

Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care.

Postępy w neuroprotekcji i intensywnej terapii noworodków

Michael V Johnston ProfMD, Ali Fatemi MD,
Mary Ann Wilson PhD, Frances Northington MD

The Lancet Neurology, 2011;10:372-382

WSTĘP

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (ENN) dotyczy około 3/1000 żywo urodzonych noworodków w krajach rozwiniętych ale szacuje się, że przypadki te są znacznie częstsze w krajach rozwijających się. Noworodkowa ENN jest wynikiem kaskady przemian neurobiochemicznych, które rozwijają się w mózgu w wyniku niedoboru tlenu.

W warunkach laboratoryjnych istnieje neuroprotekcjna możliwość przerwania kaskady tych zdarzeń. W ostatnim czasie ukazały się obiecujące rezultaty trzech randomizowanych badań klinicznych na temat zastosowania umiarkowanej hipotermii u noworodków z ENN. Wyniki te pokazują możliwość znacznej poprawy rokowania u dzieci z asfiksją i powodują zmianę sposobu postrzegania neuroprotekcji. Badania pokazują, że kontrolowana hipotermia prowadzona w ciągu sześciu godzin od zamartwicy o 40 % poprawia szanse przeżycia bez ryzyka wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego lub innej niepełnosprawności i redukuje ryzyko zgonu z powodów neurologicznych o około 30%.

Terapia ta, jest stosowana u noworodków w specjalistycznych oddziałach intensywnej opieki neurologicznej, gdzie mogą być poddane monitorowaniu przy pomocy zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG) oraz ciągłej konwencjonalnej elektroencefalografii (cEEG) wykonywanej przez specjalnie przeszkolone zespoły pielęgniarskie. Czas powrotu zapisu aEEG do normy wydaje się być lepszym parametrem poprawy stanu dzieci, u których zastosowano hipotermię terapeutyczną w porównaniu do normotermicznych dzieci z ENN.

ENCEFALOPATIA NOWORODKOWA

Objawami encefalopatii u noworodków powyżej 34 HBD mogą być nadreaktywność, letarg, somnolencja, śpiączka, drgawki, hipotonia i zaburzenia oddychania mogące wymagać mechanicznego wspomaganie. Usystematyzowano przypadki dzieci z asfiksją w trzech grupach: łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci encefalopatii. W obserwacji w 2 i 5 roku życia, wszystkie dzieci z łagodną formą encefalopatii rozwijały się prawidłowo, 25% z umiarkowaną i 76% z ciężką zmarło lub było niepełnosprawne. Nasilenie encefalopatii było bardziej predykcyjne dla neurologicznego uszkodzenia niż skala Apgar.

W badaniu Badawi i wsp. [1] wykazano istnienie różnorodnych przyczyn noworodkowej encefalopatii. Ponad

70% badanych noworodków było narażonych na inne czynniki niż niedotlenienie okołoporodowe. Czynniki poporodowe były mocno związane z wystąpieniem ENN, wymieniono między innymi matczyną niedoczynność tarczycy, stan przedrzucawkowy, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu oraz ostre powikłania położnicze. Około 28% dzieci z encefalopatią miało zaburzenia genetyczne lub malformacje w porównaniu do 4% dzieci z grupy kontrolnej. To badanie ujawniło, że diagnostyka różnicowa encefalopatii noworodkowej powinna obejmować infekcje, zaburzenia endokrynne, genetyczne i metaboliczne.

PLĘĆ A DROGA DO USZKODZENIA MÓZGU

Dowody wskazują, że płeć jest ważnym wyznacznikiem w procesie aktywacji konkretnego szlaku śmierci komórek w wyniku ENN, i może także wpływać na efektywność leków neuroprotekcyjnych. Hagberg i wsp. [2], wykazali, że wyłączenie polimerazy poli (ADP- rybozy)-1 (PARP1), enzymu biorącego udział w kaskadzie uszkadzającej DNA jądra komórkowego, preferencyjnie chroni męskie, ale nie żeńskie transgeniczne myszy od uszkodzeń niedotlenieniowo-niedokrwiennych. McCullough i wsp. [3] wykazali, że wyłączenie lub farmakologiczna blokada PARP1 u dorosłych myszy, chroni osobniki męskie przed zmianami niedokrwiennymi ale pogarsza uszkodzenia niedokrwienne u osobników żeńskich.

