

## A spinalis izomatrophia genetikai diagnosztizálásának bevezetése hazánkban

**Herczegfalvi Ágnes**

Heim Pál Gyermekkórház, Neurológiai Osztály, Budapest

**Karcagi Veronika**

OKI, Biokémiai Osztály, Budapest

**Timár László**

OKI, Humángenetikai és Teratológia Osztály, Budapest

A szimmetrikus izomgyengeséggel és bénulással járó fatális kimenetelű gyermekkori spinalis izomatrophia (SMA) a gerincvelői motoneuronok fokozatos pusztulása okozza. A betegség a cisztikus fibrózist követően a második leggyakoribb autoszomális recesszív öröklődő kórkép hazánkban, előfordulási gyakorisága 1/10000 élveszületés. Három típusa különíthető el, mindhárom az 5q13 kromoszomális lókusztérképezte, lehetővé téve ezzel az érintett családok genetikai diagnosztizálását megfelelő kapcsolt markerek felhasználásával.

1993-ban létrehoztuk a spinalis izomatrophia DNS bankját, 45 család mintáit tároljuk. A betegek diagnózisát a nemzetközi előírásoknak megfelelő, pontos klinikai kivizsgálással állítottuk fel. A spinalis izomatrophia I típusa 20 családban, II típusa 8 családban, III típusa pedig 3 családban fordult elő. Tíz esetben a diagnózis bizonytalan volt, vagy további megerősítésre vár. Négy esetben az atípusos tünetek miatt a spinalis izomatrophia betegségét ki kellett zárunk.

A családtagok a még ma sem pontosan ismert génhez legközelebb eső, informatív, 12-14 mikroszatellita DNS markerrel haplotipizáltuk. Tizenhat esetben az azóta elhunyt beteg gyermek *Guthrie-kártyáján* tárolt vércseppből kellett a DNS-analíziseket elvégezni, amelyet a radioaktív PCR-technika tett lehetővé. Tizenhárom SMA I típusú család kérésére végeztünk prénatalis vizsgálatot. Az egyik családban három terhességet is vizsgáltunk. A vizsgálatokban nyolc egészséges és hat magas betegség-rizikójú magzatot találtunk. Az utóbbi terhességeket a szülők kérésére megszakították.

A haplotípus-analízis mellett elvégeztük az újonnan publikált egyik feltételezett gén direkt mutáció analízisét is az összes családban. Homozigóta deléciót találtunk az SMN gén 7. és 8. exonjában, az SMA I 94%, az SMA II 87,5%, és az SMA III betegek 75%-ában. A bizonytalan esetek 74%-ában sikerült az SMA diagnózisát megerősíteni a deléciók kimutatásával.

### Irodalom

1. *Dubuwicz V.* A colour atlas for muscle disorders in childhood. Wolfe Medical Publications Ltd, 1989.
2. *Gillam C, Brustowitz L.* The molecular and genetic basis of the spinal muscular atrophies. The Molecular and Genetic Basis of Neurological Diseases. Rosenberg RN (ed.), 1993.
3. *Herczegfalvi Á.* Új lehetőségek a gyermekkori neuromuscularis betegségek diagnosztikájában. *Gyermekgyógyászat* 1994;45:227-233.
4. *Melki J, Abdelhak S, Sheth P et al.* Gene for chronic proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q. *Nature* 1990;344:767-768.
5. *Melki J, Abdelhak S, Burllet F et al.* Prenatal prediction of Werdnig-Hoffmann disease using linked polymorphic DNA probes. *J Med Genet* 1992;29:171-174.

6. *Osawa M, Shoshikura K.* Werdnig-Hoffmann disease and variants. *Handbook of Clinical Neurology* 15(59): Disorders of the Motor System. Elsevier Science Publishers BV, 1991.
7. *Peam J.* Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet*, 1980.
8. *Visser MDE, Bolhuis PA, Bart PG.* Differential diagnosis of spinal muscular atrophies and other disorders of motor neurons with infantile or juvenile onset. In: de Jong JMBV (ed.) *Handbook of Clinical Neurology* 15(59): Diseases of the Motor System. Elsevier Science Publishers BV, 1991.

### **Fatális cianokobalamin-deficiencia?** (esetismertetés)

**Dibó Gy., Mayer P., Tajti J., Halmai L., Bódi I., Rudas L., Vécsei L.,**  
SZOTE, Neurológia, Belgyógyászati Intenzív Osztály, Patológiai Intézet

A szerzők ismertetik egy 46 éves, szegedi nőbeteg négyéves kórtörténetét. Harmadik intézeti észlelésekor vetődött fel a cianokobalamin hiány lehetősége. Negyedik alkalommal történő felvételekor tetraparesis, hosszúpályatünetek és disztálisan erősödő jelleggel, hátsókötéll laesiora utaló neurológiai gócjelek voltak azonosíthatók. Elektrofiziológiai vizsgálata nem mutatott opticus érintettséget, de hátsó és oldalsó kötéll myelinvezetési zavart, valamint inkább myelinkárosodásra utaló szenzomotoros polyneuropathiát találtak igen gyenge motoros kompenzációs jelekkel. Rendszeres B<sub>12</sub>-vitamin kezelés mellett hirtelen gépi lélegeztetést igénylő, induló respirátor-polyneuropathiára utaló akut állapot alakult ki. Az 1/5 erősségű tetraparesis mellett végzett elektrofiziológiai vizsgálat kifejezett oldalkötél érintettséget és súlyos fokú perifériás neurogen laesiot mutatott a szenzomotoros rendszerben. Ez utóbbi érdekessége, hogy már a B<sub>12</sub>-vitamin kezelés előtt elektrofiziológiai úton kimutatható myelinkárosodás nem volt jelen, hanem jelentős axonalis típusú károsodásra utaló elektrofiziológiai adatokat nyertek. B<sub>12</sub>-vitamin, folsav folyamatos adása mellett plazmaferézis, illetve kortikoszteroid adására is sor került a számba jöhető kórképek alapján, sikertelenül. A beteg az intézeti kezelés 29. napján cardiorespiratoricus elégtelenség tünetei között elhunyt.

Kórszövettani vizsgálata megerősítette a funicularis myelosis fennállását perifériásan is észlelhető demyelinizációval. Elsősorban perifériás idegekben volt észlelhető a kifejezett axonvesztés is. Egyéb idegrendszeri struktúrák nem voltak érintettek. A korábbi gasztroszkópia leletével szemben nem volt kórszövettani eltérés a gyomorban. Az eset különlegessége a lefolyása és az elektrofiziológiai kép változása. Nem sikerült egyértelműen bizonyítani a cianokobalamin hiány okát. A B<sub>12</sub>-vitamin terápiás hatása nem volt tartósan meggyőző. A perifériás idegrendszerben észlelt axonalis veszteség lehetett a tartós cianokobalamin hiánynak a következménye, de felmerült az is, hogy megfelelhettek újabb betegségnek, egy súlyos, axonalis Guillain-Barré-szindrómának. A súlyosbodás kezdetekor azonnal gépi lélegeztetést is igényelt a beteg, tehát a respirátor-polyneuropathia (Critical illness polyneuropathy) fennállására is lehetett gondolni. Az utóbbi két kórképet illetően az irodalomban vita folyik, léteznek-e? Szepszis léte nem igazolódott, nem támasztotta alá a respirátor-polyneuropathiát. A beteg állapota miatt nem került sor idegbiopszia elvégzésére. Az anti-GM1-, anti-GD1 titer