

O DIJAGNOSTICI NEUROMIŠIĆNIH BOLESTI

Precizna dijagnostika neuromišićnih bolesti je izuzetno složena jer različite bolesti često imaju iste simptome. Nakon detaljnih kliničkih ispitivanja pacijent se, prema potrebi, upućuje na genetičko testiranje i/ili biopsiju (nerva i/ili mišića).

Klinička dijagnostika neuromišićnih bolesti

Dijagnostički postupci za svaku podgrupu neuromišićnih bolesti (miopatije, neuropatije, itd.) su specifični po redosledu i obimu. Nakon dobijanja anamnestičkih podataka, detaljnog neurološkog pregleda koji omogućava definisanje neurološkog deficita i određivanja tipa nasleđivanja kod evidentnog porodičnog ispoljavanja najčešće korišćeni dijagnostički postupci su: laboratorijske analize (enzimske, biohemijske, imunološke itd), neurofiziološka (elektromioneurografija, ENMG), ultrazvučna i radiološka (RTG, CT, MR i dr.) ispitivanja. Klinička ispitivanja se mogu obaviti na *Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu* i na *Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije*.

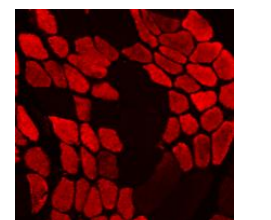
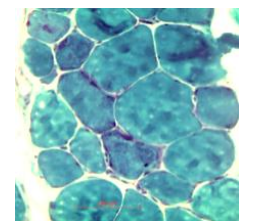
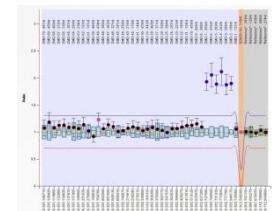
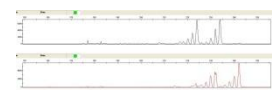
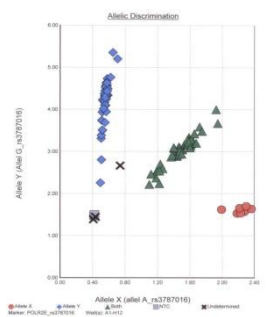
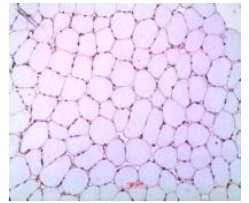
Genetički testovi u dijagnostici neuromišićnih bolesti

Od 1986. godine, kada je identifikovan prvi gen uzročnik nasledne neuromišićne bolesti (gen za distrofin u kome mutacije dovode do Dišenove i Bekerove mišićne distrofije), ostvaren je izuzetan napredak u rasvetljavanju genetičke osnove ove grupe bolesti. Prema podacima iz decembra 2013. godine, opisano je ukupno 685 monogeničkih neuromišićnih fenotipova, identifikovano je 360 gena uzročnika i mapirana su 92 lokusa u kojima se nalaze nepoznati geni uzročnici.

Upoznavanje molekularno-genetičke osnove bolesti i napredak u tehnologijama za DNK analize doveli su do razvoja genetičkih testova koji omogućuju postavljanje nedvosmislene dijagnoze bolesti (simptomatski genetički testovi) i prenatalno testiranje u porodicama sa određenim genetičkim opterećenjem (prenatalni genetički testovi). Primenom savremenih metoda za analizu različitih tipova mutacija u DNK, u Srbiji se trenutno može dijagnostikovati oko dvadeset naslednih neuromišićnih bolesti, uključujući najčešće forme mišićnih distrofija, bolesti motoneurona, naslednih neuropatija i mitohondrijskih bolesti (Tabela genetičkih testova za dijagnostiku neuromišićnih bolesti koji su dostupni u Srbiji). Genetičko testiranje se može obaviti u *Centru za humanu molekularnu genetiku Biološkog fakulteta* (kontakt osoba prof. dr Dušanka Savić Pavićević, duska@bio.bg.ac.rs, telefon +381112639100) i na *Klinici za neurologiju KCS* (kontakt osoba prof. dr Ivana Novaković, tetaana61@yahoo.com, telefon +381113064208).

Biopsije u dijagnostici neuromišićnih bolesti

Neuromišićne biopsije za odrasle osobe se uzimaju u *Kliničko-bolničkom centru Zemun*, a za decu na *Univerzitetskoj dečijoj klinici*. Biopsiju rade edukovani neurohirurzi i ortopedi u terminima koji se unapred zakazuju. Ukoliko neurolog indikuje biopsiju mišića i/ili nerva, pacijenti se mogu javiti na telefon +381648543071, kontakt osoba prof. dr Sanja Milenković. Uzorak uzetog tkiva se, uz kompletnu propratnu medicinsku dokumentaciju, odmah dostavlja u patohistološku laboratoriju. Uz pismenu saglasnost pacijenta, jedan deo tkiva se priprema i šalje u Srpsku biobanku za neuromišićne bolesti. Drugi deo tkiva se obrađuje rutinskim metodama prema svetskim standardima za histohemijsku, enzimohistohemijsku i elektronskomikroskopsku analizu. Patohistološki izveštaj, koji sadrži i reprezentativne fotografije, dostavlja se na kućnu adresu pacijenta.



