

Przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni (SMARD1)

Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1)

Maria Jędrzejowska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa

STRESZCZENIE

Poza klasyczną formą rdzeniowego zaniku mięśni, związaną z mutacjami genu *SMN1*, opisano kilka innych rzadkich postaci SMA. Jedną z lepiej scharakteryzowanych jest przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni (SMARD1), związana z mutacjami genu *IGHMBP2* i dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. W obrazie klinicznym przeponowej postaci SMA dominują objawy niewydolności oddechowej. Pojawiają się one zwykle między 6 tygodniem a 6 miesiącem życia dziecka. Towarzyszy im porażenie mięśni przepony. W wywiadzie często stwierdza się wcześniactwo i/lub hipotrofię wewnątrzmaciczną. Osłabienie siły mięśniowej pojawia się około 3–4 miesiąca życia. Dotyczy początkowo mięśni odsiebnych. Stopniowo obejmuje wszystkie grupy mięśniowe i doprowadza do pełnego unieruchomienia. Rozwijają się przykurcze mięśniowe (ścięgien Achillesa oraz palców dłoni, z charakterystycznym obrazem tzw. fatty pads). U części chorych obserwuje się także objawy uszkodzenia nerwów czuciowych (obniżona reakcja na ból i temperaturę) i autonomicznych (zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie, nadmierne pocenie, pęcherz neurogeny, zaparcia) oraz przedwczesne dojrzewanie. Znacznie rzadsze są przypadki o łagodniejszym przebiegu, z prawidłowym rozwojem psychoruchowym w pierwszym roku życia i niewydolnością oddechową, rozwijającą się w późniejszym wieku.

Słowa kluczowe: przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni (SMARD1), gen *IGHMBP2*, niewydolność oddechowa, hipotrofia wewnątrzmaciczna.

ABSTRACT

Apart from classical spinal muscular atrophy connected with mutation in the *SMN1* gene, there have also been described several rare variants of SMA. One of the better characterized is the spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1) caused by mutations in the *IGHMBP2* gene and inherited as an autosomal recessive trait. The most prominent symptom of SMARD1 is the severe respiratory distress. Respiratory failure usually appears from 6 weeks to 6 months of age, and it is associated with diaphragmatic palsy. The patient's medical history usually includes preterm birth and/or intrauterine growth retardation. The muscle weakness most often develops between 3 and 4 month of age. Limb muscle weakness is mainly distal. Within months the proximal muscular atrophy becomes evident and its progression leads to a complete paralysis of limb and trunk muscles. It results in contractures of foot and finger joints (with characteristic "fatty finger pads"). Some patients have their sensory nervous system (by reduced pain and temperature sensitivity) or their autonomic nervous system affected (by cardiac arrhythmia, hypertension, excessive sweating, urine incontinence and constipation). Precocious puberty is also observed. In rare milder cases of SMARD1 it is possible to observe normal milestones in the first year of life, plus slowly progressing respiratory failure.

Key words: spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1), *IGHMBP2* gene, respiratory failure, intrauterine growth retardation.

W roku 1974 Mellins i wsp. opisali dwoje dzieci z nietypową formą choroby Werdniga-Hoffmanna [1]. U obojga w pierwszych dwóch miesiącach życia wystąpiły objawy niewydolności oddechowej, z obustronnym uniesieniem kopuł przepony w badaniu rentgenowskim. Około 3–4 miesiąca życia wystąpiło osłabienie siły mięśniowej oraz zanik odruchów głębokich. Biopsja mięśniowa oraz badanie anatomopatologiczne post mortem sugerowały nietypową postać rdzeniowego zaniku mięśni.

Od pierwszego opisu Mellinsa, a jeszcze przed identyfikacją podłoża molekularnego choroby, w literaturze medycznej kilkakrotnie pojawiały się opisy ciężkiej, przeponowej postaci SMA [2–4]. W przeciwieństwie do klasycznej formy choroby Werdniga-Hoffmanna porażenie dotyczyło także mięśni przepony, a osłabienie siły dominowało w mięśniach odsiebnych. Objawom tym towarzyszyły zaburzenia autonomiczne i objawy neuropatii czuciowej.

