

Kanałopatie mięśniowe: miotonie i porażenia okresowe

Barbara Ryniewicz

Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Do zespołów miotonicznych zalicza się tak zwane miotonie niedystroficzne spowodowane mutacjami w genach kodujących chlorkowe lub sodowe kanały mięśni szkieletowych (kanałopatie) oraz dystrofie miotoniczne typu 1 i 2. Istotą miotonii jest utrudnienie relaksacji mięśnia, czyli sztywność, spowodowana nadpobudliwością błony włókna mięśniowego. Klinicznie przejawia się to objawami miotonii czynnej i perkusyjnej, a w badaniu elektromiograficznym — obecnością wyładowań miotonicznych. Do miotonii chlorkowych należy miotonia Thomsena i Beckera, a do sodowych — paramiotonia wrodzona, miotonia *fluctuans* i *permanens*. Mutacje w genie kanału sodowego powodują także hiperkaliemiczne porażenie okresowe. W większości przypadków porażenie okresowe hipokaliemiczne jest spowodowane mutacjami w genie kanału wapniowego, natomiast w około 10% przypadków — w genie kanału sodowego. Podstawą diagnostyki zespołów miotonicznych jest badanie elektrofizjologiczne, w którym wykazuje się obecność wyładowań miotonicznych. Ponadto za pomocą różnych testów ocenia się wpływ wysiłku i zimna.

Celem leczenia miotonii jest stabilizacja błony włókna mięśniowego, do czego najczęściej stosuje się meksyletynę. W porażeniach okresowych najczęściej podaje się dichlorofenamid i acetazolamid.

Dystrofia miotoniczna jest schorzeniem wieloukładowym, w którym występują także objawy pozamięśniowe. Rozróżnia się dwa typy: 1 i 2, które są spowodowane różnymi defektami genetycznymi.

Natomiast neuromiotonia jest spowodowana patologią kanałów potasowych w zakończeniach nerwowych i może występować w postaci wrodzonej i nabytej.

Słowa kluczowe: miotonia, porażenie okresowe, elektrofizjologia w miotoniach

Adres do korespondencji: dr med. Barbara Ryniewicz
Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02-09 Warszawa
tel.: 022 599 29 85
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 3, 138-144
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2006 Via Medica

Wstęp

W zespołach miotonicznych rozróżnia się tak zwane miotonie niedystroficzne, spowodowane mutacjami w genach kodujących chlorkowe i sodowe kanały jonowe, oraz dystrofie miotoniczne typu 1 i 2. Osiowy objaw tych schorzeń — miotonia — odczuwana przez chorych jako sztywność, jest spowodowana przejściową nadpobudliwością błony włókna mięśniowego. Zmniejszona pobudliwość powoduje napadowe osłabienie mięśni, które dominuje w porażeniach okresowych. Zarówno sztywność, jak i osłabienie wywołuje ten sam mechanizm — depolaryzacja błony włókna mięśniowego. Niewielka depolaryzacja, rzędu 5–10 mV, powoduje nadpobudliwość, a znaczna — rzędu 30–30 mV — unieczynnienie kanałów sodowych i zmniejszenie pobudliwości, a więc osłabienie lub porażenie.

Od czasu stwierdzonej przez Ptačka w 1991 roku [1] mutacji w genie *SCN4A* kodującym białko kanału sodowego w mięśniu szkieletowym, powodującej hiperkaliemiczne porażenie okresowe, opisano wiele kanałopatii nerwowo-mięśniowych, powodujących wiele zespołów miotonicznych, porażenia okresowe, ale także hipertermię złośliwą typu 2, chorobę *central core*, zespół Andersena i inne. Obecnie tę grupę schorzeń, w których objawy zależą od zaburzonej funkcji kanałów jonowych w mięśniu, określa się jako kanałopatie.

