego w reorganizacji jednostki ruchowej [14].

Aktywność kinazy kreatyninowej w surowicy w nukleopatiach jest na ogół prawidłowa lub nieznacznie podwyższona.

### Profilaktyka i leczenie

Nie ma leczenia przyczynowego nukleopatii i emerynopatii. Leczenie zaburzeń rytmu i kardiomiopatii rozstrzeniowej jest typowo kardiologiczne. W przypadkach emerynopatii, w których zwykle przeważają bloki przedsionkowo-komorowe, na pewnym etapie zaawansowania zajęcia mięśnia sercowego, konieczne staje się zastosowanie rozrusznika. W przypadkach rozpoznanych dystrofii Emery-Dreifussa lub u nosicielek tej dystrofii konieczne jest okresowe monitorowanie funkcji mięśnia sercowego i ewentualnych zaburzeń rytmu. W postępowaniu w laminopatiach istotne znaczenie może mieć okresowa kontrola ewentualnych zaburzeń metabolicznych: glukozy i tłuszczów.

Bardzo ważne jest zapobieganie powstawaniu przykurczów w stawach lub zapobieganie pogłębieniu się przykurczów już istniejących, a także postępowanie rehabilitacyjne.



**Rycina 1.** Obraz elektromiograficzny w dystrofii Emery-Dreifussa: obok potencjałów czynnościowych niskich i krótkich — typowych dla dystrofii — obecne nietypowe potencjały o zwiększonej amplitudzie; zapis wysiłkowy pośredni bogaty o prawidłowej amplitudzie

## PIŚMIENNICTWO

- Hausmanowa-Petrusewicz I. Choroby nerwowo-mięśniowe. Czelej, Lublin 2005.
- Emery A.E. Emery-Dreifuss muscular dystrophy — a 40-year retrospective. *Neuromuscul. Disord.* 2000; 10: 228–232.
- Jones H.R., De Vivo D.C., Darras B.T. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach. Butterworth Heinemann, Elsevier Science Inc. St. Louis 2003: 755.
- Mattout A., Dechat T., Adam S.A. i wsp. Nuclear lamins, diseases and aging. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2006; 18 (3): 335–341.
- Hausmanowa-Petrusewicz I. Laminopatie — wspólny mianownik wielu stanów chorobowych (nowy rozdział neuromiologii i nie tylko). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38: 1–2.
- Genschel J., Schmidt H.H. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 451–459.
- Muchir A., Bonne G., van der Kooij A.J. i wsp. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum. Mol. Genet.* 2000; 22, 9: 1453–1459.
- De Sandre-Giovannoli A., Chaouch M., Kozlov S. i wsp. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear — envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 726–736.
- Nagano A., Koga R., Ogawa M. i wsp. Emerin deficiency at the nuclear membrane in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 1996; 12: 254–259.
- Bione S., Maestrini E., Rivella S. i wsp. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 1994; 8: 323–327.
- Fidzianska A., Toniolo D., Hausmanowa-Petrusewicz I. Ultrastructural abnormality of sarcolemmal nuclei in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *J. Neurol. Sci.* 1998; 159: 88–93.
- Bonne G., Baletta M.R., Varnous S. i wsp. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 1999; 21: 285–288.
- Rowińska-Marcińska K., Szmidt-Salkowska E., Fidzianska A. i wsp. Atypical motor unit potentials in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2520–2527.
- Rowland L.P., Fetell M., Olarte M. i wsp. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 1979; 5: 111–117.