W roku 1985 McWilliams i wsp. zasugerowali, że rozpoznanie przeponowej postaci SMA należy brać pod uwagę również w rodzinach obciążonych zespołem nagłej śmierci niemowląt (SIDS, sudden infant death syndrome) [5].

W 1999 roku Grohamnn i wsp. zmapowali przeponową postać rdzeniowego zaniku mięśni do długiego ramienia chromosomu 11 (11q13–q21)[6]. W 2001 roku w regionie 11q13.2–13.4 zidentyfikowano gen odpowiedzialny za przeponową postać SMA - *IGHMBP2* (immunoglobulin micro-binding protein 2) (OMIM*600502)[7]. Postać przeponowa rdzeniowego zaniku mięśni związana z mutacjami genu *IGHMBP2* została zaklasyfikowana jako rdzeniowy zanik mięśni z niewydolnością oddechową typu 1 (ang. SMARD1, spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1) lub odsiebny rdzeniowy zanik mięśni typu 1 (ang. distal spinal muscular atrophy 1) (OMIM #604320). Ze względu na obserwowane u chorych zaburzenia prze-

wodnictwa ruchowego ta jednostka chorobowa jest również klasyfikowana w grupie odsiebnych dziedzicznych neuronopatii ruchowych (dHMN6, distal hereditary motor neuropathy type 6).

Kilka ostatnich lat przyniosło kolejne opisy SMARD1, z dokładną charakterystyką kliniczną, morfologiczną i genetyczną choroby [8-10]. W sumie opisano kilkadziesiąt przypadków przeponowej postaci SMA. Mutacje genu *IGHMBP2* zidentyfikowano także w łagodniejszej formie choroby, w której osłabienie siły mięśniowej poprzedza objawy niewydolności oddechowej, rozwijające się w wieku kilku lat [11]. Sugeruje się, że przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni może stanowić około 1% wszystkich ciężkich postaci SMA. Odsetek ten prawdopodobnie wzrośnie wraz z rozwijającymi się możliwościami diagnostyki molekularnej, a także coraz szerzej stosowanym oddechem wspomaganiem, wydłużającym przeżycie dzieci z niewydolnością oddechową.

OBRAZ KLINICZNY

Głównymi objawami klinicznymi SMARD1 jest niewydolność oddechowa z towarzyszącym porażeniem mięśni przepony, poprzedzająca osłabienie siły mięśniowej. Osłabienie siły mięśniowej początkowo dominuje w mięśniach odsiebnych, stopniowo doprowadzając do pełnego unieruchomienia. Postawienie rozpoznania SMARD1 na podstawie powyższych symptomów możliwe jest jednak późno, po rozwinięciu się pełnego obrazu klinicznego choroby. Wcześniej można zaobserwować szereg objawów sugerujących SMARD1. Aby wyłonić najbardziej charakterystyczne dla mutacji genu *IGHMBP2* objawy, Guenther i wsp. wykorzystali algorytm matematyczny [12]. Jednoczesne stwierdzenie niewydolności oddechowej między 6 tygodniem a 6 miesiącem życia oraz uniesienia kopuły przepony w badaniu rentgenowskim i/lub wcześniactwa sugerowało obecność mutacji w genie *IGHMBP2*, przy czym czułość takiej oceny wynosiła 98%, a specyficzność – 92%. Często obserwowano także hipotrofię wewnątrzmaciczną. Istotny dla rozpoznania wydaje się zatem wywiad okołoporodowy. Z drugiej jednak strony warto pamiętać, że objawy niewydolności oddechowej w SMARD1 mogą pojawić się przed 6 tygodniem i po 6 miesiącu życia.

Okres prenatalny. U ponad 70% dzieci z potwierdzoną mutacją w genie *IGHMBP2* obserwuje się niską masę urodzeniową (poniżej 10 percentyla), a 1/3 tych dzieci rodzi się przedwcześnie (<37 tygodnia ciąży) [8]. W nielicznych przypadkach notowano osłabienie ruchów płodu.

