

## Symptoms of migraine in the paediatric population by age group

### Objawy migreny w populacji pediatrycznej w odniesieniu do wieku

Eidlitz-Markus T., Gorali O., Haimi-Cohen Y., Zeharia A.

*Cephalalgia* 2008, 28(12), 1259–1263

Celem przeprowadzonego badania była identyfikacja objawów charakterystycznych dla danego przedziału wiekowego u dzieci z migreną z aurą i bez aury oraz porównanie objawów występujących w obu tych podtypach migreny. W badaniu uczestniczyło 160 dzieci z migreną z aurą i bez aury, które przydzielono do jednej z trzech grup wiekowych (poniżej 6 roku życia, pomiędzy 6 a 12 rokiem życia i pomiędzy 12 a 18 rokiem życia).

Uzyskane wyniki nie wykazały istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem występowania jednostronnych bólów głowy, fotofobii, fonofobii, bólu głowy budzącego ze snu, nudności, nasilenia dolegliwości bólowych podczas aktywności fizycznej, rodzaju bólu, rodzinnego występowania migreny, występowania choroby lokomocyjnej oraz zaburzeń psychiatrycznych.

Analiza rozkładu płci wskazała na przewagę dziewcząt wśród starszych dzieci, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Częstsze występowanie zawrotów głowy, większa częstość napadów, dłuższy czas trwania migreny oraz częstsze występowanie migreny z aurą zaobserwowano u starszych pacjentów, natomiast u młodszych częściej obserwowano występowanie wymiotów.

Porównując objawy występujące w migrenie z aurą i bez aury nie wykazano różnic pod względem częstości występowania napadów, długości ich trwania, występowania jednostronnych bólów głowy, lokalizacji bólów głowy, występowania fotofobii oraz fonofobii, bólów głowy budzących ze snu, nudności, nasilenia dolegliwości bólowych podczas aktywności fizycznej, rodzaju bólu, zawrotów głowy, rodzinnego występowania migreny, występowania choroby lokomocyjnej ani zaburzeń psychiatrycznych.

Analizując przyczyny częstszego występowania zawrotów głowy oraz migreny z aurą w starszej grupie wiekowej, autorzy zwrócili uwagę na możliwość wpływu odmiennej percepcji objawów, wynikającej z różnego stopnia dojrzałości mózgu jak również innego sposobu opisywania objawów przez pacjentów w różnym wieku. Na podstawie danych z piśmiennictwa omówili oni zmiany zachodzące w sposobie odbioru świata zewnętrznego wraz z wiekiem, jak również przedstawili proces dojrzewania mózgu z uwzględnieniem różnicy w dojrzewaniu jego poszczególnych struktur w zależności od wieku. W pracy przedstawiono teorie odbierania bólu i nawiązujące do funkcji poszczególnych obszarów w mózgu. Omówiono również podobieństwa pomiędzy patofizjologią migreny i wymiotów, mogące tłumaczyć ich współwystępowanie.

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że większość objawów zawartych w kryteriach Międzynarodowej Kla-

syfikacji Bólów Głowy nie jest specyficzna dla danej grupy wiekowej, co najprawdopodobniej związane jest po części z procesem dojrzewania mózgu. Autorzy podkreślają rolę dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku migreny w jej rozpoznawaniu, zwłaszcza u dzieci młodszych. Wykazanie częstszego występowania wymiotów w młodszej grupie wiekowej, a także zawrotów głowy u starszych dzieci może stanowić i dla nas pomocną wskazówkę diagnostyczną.

*Agnieszka Nowak*

## Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury

### Przepływ mózgowy i autoregulacja u dzieci po urazie czaszkowo-mózgowym

Udomphorn Y., Armstead W.M., Vavilala M.S.

*Pediatr. Neurol.*, 2008: 38(4), 225–234.

Jest to przegląd piśmiennictwa dotyczącego przepływu mózgowego oraz mechanizmów autoregulacyjnych u osób zdrowych oraz po urazach czaszkowo-mózgowych, ze szczególnym uwzględnieniem dzieci. Przypomniane zostały dostępne techniki umożliwiające badanie przepływu mózgowego, z podkreśleniem roli Dopplera przezczaszkowego badającego prędkość przepływu mózgowego. Zwrócono uwagę na nieinwazyjność tego typu badania oraz możliwość przeprowadzenia wielokrotnych pomiarów przy łóżku chorego. Omówiono wpływ wieku oraz płci na przepływ mózgowy. Przeanalizowano wpływ metabolizmu mózgowego (zużycia tlenu, glukozy), stężenia parcjalnego CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> oraz lepkości krwi na krążenie mózgowie. Wiele uwagi poświęcono także ocenie mechanizmów autoregulacyjnych.