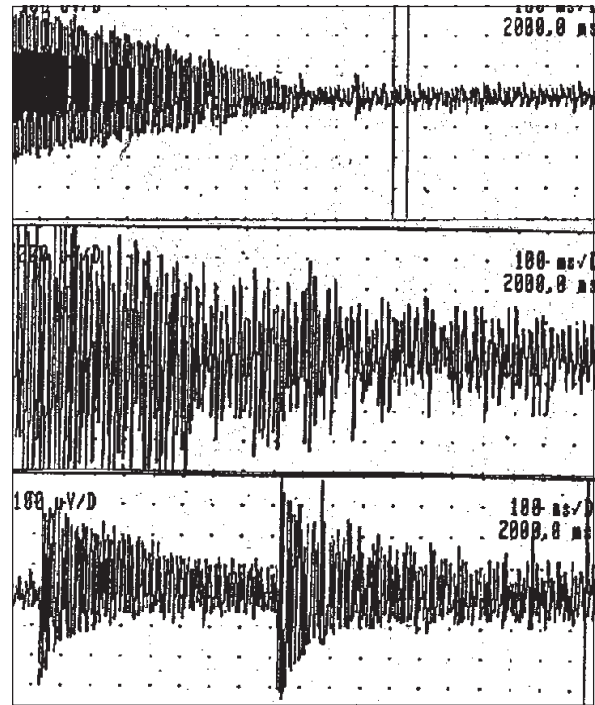
Decydujące znaczenie dla aktywności bioelektrycznej komórki mięśniowej mają 4 główne systemy kanałów — dla jonów Na, Ca, K i Cl, kontrolowane przez potencjał błonowy. Kanały sodowe w spoczynku są zamknięte, otwierają się wskutek depolaryzacji i są

odpowiedzialne za powstawanie potencjału czynnościowego. Kanały wapniowe regulują pobudliwość elektryczną błony, a także różne procesy wewnątrzkomórkowe, w tym uwalnianie jonów wapnia. Kanały potasowe regulują spoczynkowy potencjał błony oraz powstawanie i utrzymywanie się potencjału czynnościowego. Są one odpowiedzialne za fazę repolaryzacji błony. Przez kanały Cl odbywa się większość spoczynkowej przewodności błony komórkowej. Są one otwarte w spoczynku, a zamykają się pod wpływem hiperpolaryzacji.

Mimo ogromnego postępu w dziedzinie badań molekularnych, analiza DNA nie może być jedynym testem diagnostycznym w różnicowaniu poszczególnych zespołów miotonicznych, ponieważ okazało się, że poszczególne mutacje powodują różne fenotypy, a ten sam fenotyp może być wywołany różnymi mutacjami. Dlatego diagnostyka musi obejmować charakterystykę kliniczną, analizę rodowodu i przede wszystkim badanie elektrofizjologiczne.

Klinicznie rozróżnia się miotonię czynną, czyli utrudniony rozkurcz mięśnia po skurczu dowolnym, miotonię perkusyjną, czyli przedłużony skurcz po mechanicznym uderzeniu, oraz miotonię elektryczną, czyli spontaniczną czynność bioelektryczną mięśnia, rejestrowaną w czasie badania elektromiograficznego (EMG, *elektromyografia*). Miotonia czynna może dotyczyć wielu mięśni, najczęściej kończyn dolnych, dłoni, powiek, żwaczy, a perkusyjną najczęściej bada się na języku. U większości chorych objawy zmniejszają się w miarę powtarzania ruchów — jest to zjawisko zwane *warm-up* (rozgrzanie). U części chorych odwrotnie — miotonia nasila się w miarę powtarzania ruchów (miotonia paradoksalna). Zjawisko *warm-up* występuje głównie w kanałopatiach chlorkowych, a miotonia paradoksalna — w kanałopatiach sodowych. Dodatkowym objawem u chorych z zespołami miotonicznymi jest przejściowe osłabienie mięśni, poprawiające się w miarę powtarzania ruchów dowolnych. Osłabienie lub porażenie mięśni może również występować pod wpływem zimna, jak to ma miejsce we wrodzonej paramiotonii.

Badanie elektrofizjologiczne w zespołach miotonicznych w pierwszym rzędzie ma na celu wykazanie obecności wyładowań miotonicznych (ryc. 1). Są to ciągi wyładowań składających się z fazy depolaryzacji, niekiedy dodatnich fal ostrych lub niewielkich potencjałów trójfazowych jednostki ruchowej o częstotliwości dochodzącej do 150 Hz. Amplituda i częstotliwość ciągów zmniejszają się do około 20–30 Hz, powodując charakterystyczny wygląd

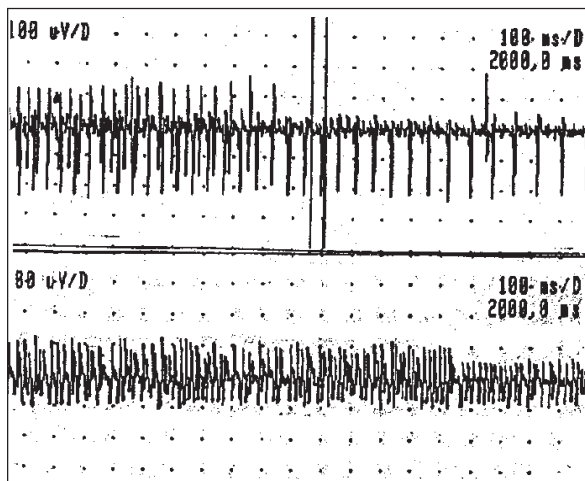


Rycina 1. Badanie elektromiograficzne: wyładowania miotoniczne (materiał Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie)