Układ oddechowy. Dominującym objawem jest niewydolność oddechowa, rozwijająca się u 100% dzieci ze SMARD1. Zwykle pojawia się między 6 tygodniem a 6 miesiącem, najczęściej w 3 miesiącu życia. Może wystąpić jednak już w pierwszym tygodniach życia, jak i później – w drugim półroczu. Niewydolność oddechowa, pojawiająca się w okresie okołoporodowym, przemawia przeciwko rozpoznaniu SMARD1.

Pierwszym, relatywnie często występującym objawem zaburzeń oddychania jest stridor wdechowy i/ lub cichy płacz. Obserwuje się też zwiększony wysiłek oddechowy, zwłaszcza w czasie karmienia. Częste są nawracające

infekcje dróg oddechowych. Niewydolność oddechowa może rozwijać się stopniowo lub wystąpić nagle, w przebiegu zakażenia. W kilku opisanych rodzinach obciążonych SMARD1 obserwowano także nagle zgony noworodków (SIDS), u których wcześniej nie stwierdzano żadnych niepokojących objawów.

W przeciwieństwie do klasycznej formy SMA, w SMARD1 nie obserwuje się deformacji klatki piersiowej (tzw. „dzwonowatej klatki piersiowej”, ang. bell shape thorax), pojawiającej się wskutek zaniku mięśni międzyżebrowych. Występuje natomiast niedowład lub porażenie mięśni przepony, obserwowane już przy pierwszych objawach niewydolności oddechowej. Porażenie przepony może być jedno- lub obustronne, częściej prawostronne. Rozwijającej się niewydolności oddechowej w ponad połowie przypadków towarzyszą zaburzenia połykania.

Układ nerwowo-mięśniowy. Osłabienie siły mięśniowej rozwija się około 3-4 miesiąca życia; zwykle poprzedzają ją objawy niewydolności oddechowej. W niektórych opisanych przypadkach równocześnie z niewydolnością oddechową obserwowano wiotkość i osłabienie odruchów głębokich. U części pacjentów odruchy były jednak prawidłowe. Wraz z osłabieniem siły mięśniowej pojawiają się przykurcze stawowe, przede wszystkim w obrębie stóp, nieco później palców dłoni. Przykurcze stawów odsiebnych są istotnym, często obserwowanym elementem obrazu klinicznego choroby.

Osłabienie siły mięśniowej początkowo dotyczy mięśni odsiebnych. Zwykle jest bardziej nasilone w kończynach dolnych. W pojedynczych doniesieniach opisywano większe osłabienie w kończynach górnych. Ruchy antygravitacyjne w mięśniach dosiebnych były w tym okresie dobrze zachowane. Stopniowo osłabienie obejmuje także mięśnie dosiebne, doprowadzając z czasem do pełnego unieruchomienia. Dziecko leży wówczas w pozycji „żaby”, z nogami odwiedzionymi w stawach biodrowych i zgiętymi w stawach kolanowych. Charakterystyczny jest obraz dłoni, z widocznym zanikiem drobnych mięśni śródreżca oraz gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w obrębie dosiebnych paliczek, tworzącej tzw. „poduszeczki tłuszczowe” (fatty pads). W późniejszym okresie choroby, zwykle po kilku-miesięcznej sztucznej wentylacji, obserwuje się także osłabienie mięśni twarzy oraz fascykulacje na języku.

Autonomiczny i czuciowy układ nerwowy. Poza niewydolnością oddechową i osłabieniem siły mięśniowej obserwuje się także uszkodzenie nerwów czuciowych i autonomicznych. U 30–50% dzieci występują nadkomorowe zaburzenia rytmu serca pod postacią napadów bradykardii, tachykardii oraz przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych. Zwraca uwagę nadmierna potliwość, pojawiająca się także napadowo. U ponad połowy chorych występują zaparcia. Obserwuje się też zmniejszoną wrażliwość na ból i temperaturę.