U dzieci na podstawie dostępnego piśmiennictwa w warunkach hipotensji zaobserwowano większą wrażliwość krążenia mózgowego na niedokrwienie mózgu, która prawdopodobnie wynikała z mniej dojrzałych mechanizmów autoregulacyjnych. Wskazano na możliwość występowania różnic autoregulacji w zależności od płci, jednak potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych badań.

W drugiej części artykułu autorzy omówili wpływ urazu czaszkowo-mózgowego na przepływ mózgowy. W wyniku urazu dochodziło do zaburzenia korelacji pomiędzy przepływem a metabolizmem mózgowym, co mogło prowadzić do niedokrwienia lub przekrwienia mózgu. Występowanie zaburzeń metabolicznych w mózgu w porównaniu z jego niedokrwieniem było znacznie częstsze. Autorzy przytoczyli prace, w których wykazano, iż u dzieci po urazie czaszkowo-mózgowym hipoperfuzja jest głównym niekorzystnym czynnikiem wiążącym się z niedokrwieniem mózgu oraz ze złym rokowaniem. Wspomniano również o wynikach pracy, w której zaobserwowano prawidłowy lub podwyższony przepływ mózgowy, co mogło powodować

przekrwienie i krwotok mózgowy, a czynniki takie, jak hipowentylacja, gorączka, pobudzenie, czy kwasica, były czynnikami sprzyjającymi niekorzystnym zmianom.

Opisano kolejne fazy zmian w przepływie mózgowym, obserwowane po urazie czaszkowo-mózgowym: niedokrwienie, przekrwienie oraz skurcz naczyń i niedokrwienie mózgu oraz podkreślono, że ta ostatnia faza rzadko występowała u dzieci. W artykule przytoczono wytyczne z 2003 roku, określające dolną granicę mózgowego ciśnienia perfuzyjnego u pacjentów pediatrycznych po urazach czaszkowo-mózgowych, po której przekroczeniu występuje hipoperfuzja prowadząca do niedokrwienia mózgu. Jest prawdopodobne, że wspomniana granica jest zależna od wieku, jednakże wymagana jest większa liczba badań w tym kierunku.

Następnie omówiono zagadnienia związane ze zmienioną reaktywnością naczyniową w odpowiedzi na CO<sub>2</sub> po urazie czaszkowo-mózgowym. U dzieci w porównaniu z dorosłymi obserwowano niższą reaktywność naczyniową. Dyskusji poddano metodę hiperwentylacji stosowaną w celu prewencji obrzęku mózgu u osób po urazach głowy, która w przypadku obecnych zaburzeń autoregulacji może doprowadzić do wystąpienia skurczu naczyniowego oraz wtórnego niedokrwienia mózgu. Autorzy podkreślili rolę czynników takich, jak hipotensja, hipo/hipercarbia, hipoksja, hipertermia i hiperglikemia, w rozwoju wtórnych zmian. Autorzy nadmienili jednak, iż dokładna rola tych czynników w mechanizmach zachodzących po urazach czaszkowo-mózgowych u dzieci nie jest znana.

U dorosłych, jak również u dzieci, występowanie zaburzeń autoregulacji zależały od skali urazów. Dodatkowo zaburzenia te mogły być większe u dzieci z urazem powstałym w wyniku przemocy. Zaburzenia autoregulacji mogły być jednostronne lub obustronne, z minimalną lub całkowitą utratą mechanizmów autoregulacyjnych. Przedstawiono szczegółowo cykl zmian krążenia mózgowego wynikający z zaburzonej autoregulacji, tzw. kaskadę wazodilatacji: spadek średniego ciśnienia tętniczego prowadził do wazodilatacji naczyń mózgowych, skutkowało to wzrostem objętości krwi mózgowej co powodowało wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz spadek ciśnienia perfuzyjnego mózgu prowadząc do jeszcze większej wazodilatacji. Autorzy poddali dyskusji stosowanie metody zwiększania średniego ciśnienia tętniczego w celu prewencji niedokrwienia mózgu z uwagi na możliwość wystąpienia krwotoku mózgowego przy współistniejących zaburzeniach autoregulacji oraz przekrwieniu mózgu. Związek pomiędzy zaburzeniami autoregulacji a rokowaniem u dorosłych był niejednoznaczny. Zaburzenia autoregulacji u dzieci po urazach czaszkowo-mózgowych wiązały się ze złym rokowaniem, jednakże ilość badań opisujących to zagadnienie jest nadal ograniczona.