oraz wytwarzając dźwięk pikującego bombowca. Blokowanie nerwu lub złącza nerwowo-mięśniowego nie powoduje znikania czynności miotonicznej. Poza zespołami miotonicznymi opisano występowanie ich czasem w chorobie Pompego, miopatii miotubularnej, bardzo rzadko w zapaleniu wielomięśniowym i przewlekłym odnerwieniu. Ponieważ stwierdzenie wyładowań miotonicznych w badaniu EMG ma duże znaczenie diagnostyczne, opisano metody aktywacji, takie jak miejscowe oziębienie, podanie potasu czy propranololu. W zespołach miotonicznych mogą występować także wyładowania tak zwane rzekomomiotoniczne. Mają one niższą częstotliwość (5–100 Hz), urywają się nagle, bez zmniejszenia amplitudy (ryc. 2).

Poza oceną czynności spontanicznej, badanie EMG obejmuje ocenę parametrów jednostki ruchowej. W miotoniach niedystroficznych mieszczą się one na ogół w granicach normy, czasem stwierdza się dyskretne cechy miopatyczne, które z reguły występują w dystrofii miotonicznej. Szybkość przewodzenia w nerwach obwodowych jest prawidłowa, z wyjątkiem około 10% przypadków dystrofii miotonicznej, wykazujących niewielkie cechy neuropatii aksonalnej.

Diagnostykę różnicową poszczególnych miotonii i porażenia okresowych umożliwia zastosowanie dodatkowych testów, oceniających wpływ wysiłku,



Rycina 2. Badanie elektromiograficzne: wyładowania rzekomomiotoniczne (materiał Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie)

oziębienia czy napadowego osłabienia mięśnia. Należy tu między innymi tak zwany krótki test wysiłkowy z oziębieniem mięśnia [2] czy też procedura opracowana przez McManisa [3]. Krótki test wysiłkowy pozwala uniknąć długotrwałej, bolesnej stymulacji. W teście tym ocenia się amplitudę potencjału wywołanego podczas drażnienia nerwu wyjściowo, po wysiłku i po oziębieniu mięśnia. Procedura opracowana przez McManisa opiera się na fakcie, że amplituda potencjału wywołanego u chorych z porażeniem okresowym jest niska, a wysiłek prowokuje napad osłabienia mięśnia. Badanie to wykazuje częściowy brak pobudliwości błony mięśniowej w przypadku chorób kanałów jonowych, zwłaszcza wapniowych i sodowych. Autorzy twierdzą, że nieprawidłowy zapis stwierdza się u 71% chorych z wszystkimi postaciami porażenia okresowego.

Kanalopatie chlorkowe

Obie postacie miotonii wrodzonej — recesywna i dominująca — są spowodowane mutacjami w genie *ClC1*, na chromosomie 7q35. Odkryto ponad 40 mutacji powodujących te postacie choroby.

Miotonia Thomsena została opisana przez chorującego na nią duńskiego lekarza Juliusza Thomsena w 1876 roku [4]. Dziedziczy się autosomalnie dominująco i jak się okazało po badaniach genetycznych, jest znacznie rzadsza od postaci recesywnej. W rodzinie Thomsena stwierdzono mutację punktową w pozycji 480 (prolina zamiast leucyny). Objawy choroby występują bardzo wcześnie, czasem już od urodzenia. Sztywność dotyczy najczęściej mięśni kończyn dolnych, co może powodować upadki dziecka, a ponadto — powiek, dło-

ni, mięśni żwaczy. Ruchomość poprawia się w miarę powtarzania ruchów (*warm-up*). Objawy mogą nasilić się w czasie ciąży, jednak nigdy nie stanowią większego problemu. Siła mięśni jest dobra lub nawet większa niż w normie, dlatego uważa się, że chorzy mogą uprawiać sporty wymagające siły, ale nie szybkości. Zwraca uwagę atletyczna budowa ciała. Miotonia jest niebolesna, choć w rzadkich przypadkach chorzy mogą cierpieć na bolesne kurcze mięśni.

Miotonię uogólnioną o dziedziczeniu recesywnym opisał Becker w 1957 roku [5]. Ten typ choroby charakteryzuje się późniejszym początkiem (4.–12. rż.) i objawami czasem bardziej uogólnionymi i nasilonymi niż w miotonii Thomsena. Zwraca uwagę atletyczna budowa ciała z przerostem głównie mięśni kończyn dolnych i pośladków, często występuje także pogłębiona lordoza lędźwiowa. U większości chorych, poza sztywnością, występuje osłabienie mięśni, największe po odpoczynku, które zmniejsza się w miarę powtarzania ruchów.