ROKOWANIE

Ze względu na wcześnie występującą niewydolność oddechową rokowanie w SMARD1 jest złe, większość dzieci umiera w pierwszym roku życia. Zastosowanie sztucznej wentylacji może wydłużyć przeżycie do kilku-kilkuna-

stu lat. Rudnik-Schönborn i wsp. opisali sześćro dzieci sztucznie wentylowanych z potwierdzoną mutacją w genie *IGHMBP2*, które obserwowali przez kilka lat [13]. Po okresie gwałtownej progresji objawów w pierwszym roku życia poziom funkcjonalny stabilizował się na określonym poziomie, obserwowano nawet minimalną poprawę. U wszystkich stwierdzano wiotką tetraparazę. Żaden z pacjentów nie osiągnął zdolności samodzielnego siedzenia i/lub chodzenia. U trójki rozwinęła się masywna kyfoskolioza. Stopniowo doszło także do zajęcia mięśni twarzy i języka. Zaoszczędzone były mięśnie gałkoruchowe. Rozwój intelektualny był prawidłowy. Ze względu na tracheotomię dzieci porozumiewały się za pomocą gestów, ruchów głowy lub systemu komunikacji elektronicznej.

Wydaje się, że wraz z upływem czasu nasileniu ulegają objawy autonomiczne. U trójki dzieci obserwowano pęcherz neurogeny, u dwojga zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie, napady nadmiernego pocenia, zaparcia. U jednego dziecka w piątym roku życia obserwowano cechy przedwczesnego dojrzewania (II stopień w skali Tannera) oraz okresową utratę owłosienia.

PRZYPADKI O ŁAGODNIEJSZYM PRZEBIEGU

Do chwili obecnej opisano w literaturze kilkudziesięciu pacjentów ze SMARD1. U kilkorga z nich objawy wystąpiły później i były łagodniejsze w porównaniu z klasycznym przebiegiem.

W roku 2004 Guenther i wsp. opisał pacjenta z mutacją punktową na jednym allelu *IGHMBP2* i dużą rearanżacją, powodującą delecję eksonów 3-7 na drugim [14]. Dziecko urodziło się z hipotrofią wewnątrzmaciczną, a pierwsze objawy odsiebne osłabienia siły mięśniowej wystąpiły około 5 miesiąca życia. Chłopiec osiągnął jednak zdolność samodzielnego chodzenia. Gwałtowne osłabienie z utratą umiejętności chodzenia nastąpiło w trzecim roku życia. W czwartym roku życia, po przebyciu infekcji, chłopiec przestał samodzielnie siadać i kontrolować ruchy głowy. Wtedy wystąpiły też objawy niewydolności oddechowej z porażeniem przepony.

W roku 2009 ta sama grupa autorów opisała dziecko z podobnym przebiegiem klinicznym SMARD1: hipotrofią wewnątrzmaciczną, prawidłowym rozwojem psychoruchowym w pierwszym roku życia i osłabieniem siły mięśniowej z utratą zdolności samodzielnego chodzenia w czwartym roku życia [15]. Niewydolność oddechowa z jednoczesnym postępującym niedowładem przepony narastała stopniowo od około 6 roku życia.

W roku 2009 Joseph i wsp. opisali rodzeństwo z SMARD1, u którego stwierdzono wewnątrzrodzinną zmienność obrazu choroby [11]. U chłopca obserwowano klasyczny przebieg z hipotrofią wewnątrzmaciczną, objawami niewydolności oddechowej połączonej z porażeniem przepony w czwartym miesiącu życia. Starsza siostra rozwijała się prawidłowo w pierwszym roku życia, osiągając zdolność samodzielnego siedzenia i chodzenia. W drugim roku życia wystąpiło odsiebne osłabienie siły mięśniowej. Miało on charakter postępujący, doprowadzając do unieruchomienia w 27 miesiącu życia. Około czwartego roku pojawiły się nawracające infekcje dróg oddechowych,

w ósmym roku życia – hipowentylacja nocna i zaburzenia połykania. Jednak w badaniu rtg nie stwierdzono uniesienia kopuł przepony. Od tego czasu do około 13 r.ż. przebieg kliniczny był relatywnie stabilny. U obojga rodzeństwa stwierdzono identyczne mutacje w genie *IGHMBP2*.