Autorzy przytoczyli również wyniki prac doświadczalnych na modelu zwierzęcym nad zależnością mechanizmów autoregulacyjnych od wieku i płci. Badano wpływ aspektów biochemicznych (czynników wazodilatacyjnych – NO, cGMP, cAMP, prostanoidów i wazokonstrykcyjnych-endoteliny 1, roli kanałów jonowo-zależnych, mechanizmów wazodilatacji zależnych od receptorów NMDA, roli CGRP), leżących u podłoża zaburzeń autoregulacji na

przykładzie świnek morskich poddanych zabiegowi szybkiego wstrzykiwania płynów do mózgu (*fluid percussion injury*). Badania te wykazały większe nasilenie niekorzystnych zmian u mniej dojrzałych osobników. Rola czynników wazodilatacyjnych oraz wazokonstrykcyjnych w zaburzeniach autoregulacji po urazach czaszkowo-mózgowych została również omówiona na podstawie badań przeprowadzonych u ludzi. Jedna z prac wykazała rolę zmian w oddziaływaniu NO w zaburzeniach autoregulacji obserwowanych po urazie czaszkowo-mózgowym u dorosłych. W innej pracy wykazano zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami wazokonstrykcyjnymi a wazodilatacyjnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci po urazie czaszkowo-mózgowym, z przewagą tych drugich prowadzących do niedokrwienia mózgu podczas hipotensji.

Autorzy artykułu zwrócili uwagę na potrzebę prowadzenia liczniejszych badań nad przepływem mózgowym w wieku rozwojowym. Dokładne poznanie fizjologii umożliwi lepsze zrozumienie procesów patologicznych oraz będzie mogło stanowić punkt wyjścia do opracowania skuteczniejszego leczenia.

Agnieszka Nowak

## Novel deletion mutation in GFAP gene in an infantile form of Alexander disease

### Nowa mutacja delecja w genie GFAP w niemowlęcej postaci choroby Aleksandra

Murakami N., Tsuchiya T., Kanazawa N., Tsujino S., Nagai T.

*Pediatr. Neurol.*, 2008; 38(1), 50–52.

Choroba Aleksandra jest rzadką chorobą degeneracyjną istoty białej, która dziedziczy się autosomalnie dominująco, a mutacja zwykle powstaje *de novo* jako heterozygotyczna utrata sensu. Z uwagi na wiek ujawnienia się objawów można wyróżnić trzy postaci tej choroby (niemowlęcą, młodzieńczą i dorosłych), z których pierwsza jest najczęstsza. Do 2 roku życia występuje w tej postaci z reguły wielkogłowie, drgawki, tetrapareza spastyczna oraz upośledzenie rozwoju psychoruchowego. Zmiany neuroobrazowe (MRI, TK) lokalizują się głównie w istocie białej płatów czołowych, jednak ostateczne rozpoznanie choroby opiera się na wyniku badania histopatologicznego tkanki mózgowej, poprzez wykazanie w cytoplazmie astrocytów skupisk białek (tzw. włókien Rosenthala, *glial fibrillary acid protein*).

Mutacje w zakresie genu GFAP były opisywane już wcześniej u pacjentów z typowymi objawami choroby Aleksandra. Artykuł ten przedstawia jednak przypadek japońskiego chłopca z niemowlęcą postacią choroby Aleksandra, u którego wykryto nową mutację w genie GFAP.