Du i wsp. [4], wykazali również, że w zależności od płci u gryzoni, neurony rozwijają się w odmiennych warunkach hodowlanych i różnią się w drodze aktywacji szlaku śmierci komórki. Zaobserwowali, że hodowle neuronów pochodzące od osobników męskich są bardziej wrażliwe na ekspozycje na NMDA i tlenek azotu, podczas gdy hodowle „żeńskie” na zahamowanie kaspazy 3. Pod wpływem stresu wywołanego deficytem tlenowo-glukozowym, „męskie neurony” uwalniają czynnik hamujący apoptozę- AIF z mitochondriów do jader komórkowych, natomiast „żeńskie neurony” uwalniają cytochrom C z mitochondriów aby uaktywnić kaspazę 3. W zgodzie z tymi wynikami są badania na myszach z deficytem AIF (mutacja Harlequin), u których osobniki męskie w przeciwieństwie do osobników żeńskich są chronione przed destrukcyjnym wpływem niedokrwienia na tkankę mózgową. Neurony osobników męskich są również bardziej podatne na autofagocytozę wywołaną niedoborem substancji odżywczych, niż neurony osobników żeńskich. 7-nitroindazol, inhibitor syntezy tlenu azotu okazał się być czynnikiem ochronnym dla „neuronów męskich” bardziej niż dla „żeńskich”, natomiast QVD-OPh (selektywny inhibitor kaspaz) chronił żeńskie, ale nie męskie szczury przed uszkodzeniami niedokrwiennymi. Neuroprotekcjne działanie 2-iminobiotyny, która hamuje uwalnianie cytochromu C i aktywację kaspazy 3 udowodniono u osobników żeńskich w badaniach na 7-dniowych szczurach z ENN. Comi i wsp. [5] wykazali, że konkurencyjny antagonistą glutaminianu deksztrometorfan jest czynnikiem protekcyjnym w przypadku niedokrwienia u męskich bardziej niż u żeńskich dorosłych myszy, podczas gdy Wen i wsp. [6] wykazali, że erytropoetyna była bardziej skuteczna u żeńskich niż u męskich osobników. Różnice te powinny zostać uwzględnione przy przygotowywaniu

klinicznych prób leczenia neuroprotekcijnego. Długoterminowe obniżenie aktywności kaspazy 3 podczas rozwoju mózgu prowadzi do nasilenia aktywności szlaku zależnego od AIF, co sugeruje istnienie wzajemnego oddziaływania tych dwóch szlaków. Te różnice w aktywacji dróg śmierci komórek wynikające z płci, mogą przyczyniać się do częstszego występowania porażenia mózgowego i niedokrwienia mózgu u chłopców niż u dziewczynek.

NEUROPROTEKCYJNE DZIAŁANIE HIPOTERMII

Chociaż nasza wiedza o neuroprotekcyjnych mechanizmach hipotermii wydaje się być niekompletna, badania pokazują że hamuje ona wiele szlaków neurodestrukcyjnych takich jak nagromadzenie glutaminy i tlenu azotu, zakwaszenie kwasem mlekowym oraz aktywność padaczkową. Działanie protekcyjne jest związane także z hamowaniem proteaz i kalpain, zmniejszeniu potencjału błonowego mitochondrium, uszkodzeń mitochondrium, uszkodzeń wynikających z reakcji wolnorodnikowych, peroksydacji lipidów i zapalenia. Eksperymenty podczas których agonista NMDA, glutaminian, był podawany w przedziale temperaturowym 25°C-40° C, bezpośrednio do tkanki nerwowej mózgu 7-dniowych szczurów, wykazały że uszkodzenia mózgu były wprost proporcjonalne do temperatury. To wskazuje, że hipotermia może zredukować uszkodzenia wywołane przez aktywację receptorów NMDA bez zadziałania hypoksji/niedokrwienia. Ikonomidou i wsp. [7], wykazali także, że hipotermia zwiększa ochronne działanie MK801, niekompetycyjnego antagonisty kanałów NMDA, u szczurów z niedotlenieniowo-niedokrwieniami uszkodzeniami mózgu. Krótkie okresy umiarkowanej hipotermii (32° C) zastosowanej u 7-dniowych szczurów z uszkodzeniem mózgu wskazują na możliwość opóźnienia śmierci komórek jak i niezależnego wpływu jej na inne procesy metaboliczne co może poszerzyć znaczenie hipotermii jako metody terapeutycznej.