W obu miotonii chlorkowych nie występują objawy pozamięśniowe.

W badaniu EMG w miotonii Thomsena wykazano prawidłowe parametry potencjałów jednostki ruchowej (MUP, *motor unit potential*), obecność wielu wyładowań miotonicznych, zwłaszcza w mięśniach odsiebnych, czasem przejściowy, krótki spadek amplitudy potencjału wywołanego (CMAP, *compound muscle action potential*) w krótkim teście wysiłkowym. W miotonii Beckera stwierdza się prawidłowe parametry MUP, czasem dyskretne cechy miopatyczne, liczne wyładowania miotoniczne w mięśniach ksobnych i odsiebnych, wyraźny, różnie długi spadek amplitudy CMAP po wysiłku lub podczas długiej stymulacji nerwu. W obu postaciach miotonii chlorkowych nie stwierdza się wpływu oziębienia.

Obraz morfologiczny mięśnia jest na ogół prawidłowy, czasem stwierdza się centralnie ułożone jądra, czasem przerost włókien typu 2A, hipoplazję włókien typu 2B.

Kanalopatie sodowe

Kanalopatie sodowe są spowodowane przez mutacje punktowe w genie kanału sodowego — *SCN4A* [6]. Należą tu: paramiotonia wrodzona, hiperkaliemiczne porażenie okresowe (hiperPP, *hyperkalemic periodic paralysis*), miotonia z objawami zmiennymi — *fluctuans*, z objawami stałymi — *permanens*, miotonia potasozależna, a także około 10% przypadków porażenia okresowego hipokaliemicznego (hipoPP-2, *hypokalemic periodic paraly-*

sis). Wspólnym mechanizmem tych chorób jest depolaryzacja błony w czasie napadu, spowodowana nieprawidłową inaktywacją kanałów sodowych.

Paramiotonię wrodzoną w 1886 roku opisał Eulenburg. Schorzenie to dziedziczy się autosomalnie dominująco. Objawy choroby mogą występować od urodzenia, a pod wpływem zimna wyraźnie się nasilają. Sztywności towarzyszy wówczas osłabienie, a nawet porażenie mięśni. Ekspozycja na zimno prowadzi do wystąpienia sztywności mięśni twarzy, powodując trudności w otwarciu oczu i mówieniu. W miarę powtarzanych ruchów objawy nasilają się (miotonia paradoksalna). Osłabienie występuje natychmiast po wysiłku i trwa nawet 1,5 godziny, natomiast w porażeniu okresowym osłabienie po wysiłku narasta powoli w ciągu 10–30 minut [3]. Wyniki badania EMG w paramiotonii wrodzonej przedstawiają się następująco: prawidłowe parametry MUP, obecność wyładowań miotonicznych w normalnej temperaturze z wyraźnym nasileniem pod wpływem oziębienia, przeważnie prawidłowy test wysiłkowy w temperaturze pokojowej, wyraźny, często bardzo znaczny spadek amplitudy CMAP po oziębieniu i wysiłku w mięśni u oziębionym.

Obraz morfologiczny mięśnia może być prawidłowy. Czasem stwierdza się zmiany nieswoiste, jak w miotoniach chlorkowych, czasem obecne są wodniczki lub agregaty tubularne.

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe dziedziczy się autosomalnie dominująco. Napady osłabienia występują w 1.–2. dekadzie życia, z różną częstotliwością i trwają od 1/2 do kilku godzin. W czasie napadu stężenie potasu może wynosić 5–7 mM. Czynniki prowokującymi napady osłabienia mięśni są odpoczynek po wysiłku, zimno, głód, stres [7]. W celach diagnostycznych, aby sprowokować napad, wykonuje się obciążenie wysiłkiem (np. jazda na rowerze treningowym) z następowym odpoczynkiem lub doustne obciążenie potasem.

W badaniu EMG w okresie międzynapadowym wykazuje się prawidłowe parametry jednostek ruchowych oraz obecność wyładowań miotonicznych w spoczynku. Krótki test wysiłkowy na ogół wypada prawidłowo lub wykazuje umiarkowany spadek amplitudy po oziębieniu i wysiłku. Wysoką czułość w porażeniu okresowym wykazuje test McManisa.

Obraz morfologiczny mięśnia może być prawidłowy, z czasem można stwierdzić wodniczki, a pojedyncze włókna mogą ulegać martwicy. Po wielu latach obserwuje się obraz utrwalonej miopatii.