Chłopiec ten przyjęty został do szpitala jako 13-miesięczne dziecko, z powodu opóźnienia rozwoju psychomotorycznego. Wywiad ciążywo-okoloporodowy i rodzinny

był nieobciążony, a obwód głowy po urodzeniu wynosił 34,5 cm (+0,7 SD). Rozwój do 6 miesiąca życia był prawidłowy (uśmiechał się w wieku 3 miesięcy, a w wieku 4 miesięcy kontrolował ustawienie głowy, przewracał się z pleców na brzuszki w wieku powyżej 6 miesięcy), jednak w wieku 10 miesięcy wciąż nie siadał samodzielnie i nie udało się wywołać odruchu spadochronowego. Wzrost chłopca wynosił 75,5 cm, masa ciała 8,4 kg, a obwód głowy 47,5 cm (+0,8 SD). W badaniu fizykalnym stwierdzono siodełkowaty nos (ale bez wystającego czoła), wiotkość, brak samodzielnego siadu, opóźnienie mowy, brak powiększenia wątroby i śledziony, prawidłowy wynik badania dna oczu, żywe nadmiernie odruchy głębokie z kończyn (jednak bez innych patologicznych odruchów). Wyniki badań laboratoryjnych (pH krwi, kwasu mlekowego oraz bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych) były prawidłowe. Aminogram osocza oraz analiza kwasów organicznych w moczu były również prawidłowe. W płynie mózgowo-rdzeniowym cytoza, białko oraz poziom podstawowych białek mieliniowych również nie wykazywały odchylenia od stanu prawidłowego. Badanie MRI mózgowia ujawniło obecność cyst i zaniku tkanki mózgowej w obrębie płatów czołowych oraz zmiany sygnału z istoty białej, jąder ogoniastych, wzgórze i śródmózgowia w obrazach T1 i T2 zależnych.

Molekularna analiza DNA w obrębie genów GFAP oraz MLC1 wykryła mutację dotyczącą wyłącznie genu GFAP, w postaci delecji (1247-1249GGG>GG w exonie 8), prowadzącą do zmiany przesunięcia ramki odczytu aminokwasów. I chociaż u opisanego pacjenta nie występowały wszystkie typowe dla choroby Aleksandra objawy kliniczne, to jednak jej podejrzenie wysunięto na podstawie obrazu mózgowia w badaniu MR.

*Anna Zajęc*

## Metabolic testing in the Pediatric Epilepsy Unit

### Diagnostyka metaboliczna w Oddziale Epileptologii Dziecięcej

Parikh S., Cohen B.H., Gupta A., Lachhwani D.K., Wyllie E., Kotagal P.

*Pediatr. Neurol., 2008; 38(3), 191–195.*

Padaczka występuje u około 30% dzieci z upośledzeniem umysłowym, co świadczy o istnieniu związku pomiędzy zaburzeniem rozwoju umysłowego i tą chorobą. Opóźnienie rozwoju i upośledzenie umysłowe stwierdzane są u 1–3% populacji, ale aż u 40–85% nie udaje się ustalić ich przyczyny. W poszukiwaniu uleczalnych przyczyn padaczki rozpoczęto prowadzenie badań metabolicznych, uzasadnionych szczególnie u dzieci z opóźnieniem rozwoju z uwagi na to, iż choroby metaboliczne są przyczyną uznawanego za idiopatyczne opóźnienia rozwoju umysłowego u 1–5% dzieci. Jednak rzeczywiste występowanie chorób metabolicznych jest częstsze, a ich mniejsza rozpo-

znawalność wynika z faktu, że diagnostykę metaboliczną przeprowadza się zwykle wtedy, kiedy wyraźny już jest regres rozwoju. Niższa rozpoznawalność dotyczy szczególnie cytopatii mitochondrialnych.

Wiele chorób metabolicznych ujawnia się w postaci niespecyficznego opóźnienia rozwoju oraz padaczki i stąd autorzy pracy uważają, że usystematyzowanie wskazań do badań metabolicznych konieczne jest szczególnie w przypadku padaczki lekoopornej, aby nie przeoczyć potencjalnie uleczalnej lub poddającej się modyfikacji choroby, nawet gdy występuje ona rzadko. W diagnostyce padaczki rutynowo wykonuje się badanie MR głowy oraz EEG, natomiast rodzaj badań metabolicznych i genetycznych różni się znacznie pomiędzy ośrodkami. Autorzy pracy podjęli się przeprowadzenia badania retrospektywnego w celu określenia rodzaju badań wykonywanych w 2005 roku u pacjentów ośrodka monitorującego padaczkę. Przeanalizowano dane 429 pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 21 lat (średnia 8 lat), ażeby określić, czy występowało u nich opóźnienie rozwoju oraz jaki rodzaj padaczki rozpoznano i jaki rodzaj badań metabolicznych wykonano.