BADANIA KLINICZNE

Pierwsze badanie (CoolCap) Gluckmana i wsp.[8], dotyczyło 234 noworodków u których asfiksja wystąpiła do 6 godzin po porodzie (Apgar < 5 w 10 min, ciężka kwasica). Dzieci randomizowano w dwóch grupach, z których jedna była leczona z zastosowaniem urządzenia do selektywnego schładzania głowy, tak by przez okres 72 godzin utrzymać temperaturę mierzoną w odbycie w granicach 34-35° C. Druga grupa była leczona metodami tradycyjnymi. Pierwotnym punktem końcowym był zgon lub znacznego stopnia niepełnosprawność oceniana po 18 miesiącu życia w grupie 218 dzieci poddanych terapii konwencjonalnej lub z zastosowaniem hipotermii. Początkowo nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami, natomiast punkt końcowy był znacznie korzystniejszy jeżeli z grupy dzieci leczonych z zastosowaniem hipotermii wyłączono dzieci z największymi zmianami w EEG. Sugeruje to, że dzieci z ciężką encefalopatią nie odpowiadają na hipotermię.

Do drugiego badania (NICHD) przeprowadzonego przez Shankaran i wsp.[9], włączono 208 noworodków do 6 godzin życia, z udowodnioną ENN na tle zamartwicy,

które przydzielone do dwóch grup terapeutycznych, do grupy kontrolnej leczonej metodami konwencjonalnymi i do leczonej całkowitym 72 godzinnym obniżeniem temperatury całego ciała do wartości 33°- 35°*C. Po 18 miesiącach dokonano porównania stanu 205 z 208 badanych niemowląt. Zaobserwowano, że zastosowanie hipotermii znacząco zredukowało śmiertelność i głęboką niepełnosprawność z 62% w grupie kontrolnej do 44% w grupie poddanej hipotermii.

Trzecie badanie (TOBY) opublikował Azzopardi i wsp. [10]. Włączono do niego 325 dzieci, kryteria włączenia do badania były identyczne jak w badaniu CoolCap [8],. Grupę kontrolną stanowiły dzieci leczone metodami konwencjonalnymi, badaną natomiast poddane 72 godzinnej hipotermii w zakresie temperatur 33- 35°* C. Dzieci z grupy poddanej hipotermii znacząco lepiej odpowiadały na leczenie. Przeżycie bez znacznych neurologicznych zaburzeń wynosiło 44% w grupie badanej i 28% w grupie kontrolnej. Wśród dzieci leczonych za pomocą hipotermii mózgowo porażenie dziecięce wystąpiło u 33%, w grupie kontrolnej zaś u 48%. Również ogólna ocena rozwoju była znacznie lepsza u dzieci z grupy badanej.

METODY WSPOMAGAJĄCE NEUROPROTEKCJĘ

Fenobarbital i antagonist receptorów AMPA topiramata, są z powodzeniem stosowane w napadach drgawkowych u noworodków i mają duży profil bezpieczeństwa. Barks i wsp. [11] oraz Liu i wsp. [12], wykazali, że fenobarbital nasila protekcyjne działanie hipotermii u szczurów z ENN a topiramata wydłuża okres ochronny. Wykazano, że leczenie fenobarbitalem zmniejsza stężenie nadtlenu i enzymów antyoksydacyjnych w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z asfiksją. Ocena bezpieczeństwa topiramatu na małej grupie dzieci z ENN leczonych z zastosowaniem hipotermii nie wykazała jego niekorzystnego działania. Levetiracetam może również przynosić korzystne efekty.

Chakkarapani i wsp. [13] wykazali, że inhalacje z 50% ksenonu, zatwierdzonego klinicznie gazu anestetycznego, który jest antagonistą receptorów NMDA posiada podwójne działanie neuroprotekcyjne u prosiąt z asfiksją, w stosunku do zastosowania samej hipotermii.

Memantyna jest kolejnym antagonistą receptora NMDA, którego zastosowanie może mieć wpływ na poprawę rokowania przy równoczesnym zastosowaniu hipotermii.