Miotonia *fluctuans* i *permanens*

Miotonia *fluctuans*, opisana przez Rickera w 1990 roku, charakteryzuje się objawami takimi jak te występujące w miotonii wrodzonej, ale o zmiennym nasileniu na przestrzeni dni. Objawy są prowokowane wysiłkiem, są bardzo wrażliwe na potas i nie zmieniają się pod wpływem zimna. Nigdy nie obserwowano osłabienia mięśni. Choroba jest spowodowana mutacjami w genie kanału sodowego *SCN4A*.

U chorych z miotonią *permanens* obserwuje się objawy ciężkiej, przetrwałej sztywności, a przerost mięśni, szczególnie szyi i ramion, jest wyraźny. Ponadto mogą występować zaburzenia oddychania [8].

Leczenie miotonii

U podstaw leczenia miotonii leży stabilizacja błony włókna mięśniowego. Działanie takie wykazuje wiele leków, między innymi fenytoina, dizopiramid, tokainid oraz, najczęściej stosowana, meksyletyna [9]. Jej działanie polega na blokowaniu kanałów sodowych, co zapobiega wyładowaniom oraz stabilizuje unieczynnione kanały. Leki te nie wpływają na element osłabienia mięśni, a jedynie na sztywność. W porażeniach okresowych najczęściej są stosowane dichlorofenamid i acetazolamid. Oba zmniejszają częstotliwość napadów zarówno w hiper-, jak i hipokaliemicznej postaci porażenia. Nie wiadomo jednak, czy leczenie takie daje długofalowe korzyści. U chorych z hiperPP, którzy nie tolerują diuretyków, korzystne może być stosowanie salbutamolu [10], którego działanie polega prawdopodobnie na stymulacji pompy sodowo-potasowej i zmniejszeniu wpływu sodu do włókna mięśniowego. Według Griggsa (doniesienie ustne) 50% chorych z zespołami miotonicznymi nie stosuje żadnych leków. W porażeniach okresowych zaleca się unikanie czynników prowokujących napady.

Hipokaliemiczne porażenie okresowe

Hipokaliemiczne porażenie okresowe dziedziczy się autosomalnie dominująco, jednak obserwuje się liczne przypadki sporadyczne. Przyczyną choroby są mutacje missensowe w genie *CACNA1S*, kodującym podjednostkę alfa kanału wapniowego. Dotychczas wykryto 3 mutacje punktowe, u połowy zbadanych rodzin występuje mutacja Arg-528-His. Początek choroby ma zwykle miejsce między 6. a 25. rokiem życia, jednak zdarzają się bardzo rzadkie przypadki występujące około 60.–70. roku życia. Napady osłabienia z niskim stężeniem potasu w surowicy występują późno w nocy, co powoduje, że chory rano budzi się z osłabieniem mięśni. Czynniki prowoku-

jące to dieta bogatowęglowodanowa, wysokosodowa i odpoczynek po wysiłku fizycznym. Rzadziej napad może wywołać alkohol, zimno czy stres. Nasilenie osłabienia może być różne i zwykle zaczyna się od kończyn dolnych. Natomiast niektóre napady mogą być bardzo ciężkie i wyjątkowo mogą być dotknięte mięśnie opuszkowe i oddechowe. Napady osłabienia trwają 2–24 godzin, występują z różną częstotliwością. Zwykle z wiekiem częstotliwość napadów zmniejsza się, natomiast po latach może utrwalić się osłabienie mięśni [11].

Leczenie w czasie napadu polega na doustnym podaniu potasu w dawce 25 mEq co 30 minut, nie przekraczając 200 mEq przez 12 godzin. Wyjątkowo, jeśli nie można podać doustnie, potas stosuje się dożylnie w dawce 0,05–0,1 mEq/kg KCl w 5-procentowym mannitolu, z monitorowaniem EKG i stężenia potasu w surowicy. Zapobieganie polega przede wszystkim na wprowadzeniu diety z ograniczoną ilością węglowodanów i sodu. Do leków oszczędzających potas, które stosuje się najczęściej należą inhibitory anhidrazy węglanowej — acetazolamid w dawce 125–1000 mg na dobę, dichlorphenamid — w dawce 50–200 mg na dobę oraz spironolakton — w dawce 25–100 mg na dobę. Suplementację potasu, jako działanie mające na celu zapobieganie napadom, ostrożnie stosuje się w godzinach wieczornych.