U 85 chorych (20%) przeprowadzono diagnostykę metaboliczną i w grupie tej 90,5% prezentowało opóźnienie rozwoju, ale tylko 22,3% z nich miało ustalone rozpoznanie (w tym stwardnienie guzowate, kwasica glutarowa, galaktozemia, udar noworodkowy, malformacje kory mózgowej, zaburzenia mitochondrialne i trisomia 21). Diagnostyka metaboliczna obejmowała we krwi aminogram osocza, proporcję mleczanu do pirogronianu, poziom acylokarnityny, amoniaku, badania funkcji peroksyosomów oraz ogniskowanie izoelektryczne transferyny. Płyn mózgowo-rdzeniowy badano w celu określenia aminogramu, glukozy oraz proporcji mleczanu do pirogronianu. W moczu określono stężenie kwasów organicznych oraz proporcje kreatyny do guanidynooctanu.

Nieprawidłowości aminogramu osocza stwierdzano najczęściej – aż u 41% (35/85). Były to w większości zaburzenia traktowane jako markery dysfunkcji mitochondriów, w tym podwyższenie stężenia alaniny, glicyny, proliny lub sarkozyny. 1/3 z tych pacjentów miała ustalone rozpoznanie lub przyczynę zaburzeń (w tym choroby mitochondrialne, zespół Aicardi, kwasica glutarowa albo też wtórne zmiany związane z leczeniem kwasem walproinowym). U 2/3, u których nie ustalono rozpoznania, wynik MR był prawidłowy (12/19) albo stwierdzano zmiany niecharakterystyczne pod postacią zmniejszenia objętości hipokampów, częściowej agenezji ciała modzelowatego, torbieli pajęczynówki, łagodnego opóźnienia mielinizacji czy zmiany sygnału w T2/FLAIR w okolicy rogów potylicznych komór bocznych. Natomiast zapis EEG był prawidłowy tylko u 2/19 dzieci, natomiast u 10/19 w okresie międzypadawym zarejestrowano zmiany wieloogniskowe. Rzadziej stwierdzano w badaniu aminogramu osocza podwyższenie stężenia glutaminy lub glutaminianu, traktując je jako wynik zaburzeń metabolizmu amoniaku, przy czym stężenia argininy, cytruliny i ornityny były u tych chorych prawidłowe, nie rozpoznano specyficznych zaburzeń metabolizmu amoniaku. Zmiany te mogły wynikać z nieprawidłowości technicznych.

Badanie aminogramu płynu mózgowo-rdzeniowego wykonano u 11% pacjentów i wynik u 1/3 był nieprawidłowy, przy czym żaden z pacjentów nie miał wcześniej ustalonego rozpoznania choroby i nie był leczony walproinianami. U pacjenta z niespecyficznym zanikiem i opóźnioną mielinizacją poziom alaniny był podwyższony zarówno we krwi, jak i płynie mózgowo-rdzeniowym. U jednego pacjenta z prawidłowym wynikiem aminogramu osocza w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto podwyższone stężenie alaniny i glutaminy, przy prawidłowym wyniku MR, natomiast z rejestrowaniem w zapisie EEG zmian ogniskowych zarówno napadowych, jak i międzynapadowych. Prawidłowe stężenia glukozy, białek, mleczanu, treoniny i glicyny w płynie mózgowo-rdzeniowym zmniejszyły prawdopodobieństwo rozpoznania zaburzeń transportera glutaminianu, encefalopatii glicynowej i padaczki zależnej od fosforanu pirydoksalu.

Nieprawidłowości kwasów organicznych moczu stwierdzono u 15% badanych chorych (badano 60 z 85 chorych). Było to dwóch chorych z chorobą mitochondrialną, jeden z kwasicą glutarową oraz dwóch leczonych VPA. U chorych, którzy nie mieli ustalonego rozpoznania, stwierdzono podwyższone stężenie kwasu mlekowego, etylmalonowego, 3-metylo-glutakonianu i metabolitów pośrednich cyklu Krebsa. U chorego z podwyższonym wynikiem etylmalonianów rozpoznano niedobór tetrahydrobiopteryny. U jednego z pacjentów z padaczką ogniskową wydalanie mleczanów z moczem było zwiększone, początkowo również prawidłowe było stężenie kwasu mlekowego i aminogramu. U chorego tego w badaniach kontrolnych stwierdzono zwiększone stężenie alaniny we krwi oraz glicyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i wysunięto podejrzenie zaburzeń mitochondrialnych. U ostatniego z pacjentów stwierdzono w kontrolnych badaniach nerkową kwasicę kanalikową i nieprawidłową aktywność enzymów mitochondrialnych w fibroblastach skóry.