Na modelu zwierzęcym, udowodniono zależne od dawki protekcyjne działanie erytropoetyny związane z jej działaniem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym, neurotroficznym oraz stymulującym neurogenezę. Dwa badania przeprowadzone w grupie noworodków z ENN dały obiecujące rezultaty.

Wymienione substancje oraz czynniki wzrostu mogą być znacznie skuteczniejsze w połączeniu z hipotermią. Trwają również badania nad przydatnością innych substancji w tym: 1) przeciwzapalnych i antyoksydantów: kromoglikanem sodowym, minocykliną, indometacyną, melatoniną, N-acetylocysteiną, allopurinolem, polefenolami granatu, 7-nitroindazolem, 2-iminobiotyna, nekrostatyną 1; 2) przeciwdrgawkowych i uspokajających:

lewetyracetamu, siarczaniu magnezu, bumetanidu; 3) czynników wzrostu: neuronalnego czynnika wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu, mózgowo-pochodnego czynnika neurotropowego

Nowego znaczenia zyskuje również leczenie z wykorzystaniem komórek macierzystych i hipotermii. Badania na zwierzętach potwierdzają ze neuroprotekcynny efekt w terapii noworodkowej ENN przynoszą komórki krwi pępowinowej i mezenchymalne komórki szpiku. Efekty te polegają na immunomodulacji, aktywacji macierzystych komórek szpiku, wyzwoleniu czynników wzrostu i mechanizmów antyapoptotycznych. Tylko jedno zarejestrowane w USA badanie kliniczne ocenia rolę przeszczepu autologicznego komórek macierzystych w ENN. W badaniu tym wyróżniono grupę pacjentów z ENN, u których hipotermię połączono z podawaniem komórek macierzystych z krwi pępowinowej (w pierwszych 6 godzinach życia) oraz grupę dzieci z ENN, której podawano tylko komórki macierzyste (między 6 a 24 godziną życia).

PODSUMOWANIE

Wiele dowodów wskazuje, że zastosowanie hipotermii znacząco, ale niekompletnie redukuje ryzyko wystąpienia poważnych deficytów neurologicznych. Potrzebnych jest więcej obserwacji aby określić czy korzyści osiągnięte u pacjentów przez pierwsze 18 miesięcy życia utrzymują się w dzieciństwie bez wystąpienia skutków ubocznych.

Na uwagę zasługuje również kwestia określenia czasu rozpoczęcia i trwania hipotermii, następnie przywrócenia normotermii, a także przydatności tej techniki w przypadku innych zaburzeń neurologicznych. Różnice genetyczne odgrywają znaczącą rolę w powstaniu zróżnicowanych skutków ENN u noworodków. Płeć dziecka powinna zatem zostać uwzględniona w planowaniu modeli leczniczych, zgodnie z wynikami badań przedklinicznych, które sugerują skuteczność lub nieskuteczność terapii neuroprotekcynnej w zależności od płci.

Opracowanie: Maria Serdyńska

PIŚMIENNICTWO

- [1] Badawi N., Kurinczuk JJ., Keogh JM., et al.: Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1537–1538.
- [2] Hagberg H., Wilson MA., Matsushita H., et al.: PARP-1 gene disruption in mice preferentially protects males from perinatal brain injury. *J Neurochem* 2004; 90: 1068–1075.
- [3] McCullough LD., Zeng Z., Blizzard KK., et al.: Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: male toxicity, female protection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 502–512.
- [4] Du L., Bayir H., Lai Y., et al.: Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem* 2004; 279: 38563–38570.
- [5] Comi AM., Highet BH., Mehta P., et al.: Dextromethorphan protects male but not female mice with brain ischemia. *Neuroreport* 2006; 17: 1319–1322.
- [6] Wen TC., Rogido M., Peng H., et al.: Gender differences in long-term beneficial effects of erythropoietin given after neonatal stroke in postnatal 7-day rats. *Neuroscience* 2006; 139: 803–811.