Zespół Andersena

Zespół Andersena jest kanałopatią dziedziczną autosomalnie dominującą, z niepełną penetracją i dużą zmiennością wewnątrzrodzinną. Spowodowany jest mutacjami w genie *KCNJ2*, kodującym kanał potasowy Kir 2.1 na chromosomie 17. Ponieważ kanały te są obecne zarówno w mięśniu szkieletowym, jak i sercowym, pojawiają się objawy dotyczące mięśni szkieletowych i serca. Choroba charakteryzuje się triadą objawów: napady osłabienia mięśni, zaburzenia rytmu serca i cechy dysmorfii [12]. Porażenie okresowe może być hipo-, hiper- i normokaliemiczne. W analizie Daviesa i wsp. [13] obejmującej 11 rodzin, we wszystkich przypadkach, w których badano stężenie potasu, był on niski. Początek objawów ma miejsce między 2. a 18. rokiem życia. Osłabienie trwa 1–3 godzin. Nie obserwuje się objawów klinicznej miotonii. Integralnym objawem zespołu jest wydłużenie odstępu QT, które czasem może być jedynym objawem choroby.

Dystrofia miotoniczna

Obecnie rozróżnia się 2 typy dystrofii miotonicznej, z różnym defektem genetycznym.

Typ 1 to dystrofia miotoniczna Steinerta, opisana prawie 100 lat temu (DM1). Defekt genetyczny polega na zwiększonej liczbie powtórzeń trójki aminokwasów CTG w genie *DMPK* (kinazy białkowej dystrofii miotonicznej [chromosom 19]) [14]. Liczba powtórzeń u osób chorych może wynosić od 80 do ponad 4000. U osób bez objawów klinicznych występuje 50–100 powtórzeń. W 1994 roku opisano podobną jednostkę chorobową, którą nazwano proksymalną miopatią miotoniczną [15], a następnie dystrofią miotoniczną typu 2. W 1998 roku wykazano, że mutacja odpowiedzialna za tę chorobę występuje w chromosomie 3q21. Następnie wykazano, że DM2 jest spowodowana zwielokrotnieniem powtórzeń CCTG w 1 intronie genu białka 9 zawierającego domenę palca cynkowego (ZFN9). Powtórzenia CCTG w DM2 mogą być znacznie dłuższe niż powtórzenia CTG w DM1, z allelami zawierającymi od około 75 do 11 000 sekwencji [16].

Dystrofia miotoniczna (DM1) to choroba wieloukładowa, której początek objawów występuje już w niemowlęctwie (tzw. postać wrodzona, bardzo ciężka) aż do wieku dorosłego. Zanik mięśni skroniowych i żwaczy sprawia, że twarz jest wąska, o wyglądzie miopatycznym, czasem z nieco opadniętymi powiekami. W kończynach zanik i osłabienie przeważa w mięśniach odsiebnych, odruchy fizjologiczne mogą być słabe. Sztywność mięśni jest względnie słabo nasilona w porównaniu z miotoniami, a dotyczy dłoni, mięśni przedramion i poprawia się w miarę wykonywania ruchów. Miotonia perkusyjna jest obecna zwłaszcza na języku, na kłębie kciuka. Objawy pozamięśniowe to zaćma, czasem porażenie gałkoruchowe lub zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, objawy endokrynne, zwłaszcza zanik jąder, cukrzyca, zaburzenia czynności przysadki, skórne — łysienie czołowe, sercowo-naczyniowe — niedociśnienie, omdlenia, wypadanie zastawki dwudzielnej, nagły zgon, oddechowe — bezdech przysenne, nadmierna senność; upośledzenie umysłowe.

Ciężka postać wrodzona występuje u dzieci urodzonych przez chore matki, czasem z zaburzeniami oddechowymi od urodzenia (zajęcie przepony, mięśni międzybrownych), powodując zgon dziecka.

Fenotyp DM2 jest bardzo podobny, mimo że początek choroby jest w DM2 późniejszy, nigdy nie występuje od dzieciństwa, a osłabienie mięśni przeważa w obręczy biodrowej. Podobnie jak w DM1 występuje zaćma i podobne objawy pozamięśniowe. Opóźnienie rozwoju umysłowego wiąże się z DM1 o wczesnym początku, natomiast nie wys-

tępuje w DM2. U niektórych chorych z DM2, inaczej niż w innych zespołach miotonicznych, miotonia nasila się pod wpływem ciepła, a zmniejsza pod wpływem zimna.