U chorych leczonych walproinianami stwierdzono zaburzenia w zakresie karnityny (badanie przeprowadzono u 23 z 85 chorych i odnotowano zmiany u 22%), a także łagodne zwiększenie stężenia amoniaku < 100 mg/dL.

Wynik MR głowy był prawidłowy u 44/85 dzieci. Pomimo to u 39% z nich stwierdzono nieprawidłowy aminogram osocza, wysokie stężenie kwasu mlekowego u 2%, kwasice organiczne u 4% lub niedobór karnityny u 2%.

Badanie to wykazało, że poza padaczką oporną na leczenie i opóźnieniem rozwoju niewiele danych klinicznych pomogło przewidzieć istnienie zaburzeń metabolicznych. Prawidłowy wynik MR nie wykluczał obecności takich zaburzeń. EEG nie wykazywało specyficznych cech, częściej jednak stwierdzano u chorych z zaburzeniami metabolicznymi wielogniskowe wyładowania międzynaapadowe. Autorzy sugerują, że warto rozważyć badanie aminogramu osocza, nie tylko podejrzewając fenylketonurię czy chorobę syropu klonowego, ale także jako metody ważnej w diagnostyce zaburzeń metabolizmu amoniaku (glicyna, glutamina, glutaminiany) i kwasu pirogronowego (alanina). U dzieci z pierwotnym lub wtórnym zaburzeniem funkcji mitochondriów często wykrywa się zaburzenia cyklu Krebsa, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej

czy nadmiar alaniny, może też wystąpić nadmiar sarkozyny, proliny czy glicyny. Z kolei nadmiar treoniny może sugerować zaburzenia metabolizmu pirydoksyny i pirydoksyno- lub pirydoksalozależną padaczkę. Leczenie walproinianami lub zaburzenia cyklu mocznikowego może prowadzić do podwyższenia poziomu glicyny, glutaminy czy glutaminianów. W badanej grupie najczęściej stwierdzano zaburzenia mitochondrialne, co było zgodne z oczekiwaniami autorów, gdyż około 60% chorób mitochondrialnych prowadzi do padaczki. Szacuje się, że w populacji choroby mitochondrialne występują u 5%. Autorzy podkreślają też znaczenie niedoboru karnityny u chorych leczonych walproinianami, co może objawiać się zmęczeniem, nietolerancją wysiłku, a nawet prowadzić do miopatii czy kardiomiopatii i zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych.

Podsumowując autorzy podkreślają konieczność dalszych badań, szczególnie prospektywnych, gdyż przeprowadzona analiza wskazuje, że nieprawidłowości metaboliczne są istotnym problemem u chorych z padaczką szczególnie, gdy współistnieje oporność na leczenie i opóźnienie rozwoju dziecka.

*Aleksandra Gergont*

## Congenital Axonal Neuropathy and Encephalopathy

### Wrodzona neuropatia aksonalna i encefalopatia

Chau V., Clement J.F., Robitaille Y., D'Anjou G., Venasse M.

*Pediatr. Neurol.*, 2008; 38(4), 261–266

Oslabienie siły i napięcia mięśniowego może być wynikiem wielu chorób obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Rdzeniowy zanik mięśni, miopatie i dystrofie wrodzone są najczęstszymi chorobami zajmującymi obwodowy układ nerwowy u niemowląt. Rzadziej w tej grupie wiekowej występują wrodzone neuropatie ruchowe i czuciowe. W okresie noworodkowym opisano ponadto rzadkie przypadki wrodzonych neuropatii aksonalnych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (po raz pierwszy taki przypadek został opisany przez Guzetę i Ferriere i od tej pory opisano ich zaledwie kilka).

Autorzy ze Szpitala Uniwersyteckiego w Sainte-Justine opisali 7 pacjentów dotkniętych wrodzoną neuropatią aksonalną, których zdiagnozowali w okresie 25 lat. Od 1980 roku dokonali oni retrospekcji pacjentów z neuropatią aksonalną, którzy zostali przebadani w pracowni EMG i u których wykazano zajęcie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a neuropatia aksonalna została potwierdzona wynikiem biopsji nerwu łydkowego. U 3 innych pacjentów z podobnymi objawami nie wykonano biopsji i dlatego nie włączono ich do analizowanej grupy.