- [7] Ikonomidou C., Mosinger JL., Olney JW.: Hypothermia enhances protective effect of MK-801 against hypoxic/ischemic brain damage in infant rats. *Brain Res* 1989; 487: 184–187.
- [8] Gluckman PD., Wyatt JS., Azzopardi D., et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663–670.
- [9] Shankaran S., Laptook AR., Ehrenkranz RA., et al.: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574–1584.
- [10] Azzopardi DV., Strohm B., Edwards AD., et al.: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349–1358.
- [11] Barks JD., Liu YQ., Shangguan Y.: Phenobarbital augments hypothermic neuroprotection. *Pediatr Res* 2010; 67: 532–537.
- [12] Liu Y., Barks JD., Xu G.: Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004; 35: 1460–1465.
- [13] Chakkarapani E., Dingley J., Liu X., et al.: Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann Neurol* 2010; 68: 330–341.

Hot water epilepsy: A rare form of reflex epilepsy

Padaczka indukowana ciepłą wodą jako rzadka postać padaczki odruchowej

Riazahmed Syed

J Neurosci Rural Pract. 2010; 1: 99-101

Padaczka indukowana ciepłą wodą zaliczana jest do form padaczek odruchowych, w której drgawki prowokowane są kąpielą w zbyt ciepłej (40-50°C) wodzie, a dokładniej polewaniem nią głowy dziecka. Po raz pierwszy schorzenie to opisał w 1945 roku Allen. Przypadki tego typu padaczki opisywane były na całym świecie, jednak największe rozpowszechnienie notuje się w populacji ludności południowych Indii. Rzadko opisywane były przypadki z Europy. Różnice w rozpowszechnieniu wynikać mogą z odmiennych warunków klimatycznych, różnych nawyków higienicznych czy podatności genetycznej. Autorzy w swojej pracy opisują przypadek dwojga dzieci, u których rozpoznano ten rzadki typ padaczki.

PRZYPADK 1

12-miesięczny chłopiec trafił na oddział ratunkowy z powodu uogólnionych drgawek, które wystąpiły w czasie kąpieli po polaniu główki ciepłą wodą. Dziecko nagle straciło przytomność, stało się wiotkie i wystąpiły drgawki całego ciała. Wywiad okołoporodowy był nieobciążony a dotychczasowy rozwój przebiegał prawidłowo. Z wywiadu od matki wiadomo, że u dziecka siostry także występowały podobne napady podczas kąpieli. W czasie badania dziecko nie gorączkowało, było przytomne, żywotne. Podstawowe badania biochemiczne, badanie EEG oraz MR głowy były prawidłowe. Na podstawie obrazu klinicznego u dziecka rozpoznano padaczkę prowokowaną ciepłą wodą.

Ze względu na odruchowy charakter schorzenia nie włączono leczenia przeciwpadaczkowego, natomiast rodzicom zalecono obniżenie temperatury wody używanej w czasie kąpieli do najniższej tolerowanej. Po zastosowaniu się do zaleceń drgawki nie powtarzały się.

PRZYPADEK 2

11-letnia dziewczynka z rozpoznaną padaczką, leczona kwasem walproinowym, została przyjęta do oceny napadów. W wywiadzie, pomimo leczenia nadal występowały krótkie napady drgawek uogólnionych zawsze w czasie kąpieli w ciepłej wodzie, a czynnikiem indukującym napad było polewanie głowy wodą. Dziewczynka urodziła się z niepowikłanej ciąży a rozwój psychoruchowy przebiegał prawidłowo. Wywiad rodzinny był nieobciążony. W ramach diagnostyki wykonano podstawowe badania krwi, badanie EEG oraz MR głowy-wyniki były prawidłowe. Dziewczynie zalecono obniżenie temperatury wody używanej w czasie kąpieli oraz odstawiono leki przeciwpadaczkowe. Po zastosowaniu się do zaleceń napady nie powtarzały się.

DYSKUSJA

Padaczka odruchowa, która stanowi 6% wszystkich padaczek, to szczególnie typ padaczki, w której napady wywołane są przez bodźce zewnętrzne. Jedną z jej postaci jest padaczka prowokowana polewaniem głowy dziecka w czasie kąpieli zbyt ciepłą wodą. Mogą w niej występować zarówno napady uogólnione toniczne lub kloniczne oraz częściowe. Do wystąpienia napadu niezbędny jest bodziec cieplny działający na receptory znajdujące się w skórze.