Łagodniejszy przebieg SMARD1 z objawami występującymi po 1 rż prezentowała także Grohmann w zbiorczej pracy opisującej grupę 29 dzieci z potwierdzoną mutacją w genie *IGHMBP2* [8].

Rozwój intelektualny dzieci z łagodniejszą formą SMARD1 był prawidłowy.

BADANIA DODATKOWE

Wartości podstawowych badań laboratoryjnych krwi, moczu i płynu mózgowo-rdzeniowego w SMARD1 są w normie. U części pacjentów obserwuje się niewielkie podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) i dehydrogenazy mleczowej (LDH).

W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdza się uniesienie kopuł przepony, jedno lub obustronne, zwykle prawostronne. Nie stwierdza się go po urodzeniu, pojawia się przy narastaniu niewydolności oddechowej. Ruchomość przepony można monitorować ultrasonograficznie lub fluoroskopowo. Nieprawidłowości w wynikach badań elektrofizjologicznych nasilają się wraz z progresją objawów choroby. W początkowej fazie EMG może być zupełnie prawidłowe, ze stopniowo narastającymi cechami odnerwienia, bardziej nasilonymi w mięśniach odsiebnych. Szybkość przewodzenia w nerwach ruchowych jest zwolniona, amplitudy odpowiedzi zmniejszone. W nerwach czuciowych szybkość przewodzenia może być nieznacznie zwolniona lub prawidłowa. W biopsji nerwu łydkowego opisywano zanik aksonalny, w nerwach ruchowych - degenerację typu Wallera z wtórnymi zaburzeniami mielinizacji – hipo- i hipermielinizacją [16,17]. Obraz biopsji z mięśnia czworogłowego uda może być zupełnie prawidłowy, zwłaszcza w początkowej fazie choroby. W mięśniach odsiebnych (m.gastrocnemius) obecne są zmiany o charakterze neurogenym.

PODŁOŻE MOLEKULARNE

SMARD1 jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Związana jest z mutacjami genu *IGHMBP2* (immunoglobulin μ -binding protein 2), zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 11 (11q13.2-q13.4). Gen zbudowany jest z 15 eksonów, koduje białko zawierające 993 aminokwasy. Białko *IGHMBP2* należy do rodziny helikaz, jego funkcja nie jest w pełni poznana. Postuluje się udział *IGHMBP2* w replikacji DNA i regulacji transkrypcji.

Mutacje opisane u pacjentów z SMARD1 to przede wszystkim mutacje zmiany sensu, ale także mutacje nonsensowne, małe delecje i insercje zmieniające ramkę odczytu. Dotyczą wszystkich eksonów, z wyjątkiem eksonu 1 i 4 [18]. Opisywano także duże rearanżacje w obrębie genu i mutacje zaburzające różnicowe składanie eksonów (tzw. mutacje „splicingowe”).

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie SMARD1 należy rozważyć u dzieci z niewydolnością oddechową, pojawiającą się między 6 tygodniem a 6 miesiącem życia, z towarzyszącym porażeniem przepony oraz dodatnim wywiadem w kierunku wcześniactwa lub hipotrofii wewnątrzmacicznej. Dodatkowo za powyższą diagnozę przemawia osłabienie lub brak odruchów głębo-