Badania przewodnictwa we włóknach nerwowych wykonano zgodnie z obowiązującymi standardami za pomocą elektrod powierzchniowych. Badano przewodni-

ctwo ruchowe w nerwie pośrodkowym i strzałkowym oraz czuciowe w nerwie pośrodkowym. U każdego pacjenta była mierzona temperatura skóry, która wynosiła powyżej 30°C. U niektórych pacjentów oceniano również nerw łokciowy i piszczelowy. EMG zostało wykonane za pomocą elektrod koncentrycznych, najczęściej z mięśnia czworogłowego lub piszczelowego przedniego.

Materiał bioptyczny z nerwu łydkowego oceniany był w mikroskopie świetlnym i elektronowym oraz histoenzymatycznie. Wykonano także badanie Western blot z użyciem specyficznych przeciwciał monoklonalnych. Analizowano typ 1A i inne 2 podtypy białka związanego z mikrotubulami. Wyniki zostały porównane z podobnymi wynikami u wiekowo podobnej kontrolnej grupy pacjentów, którzy zmarli z powodu zespołu nagłej śmierci niemowląt. U wszystkich pacjentów wykonano także biopsję mięśnia. U pacjentów wykluczono choroby metaboliczne i genetyczne. Wykonano badanie kariotypu, badania poziomu kwasu mlekowego, amoniaku i aminogramu osocza oraz poziomu kwasów organicznych w moczu. U wszystkich wykonano również TK mózgu, a ze względu na niedostępność MR we wczesnych latach 80. badanie to wykonano tylko u 2 pacjentów. Niektórzy pacjenci mieli wykonane badanie EEG i słuchowych potencjałów wywołanych.

Prawie wszystkie dzieci pochodziły od niespokrewnionych rodziców, natomiast rodzice jednego z nich byli kuzynami I stopnia. W 2/7 przypadków choroba wystąpiła jednak rodzinnie. U matek wykluczono działanie czynników toksycznych w ciąży, a u jednej z nich pod koniec ciąży wystąpił stan przedzręczawkowy. Jeden noworodek urodził się z cechami IUGR, u 4 po porodzie wystąpiły zaburzenia oddychania. Wszystkie dzieci miały podobny fenotyp kliniczny: uogólnioną, bardziej dystalnie nasiloną hipotonię i arefleksję. Objawy te były widoczne od urodzenia lub pojawiły się wkrótce po porodzie. U jednego dziecka stwierdzono zaburzenia połykania, a u 3 deformacje kończyn. Wśród objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u 4 dzieci stwierdzono postępujące małogłowie, u 2 drgawki, u 3 dysmorfie (podniebienie gotyckie, rozszczep podniebienia, hiperteloryzm), u kolejnych 3 niedosłuch, u 1 retinopatię, a u innego ślepotę korową. 4 dzieci zmarło z powodu postępującej niewydolności oddechowej: 1 w 24 dniu życia, 1 w 3, kolejne w 5 miesiącu życia, a jedno w 3 roku życia. U pozostałych pacjentów obserwowano ciężkie opóźnienie rozwoju psychoruchowego z towarzyszącą skoliozą i przykurczami stawowymi. Dzieci te pozostają całkowicie zależne od rodziców.

Wśród badań neurofizjologicznych szybkość przewodzenia była prawidłowa u 6/7 pacjentów. U 5/7 nie zarejestrowano odpowiedzi czuciowych, a u 3 ruchowych. U żadnego z dzieci nie stwierdzono elektrofizjologicznych cech bloku przewodzenia. W badaniu EMG wykazano zmiany neuropatyczne, w szczególności były to fibrylacje, zmniejszona rekrutacja, wielofazowe i wydłużone potencjały jednostki ruchowej. Diagnoza elektrofizjologiczna była potwierdzona biopsją nerwu łydkowego, w której wykazano zmiany aksonalne i utratę dużych zmielinizowanych włókien nerwowych. Bardziej zróżnicowane było natomiast zajęcie małych włókien nerwowych. Zmiany

demielinizacyjne były wtórne do uszkodzenia aksonalnego. Obserwowano także struktury cebulowate, będące wynikiem procesów naprawczych mieliny. W biopsji mięśnia wykazano cechy neuropatycznego uszkodzenia mięśnia z rozszanymi włóknami kątowymi zorganizowanymi w małe grupy. Dodatkowo u większości pacjentów stwierdzono niespecyficzne zmiany, mogące wynikać z neuropatycznego bądź to miopatycznego (u 5/7) ich uszkodzenia.