Dokładny patomechanizm tego typu padaczki nadal pozostaje niejasny. Pod uwagę bierze się możliwość uszkodzenia analizatorów korowych, co powoduje nadwrażliwość kory czuciowej dla pewnych aferentnych sygnałów oraz brak mechanizmów ich hamowania. Rozważa się również czynniki środowiskowe oraz podłoże genetyczne (mutacja na 10 chromosomie- 10q21,3-q22,3), co tłumaczyłoby rodzinne występowanie napadów. Notuje się, że u około 10-20% pacjentów z padaczką prowokowaną ciepłą wodą występują również drgawki samoistne.

Rozpoznanie oparte jest wyłącznie na wywiadzie, ponieważ badania dodatkowe (między napadowy zapis EEG, badania neuroobrazowe) zwykle są prawidłowe. Z uwagi na fakt, że padaczka ma charakter odruchowy leki przeciwpadaczkowe nie mają zastosowania w leczeniu. Główną metodą zapobiegania napadom jest unikanie czynnika wywołującego, w tym przypadku unikanie kąpieli w zbyt ciepłej wodzie. Leki przeciwpadaczkowe są wskazane jedynie w przypadku gdy drgawki utrzymują się pomimo obniżenia temperatury wody. W przypadku kiedy leczenie przeciwpadaczkowe było już wcześniej wprowadzone, a zmiana temperatury wody spowodowała ustąpienie napadów, leki należy stopniowo odstawiać.

Opracowała: Karolina Koszyk

Rotavirus encephalitis and cerebellitis with reversible magnetic resonance signal changes

Rotawirusowe zapalenie mózgu i mózdzku z odwracalnymi zmianami sygnału w badaniu rezonansu magnetycznego

T. Mori, M. Morii, Y. Kuroiwa, T. Hotsubo, S. Fuse, H. Tsustumi
Pediatr Int 2011; 53:252-255

Rotawirus jest jednym z najczęstszych patogenów wywołujących nieżyt żołądkowo-jelitowy u dzieci. Sporadycznie zajmuje również ośrodkowy układ nerwowy, powodując różnorodne objawy od łagodnych drgawek do śmiertelnych zapaleń mózgu, encefalopatii czy zapaleń mózdzku. Tym zaburzeniom mogą towarzyszyć odwracalne przejściowe zmiany sygnału w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), lokalizujące się w płacie ciała modzelowatego oraz w mózdzku. Autorzy jako pierwsi przedstawiają przypadek 4-letniej dziewczynki, u której współistniały nieprawidłowości w obrazie MR w przebiegu zapalenia mózgu, a następnie zapalenia mózdzku, będące powikłaniem przebytego zakażenia rotawirusowego.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka z objawami ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego była konsultowana przez lekarza pediatrę w 2 dobie choroby z powodu drgawek gorączkowych. W 4 dobie przyjęta została do szpitala z powodu zaburzeń świadomości: splątanie, rozdrażnienie; była też okresowo krzycząca, pobudzona. Badaniem neurologicznym stwierdzono wygórowane odruchy głębokie oraz obustronnie obecny objaw Babińskiego.

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych to: hipertransaminazemia w surowicy krwi, podwyższona pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz obecny w kale antygen rotawirusa stwierdzony w teście lateksowym. W zapisie EEG obecne były rozsiane fale wolne. W tomografii komputerowej mózgowia nie stwierdzono zmian. Badanie MR w sekwencjach DW oraz FLAIR głowy wykazało wzmocnienie sygnału w płacie ciała modzelowatego oraz w okolicy rogów tylnych komór bocznych.

Od 6 doby obserwowano ustępowanie zaburzeń świadomości oraz narastanie objawów ataksji mózdkowej - chód niestabilny na szerokiej podstawie, zaburzenia mowy i zaburzenia połykania. W kontrolnym badaniu MR głowy nie stwierdzono obecności wcześniej opisywanych zmian, natomiast uwidoczniło wzmocnienie sygnału z obu półkul mózdzku.

Pacjentka była leczona objawowo i przeciwozbrękowo z dobrym efektem. Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego i ustępowanie zaburzeń neurologicznych.

Badanie MR wykonane po 18 dniach od wyzdrowienia nie ujawniło żadnych nieprawidłowości, a stan i rozwój dziewczynki był prawidłowy w kolejnych badaniach kontrolnych.

Zespół poszerzył diagnostykę o badanie RT-PCR – stwierdzono obecność RNA wirusa w próbkach kału, nie potwierdzono jednak jego obecności we krwi i PMR. Badanie było wykonane retrospektywnie z materiału pobranego przy przyjęciu dziecka do szpitala.