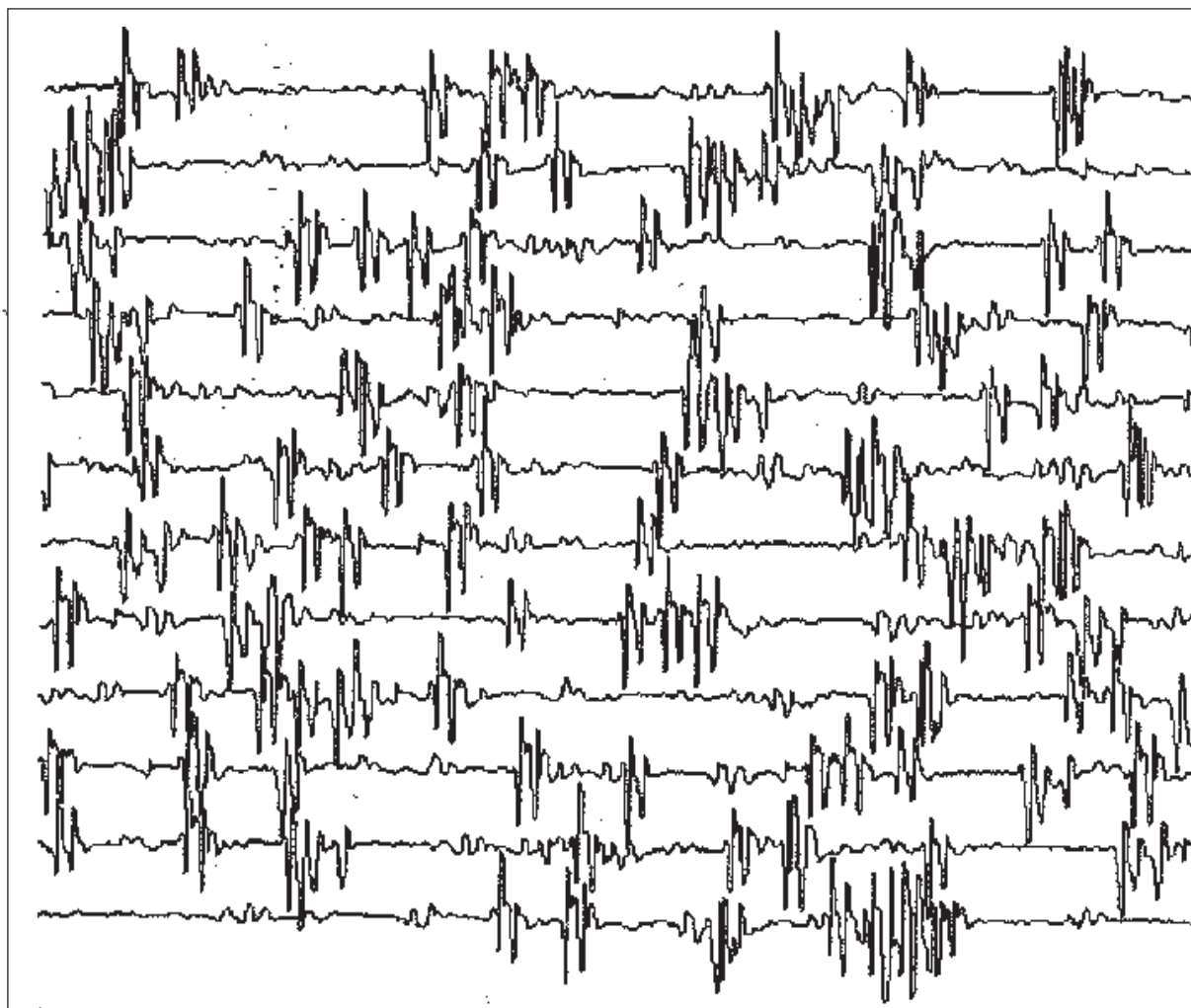
W obu typach dystrofii w badaniu EMG stwierdza się liczne wyładowania miotoniczne. W DM1 zapis podstawowy z mięśni wykazuje cechy miopatyczne, podobnie jak w DM2, choć w tej drugiej parametry MUP mogą być w granicach normy.

Neuromiotonia

Neuromiotonię po raz pierwszy opisana przez Isaacs'a w 1961 roku [17] charakteryzuje się sztywnością mięśni w wyniku spontanicznej, stałej czynności włókien mięśniowych. Określana następnie jako „stała czynność jednostki ruchowej” (ryc. 3), neurotonia, neuromiotonia czy uogólnione miokimie [18]. Objawy kliniczne zespołu to sztywność, miokimie, kurcze, czasem nadmierne pocenie. Jak

się później okazało, jest to heterogenna grupa postaci zarówno wrodzonych, jak i nabytych (te ostatnie o podłożu immunologicznym), często towarzyszące neuropatiom, zwłaszcza aksonalnym. Pod względem patofizjologii ciągła czynność jednostki ruchowej wiąże się z nadpobudliwością zakończeń nerwowych, spowodowanych albo mutacjami w genie kanału potasowego, albo obecnością przeciwciał skierowanych przeciw kanałom potasowym.