U pacjenta, który zmarł w 5 miesiącu życia wśród objawów ciężkiej niewydolności oddechowej, w badaniu pośmiertnym stwierdzono cechy rozległego zaniku mózgu z niedorozwojem ciała modzelowatego, mikrodisgenesją korową oraz utratę komórek Purkinjego w mózdzku, a także znaczną utratę alfa-motoneuronów w rdzeniu kręgowym. Analiza Western blot preparatów z kory mózgowej okolicy skroniowej i kory mózdzku wykazała u niego znaczący niedobór białka związanego z mikrotubulami typ 1A i 2.

U 5/7 pacjentów w badaniu TK wykazano rozległe zmiany zanikowe mózgu. U 2 pacjentów, u których wykonano badanie MR, wykazano niespecyficzne zmiany w istocie białej, sugerujące opóźnioną mielinizację. W EEG u 2 pacjentów wykazano wieloogniskowe zmiany napaadowe, a u 1 zwolnienie czynności podstawowej.

Autorzy przypomnieli, że to właśnie mikrotubule pełnią ważną rolę we wzrastaniu i regeneracji neuronów w życiu płodowym i w okresie wczesnego niemowlęctwa. Prawidłowa funkcja białka związanego z mikrotubulami 1B jest niezbędna w kształtowaniu się plastyczności mózgu i różnicowaniu neuronalnym. Z kolei białko związane z mikrotubulami 1A pojawia się później, już po wykształceniu się aksonów i dendrytów i jest potrzebne do utrzymania stabilności komórek. W modelach zwierzęcych brak białka związanego z mikrotubulami 1B u mysich noworodków jest nawet letalne. Ponieważ obie te izoformy białka (typ 1A, 1B i 2) są obecne w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym, ich brak powoduje zarówno objawy obwodowe, jak i ośrodkowe. Białko 1B wchodzi ponadto w interakcję z innymi białkami (jak glikoproteinami związanymi z mielina czy gigaksoniną) i ich nieprawidłowa funkcja jest przyczyną polineuropatii z olbrzymimi aksonami. Prawidłowa funkcja i synteza gigaksoniny jest konieczna dla utrzymywania cytoszkieletu i transportu wewnątrzaksonalnego. Jak wykazały ostatnie badania, kontroluje ona również rozpad proteiny 1B, poprzez co wpływa na przeżycie neuronów. Należy przypomnieć, że zajęcie ośrodkowego układu nerwowego spotykane jest także we wrodzonej dystrofii neuroaksonalnej.

Opisaną neuropatię autorzy różnicują z innymi neuropatiami występującymi w okresie noworodkowym. Należą do nich postępująca lub nawracająca wrodzona neuropatia aksonalna z wczesnie występującą niewydolnością oddechową, prowadząca do śmierci, oraz rdzeniowy zanik mięśni typ 0. W obu tych jednostkach chorobowych nie występuje jednak zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.

Z uwagi na odmienności kliniczne i patologiczne wrodzona neuropatia aksonalna z encefalopatią prawdopodobnie jest odrębną jednostką chorobową, która

rozpoczyna się w okresie noworodkowym. Wśród objawów ośrodkowych dominują niepostępująca encefalopatia, małopłowie i drgawki, podczas gdy wśród objawów obwodowych znaczne osłabienie napięcia i siły mięśniowej z brakiem odruchów ścięgnistych. Przebieg kliniczny jest niekorzystny, śmiertelność duża, a u dzieci, które przeżywają, stwierdza się ciężkie zaburzenia rozwoju psychoruchowego. U podłoża tych objawów leży ośrod-

kowa i obwodowa degeneracja aksonalna, z uszkodzeniem cytoszkieletu, spowodowana ilościowymi bądź funkcjonalnymi zmianami białka związanego z mikrotubulami. Dlatego też autorzy postulują wykorzystanie badań białka związanego z mikrotubulami do diagnostyki wrodzonych neuropatii przebiegających z encefalopatią.

*Sławomir Krocza*