W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę inne zakażenia. Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko wirusowi odry, różyczki, świnki, VZV, HSV, HHV-6, CMV, EBV oraz *Mycoplasma pneumoniae*.

Autorzy pracy przytaczają doniesienia, w których opisano przejściowo występujące zmiany w obrazie MR, zlokalizowane w ciele modzelowatym, w przebiegu zapalenia mózgu lub encefalopatii wywołanych również innymi zakażeniami m.in. wirusem grypy, adenowirusami czy wirusem świnki.

Niektórzy naukowcy zespół objawów łagodnego klinicznie zapalenia mózgu/encefalopatii oraz współistniejących odwracalnych zmian w badaniu MR określają zespołem MERS (mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion).

Wyjaśnienia patofizjologii tych zaburzeń, jest jeszcze niemożliwe, z uwagi na nieliczne doniesienia w literaturze. Dalsze badania i obserwacje są niezbędne w celu poznania podłoża i patomechanizmów tych zmian. Być może ma ono bezpośredni związek z zakażeniem rotawirusem, aczkolwiek należy wziąć pod uwagę szereg procesów, m.in. immunologicznych, które mogą być za to odpowiedzialne.

Opracowała: Adela Nurczyńska

Drug-Induced Liver Injury With Hypersensitivity Features Has a Better Outcome: A Single – Center Experience of 39 Children and Adolescents

Lepsze wyniki leczenia pacjentów z polekowym uszkodzeniem wątroby i objawami nadwrażliwości – badanie jednośrodkowe 39 dzieci i młodzieży

H. Devarbhavi, D. Karanth, K.S. Prasanna, C.K. Adarsh, M. Patil

Hepatology, 2011; 54: 1344-1350

Polekowe uszkodzenia wątroby (*Drug – induced liver injury DILI*) jest rzadkie u dzieci i młodzieży, a w konsekwencji, wiadomości na ten temat są bardzo ograniczone. Nie prowadzono wcześniej badań na ten temat. Ukazało się jednak wiele opisów przypadków prezentujących szerokie spektrum problemu obejmującego zarówno zespół ostrego uszkodzenia wątroby jak i przebieg choroby o charakterze przewlekłym. Prezentowana praca ma na celu analizę przyczyn, danych klinicznych, przebiegu choroby oraz wyników terapii u dzieci z DILI. Badaniem objęto

39 z 450 przypadków dzieci hinduskich obserwowanych lub hospitalizowanych (n=32) od 1997 do 2010 roku w Oddziale Gastrologii szpitala Św. Jana Akademii Medycznej w Bangkoku. W grupie było 22 chłopców i 17 dziewcząt w wieku od 2.6 do 17 lat. Dzieci wybrano według kryteriów rozpoznania, którymi są nieprawidłowości w testach wątrobowych poprzedzone ekspozycją na leki hepatotoksyczne po wcześniejszym wykluczeniu innych przyczyn jak np. choroby zakaźne. Praca zawiera szczegółowe zestawienia danych klinicznych i biochemicznych pacjentów z nadwrażliwością i bez, oraz opisy przypadków zakończonych sukcesem lub zgonem.

Określenie leku będącego przyczyną zaburzeń jest kluczowe dla ustalenia sposobu postępowania i rokowania pacjenta. Autorzy zwracają tu uwagę na opisywany w literaturze wysoki odsetek samoistnego powrotu do zdrowia po uszkodzeniach wątroby związanych z zażyciem paracetamolu (94%) a zarazem bardzo niski w przypadku innych leków (5%). Zaznaczają również rozbieżność między wynikami uzyskanymi u dzieci hinduskich w porównaniu z dziećmi europejskimi. U tych ostatnich główną przyczyną uszkodzenia wątroby były według częstości paracetamol, leki przeciwdrgawkowe oraz antybiotyki.