Neuromišićne bolesti

Neuromišićne bolesti su heterogena grupa naslednih i stečenih oboljenja mišića, neuromišićne sinapse, perifernih nerava i motornih neurona. Dok se tip neuromišićnog oboljenja klinički lako dijagnostikuje, definisanje tačne bolesti je izuzetno komplikovano zbog preklapanja kliničke slike i oslanja se na zahtevne dijagnostičke procedure.

Miopatije

Nasledne: mišićne distrofije

Mišićne distrofije su grupa naslednih, progresivnih mišićnih bolesti kod kojih se u patohistološkom uzorku mišića registruje nekroza mišićnog tkiva sa infiltracijom mišića vezivnim i masnim tkivom. Ove bolesti su posledica mutacija u različitim genima koji kodiraju proteine sarkoleme, jedra, bazalne membrane, ekstracelularnog matriksa, sarkomere i određene nestrukturane proteine sa enzimskom funkcijom

Distrofinopatije (DišenoVA i Bekerova mišićna distrofija)

Miotonična distrofija (tip 1 i 2)

Facio-skapulo-humeralna mišićna distrofija

Emery-Dreiffusova mišićna distrofija

Udno-pojasne mišićne distrofije

Očno-ždrelna mišićna distrofija

Kongenitalne mišićne distrofije

Nasledne miopatije u užem smislu (npr. strukturne miopatije poput kongenitalnih miopatija)

Mitohondrijske miopatije

Metaboličke miopatije

Nasledne mišićne kanalopatije

Stečene: Primarni miozitis

Dermatomiozitis

Polimiozitis

Inclusion body miozitis

Nekrotizirajući miozitis

Sekundarni miozitis

Endokrine miopatije

Toksične miopatije

U našoj zemlji je trenutno moguća genetička dijagnostika distrofinopatija, miotonične distrofije tip 1 i 2, određenih formi mitohondrijskih encefalomioneuropatija, biopsijska dijagnostika pojedinih metaboličkih miopatija, ali bez konačne enzimske i molekularno-genetičke dijagnostike, kao i dijagnostika stečenih miopatija.

Bolesti neuromišićne spojnice

Stečene, autoimunske:

Mijastenija gravis

Lambert-Eaton-ov mijastenični sindrom

Nasledne:

Kongenitalni mijastenični sindromi

Najčešći kongenitalni mijastenični sindromi su postsinaptički, a među njima, u našem regionu, najčešći je deficit epsilon subjedinice acetilholinskog receptora (CHRNE 1267delG), karakterističan za pripadnike romske populacije. Varijanta c.264C>A u genu RAPSIN JE prisutna kod oko 50% bolesnika iz Evrope. Molekularno-genetičku analizu za obe promene moguće je uraditi u Srbiji.

Neuropatije

Stečene:

Metaboličke

Toksične

Autoimunske

Nasledne:

Charcot-Marie-Tooth-ova bolest

Nasledna neuropatija sa sklonošću ka paralizama nakon pritiska (HNPP)

Nasledne motorne neuropatije

Nasledne senzitivne i autonomne neuropatije

Neuropatije udružene sa centralnim manifestacijama

Neuropatije udružene sa metaboličkim poremećajima

Izrazita genotipska heterogenost i često odsustvo korelacije genotipa i fenotipa, zahtevaju detaljnu analizu fenotipa, pedigrea i elektrofiziološkog testa (ENMG). Drugim rečima, kod naslednih neuropatija nije moguće samo na osnovu fenotipa zahtevati finalnu molekularno-genetičku dijagnostiku. U Srbiji je moguće na molekularno-genetičkom nivou dijagnostikovati sledeće entitete: CMT1A/HNPP (PMP22), CMTX1 (GJB1/Cx32), CMT1B (MPZ), CMT1C (LITAF/SIMPLE), CMT1D (ERG2), CMT4D – CMT Lom (NDRG1), ARAN-NM (HINT1), CCFDN (CTDP1). Molekularno-genetička ispitivanja na preostale entitete naslednih neuropatija obavljaju se u inostranim centrima.

Bolesti motornog neurona

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS)

Spinalna mišićna atrofija (SMA)

Kenedijeva bolest (SBMA)

Molekularna genetika za bolesti motornog neurona se radi u Srbiji.