kich, przykurcze ścięgien Achillesa i inne objawy dystalnego osłabienia siły mięśniowej w badaniu klinicznym oraz elektrofizjologiczne cechy uszkodzenia aksonalnego. Ostatecznym potwierdzeniem podejrzenia SMARD1 jest identyfikacja mutacji w genie *IGHMBP2*.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Mellins R.B., Hays A.P., Gold A.P. et al.: Respiratory distress as the initial manifestation of Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatrics* 1974; 53: 33-40.
- [2] Schapira D., Swash M.: Neonatal spinal muscular atrophy presenting as respiratory distress: a clinical variant. *Muscle Nerve* 1985; 8: 661-663.
- [3] Bertini E., Gadiisseux J.L., Palmieri G. et al.: Distal infantile spinal muscular atrophy associated with paralysis of the diaphragm: a variant of infantile spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 1989; 33: 328-35.
- [4] Bove K.E., Iannaccone S.T.: Atypical infantile spinomuscular atrophy presenting as acute diaphragmatic paralysis. *Pediatr Pathol* 1985; 95-107.
- [5] McWilliam R.C., Gardener-Medwin D. et al.: Diaphragmatic paralysis due to spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 1985; 60: 145-149.
- [6] Grohmann K., Wienker T.E., Saar K. et al.: Diaphragmatic spinal muscular atrophy with respiratory distress is heterogenous, and one form is linked to chromosome 11q13-q21. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1459-1462.
- [7] Grohmann K., Schuelke M., Diers A. et al.: Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nature Genet* 2001; 29: 75-77.
- [8] Grohmann K., Varon R., Stolz P. et al.: Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Ann Neurol* 2003; 54: 719-724.
- [9] Kaindl A.K., Guenther U.P., Rudnik-Schöneborn S. et al.: Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *J Child Neurol* 2008; 23: 199-204.
- [10] Giannini A., Pinto A.M., Rossetti G. et al.: Respiratory failure in infants due to spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Intensive care med* 2006; 32: 1851-1855.
- [11] Joseph S., Robb S., Mohammed S. et al.: Interfamilial phenotypic heterogeneity in SMARD1. *Neuromusc Disord* 2009; 19: 193-195.
- [12] Guenther U.P., Varon R., Schlicke M. et al.: Clinical and mutational profile in spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD): defining novel phenotypes through hierarchical cluster analysis. *Hum Mut* 2007; 28: 808-815.
- [13] Rudnik-Schöneborn S., Stolz P., Varon R. et al.: Long-term observations of patients with spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Neuropediatrics* 2004; 35: 174-182.
- [14] Guenther U.P., Schuelke M., Bertini E. et al.: Genomic rearrangements at the *IGHMBP2* gene locus in two patients with SMARD1. *Hum Genet* 2004; 115: 319-326.
- [15] Guenther U.P., Handoko L., Varon R. et al.: Clinical variability in distal spinal muscular atrophy type 1 (DSMA1): determination of steady-state *IGHMBP2* protein levels in five patients with infantile and juvenile disease. *J Mol Med* 2009; 87: 31-41.
- [16] Pitt M., Houlden H., Jacobs J. et al.: Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and its relationship to SMARD1. *Brain* 2003; 126: 2682-2692.
- [17] Diers A., Kaczinski M., Grohmann K. et al.: The ultrastructure of peripheral nerve, motor end-plate and skeletal muscle in patients suffering from spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Acta Neuropathol* 2005; 110: 289-297.
- [18] Maystadt I., Zarhrate M., Landrieu P. et al.: Allelic heterogeneity of SMARD1 at the *IGHMBP2* locus. *Hum Mut* 2004; 23: 525-526.

Oświadczenie: Praca finansowana ze środków na badania naukowe, przyznane przez MNiSW na lata 2010-2012 w ramach projektu badawczego nr N N401 011038.

*Informacja od autora: W latach 2010-2012 w ramach grantu MNiSW w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego prowadzone będą badania nad przeponową formą SMA. W ramach projektu planujemy wykonywanie badań molekularnych genu *IGHMBP2*. Wszystkich zainteresowanych badaniami prosimy o kontakt telefoniczny lub e-mailowy (tel. 22 60 86 408, e-mail: mariaj@cmdik.pan.pl).*

Adres do korespondencji:

Maria Jędrzejowska, Zespół Nerwowo-Mięśniowy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, e-mail: mariaj@cmdik.pan.pl