Rozpoznanie opiera się wyłącznie na badaniu elektromiograficznym. Czynność spontaniczna w neuromiotonii obejmuje: wyładowania neuromiotoniczne, miokimie, wyładowania multipletów, wyładowania następcze podczas drażnienia nerwu, czasem krótkie wyładowania miotoniczne. Wyładowania neuromiotoniczne mają częstotliwość 40–200 Hz i kończą się nagle. Blokada nerwu ksylokiną powoduje ustąpienie czynności. W leczeniu stosuje się karbamazepinę. W przypadkach o pod-



Rycina 3. Neuromiotonia: stała czynność jednostki ruchowej (materiał Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie)

łożu immunologicznym korzystny efekt powoduje plazmafereza.

Zespół Schwartz-Jampla

Zespół ten łączy cechy miotonii i wady kostne. Gen zlokalizowany na chromosomie 1 koduje perlekan, podstawowy proteoglikan błony podstawnej złącza nerwowo-mięśniowego konieczny do gromadzenia acetylcholinesterazy — jego brak lub niedobór byłby odpowiedzialny za nadpobudliwość

pochodzenia neurogennego. Inna hipoteza to zaburzenie współdziałania perlekanu z kanałami sodowymi lub chlorkowymi, co powodowałoby nadpobudliwość pochodzenia miogenego [19]. Przebieg choroby jest stacjonarny, objawy obecne są od wczesnego dzieciństwa. W badaniu EMG są obecne wyładowania miotoniczne z niewielkim zmniejszeniem się częstotliwości i amplitudy potencjałów, w ciężkich postaciach występuje stała czynność o wysokiej częstotliwości.

PIŚMIENNICTWO

1. Ptaček L.J., George A.L., Griggs R.C. i wsp. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. *Cell* 1991; 67: 1021–1027.
2. Streib E.W. AAEE Minimonograph 27. Differential diagnosis of myotonic syndromes. *Muscle Nerve* 1987; 10: 603–615.
3. McManis P.G., Lambert E.H., Daube J.R. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1986; 9: 704–710.
4. Thomsen J. Tonische krämpfe i willkürlich beweglichen muskeln in folge von ererbter psychischer disposition. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1876; 2: 702.
5. Becker P.E. Zur Frage der Heterogenie der erblichen Myotonien. *Nervenarzt* 1957; 28: 455–460.
6. Ptaček L.J., Gouw L., Kwieciński H. i wsp. Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 300–307.
7. Rudel R., Lehmann-Horn F. Muscle sodium channel and chloride channel diseases. W: Lane R.J.M. (red.). *Handbook of muscle disease*. Marcel Dekker Inc., New York 1996: 339–353.
8. Lehmann-Horn F., Rudel R. Hereditary nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Curr. Opin. Neurol.* 1995; 8: 402–410.
9. Kwieciński H., Ryniewicz B., Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86: 371–375.
10. Hanna M.G., Stewart J., Schapira A.H.V. i wsp. Salbutamol treatment in a patient with hyperkalemic periodic paralysis due to mutation in the skeletal muscle sodium channel gene (SCN4A). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 248–250.
11. Tawil R., Griggs R.C. Hypokalemic periodic paralysis. W: Lane R.J.M. (red.). *Handbook of muscle disease*. Marcel Dekker Inc., New York 1996: 329–337.
12. Sansone V., Griggs R.C., Meola G. i wsp. Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 305–312.
13. Davies N.P., Imbrici P., Fialho D. i wsp. Andersen-Tawil syndrome. New potassium channel mutations and possible phenotypic variation. *Neurology* 2005; 65: 1083–1089.
14. Ashizawa T. International myotonic dystrophy consortium. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy. *Neurology* 2000; 54: 1218–1221.
15. Ricker K., Koch M., Lehmann-Horn F. i wsp. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia. *Neurology* 1994; 44: 1448–1452.
16. Liquori C.L., Ricker K., Moseley M.L. i wsp. Myotonic dystrophy type 2 caused by CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864–867.
17. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1961; 24: 319–325.
18. Kwieciński H., Ryniewicz B., Friedman A. i wsp. Zespół Isaacs-Mertensa. Ciągła czynność jednostki ruchowej. *Neur. Neurochir. Pol.* 1987; 21: 26–32.
19. Nicole S., Topaloglu M., Fontaine D. 102nd ENMC International Workshop on Schwartz-Jampel Syndrome. *Neuromuscular Disorders* 2003; 13: 347–351.