W przedstawianym badaniu najczęstszą przyczyną polekowego uszkodzenia wątroby były leki przeciwgruźlicze (izoniazyd w połączeniu z rifampicyną i ewentualnie pirazynamidem; n=22). W grupie tej wystąpił również najwyższy odsetek zgonów (n=11; 50%) Umieralność na poziomie 83,3% jest w tym wypadku porównywalna z danymi dotyczącymi dzieci amerykańskich z niewydolnością wątroby po izoniazydzie i wyższa niż u dorosłych w Indiach z uszkodzeniem wątroby po tych samych lekach (67%). Umieralność w całej grupie stanowiła wysoki odsetek 30,7%. Jest następstwem encefalopatii, wodobrzusza, hiperbilirubinemii oraz podwyższonego poziomu kreatyniny we krwi. Przypadki zakończone zgonem charakteryzują się również średnio 3 razy dłuższym okresem hospitalizacji.

Kolejną co do częstości powikłań wątrobowych grupą leków są przeciwdrgawkowe: fenytoina – 10 przypadków w przedstawianej grupie, karbamazepina – 6 przypadków. Tu zgony nie wystąpiły, natomiast zaobserwowano objawy nadwrażliwości na lek. Wśród badanych w tym ośrodku pacjentów nie stwierdzono wystąpienia DILI po kwasie walproinowym.

Z przeanalizowanych przez autorów doniesień wynika jednak, że jest to jedna z najczęstszych przyczyn uszkodzenia wątroby wśród leków przeciwdrgawkowych, rzadko występująca z objawami nadwrażliwości oraz charakteryzująca się niskim współczynnikiem przeżywalności.

W analizowanym badaniu stwierdzono pojedyncze przypadki DILI występującego po antybiotykach i innych lekach.

Do objawów nadwrażliwości obserwowanych głównie w przypadku DILI w następstwie stosowania leków przeciwzapalnych należały: pokrzywka, gorączka, limfadenopatia, eozynofilia, a w 3 przypadkach zespół Stevensa-Johnsona. U pacjentów, którzy objawy te zaprezentowali wcześniej (między 24 a 35 dniem) przebieg choroby był łagodniejszy, a średni czas leczenia krótszy (24,5

w stosunku do 35 dni). W niektórych przypadkach objawy skórne dodatkowo zdecydowały o szybszym kontakcie z lekarzem i wcześniejszym wykryciu choroby. U pacjentów z nadwrażliwością rzadziej występowała encefalopatia i wodobrzusze związane ze zwiększoną umieralnością. Uzyskali oni również lepsze wyniki w skali MELD (Model of End-Stage Liver Disease) stosowanej celem kwalifikacji do przeszczepu wątroby.

Opracowała: Katarzyna Korasiak

Shaking body attacks: a new typ of benign non-epileptic attack in infancy

Shaking body attacks: nowy typ łagodnych napadów niepadaczkowych u niemowląt

G. Capovilla

Epileptic Disor 2011; 13: 140-144

Ponad 30 lat temu Natalio Fejerman przedstawił 10 pacjentów z napadami niepadaczkowymi, którzy mogli być błędnie diagnozowani, jako napady skłonów w zespole Westa. W kolejnych latach pojawiły się prace opisujące podobne przypadki w różnych rejonach świata, co potwierdzało istnienie łagodnych zaburzeń niepadaczkowych. Nagrania poligraficzne rejestrowały aktywność mięśniową głównie w miokloniach i napadach tonicznych. Mniej częstym typem zaburzeń było opadanie głowy lub utrata napięcia posturalnego sugerujące ujemne mioklonie o niepadaczkowym charakterze. Jeszcze rzadziej opisywano potrząsania głową, ramionami, kończynami górnymi oraz drżenia mięśni twarzy. Dużą grupę takich dzieci przedstawił Caraballo i wsp. (2009) – u niektórych niemowląt występował więcej niż jeden typ „fenomenów” ruchowych. Opierając się na tej publikacji Dalla Bernardina (2009) zaproponował dla prezentowanych niepadaczkowych zaburzeń nazwę zespół Fejermana.

W tej pracy autor opisuje dotychczas nieraportowany typ zaburzeń niepadaczkowych, wyraźnie różniący się od zespołu Fejermana i zaproponował nazwę *benign infantile shaking body attacks* (BISBA), bowiem obserwowane ruchy dzieci w czasie epizodu napadowego przypominają popularny niegdyś taniec.

PACJENCI I METODY

Analizie poddano kliniczne dane i zapisy EEG u dzieci w pierwszym roku życia hospitalizowanych w Centrum Epileptologii w Mantova (Włochy) w okresie od stycznia 1999 do grudnia 2008 roku, u których rozpoznano niepadaczkowe zaburzenia napadowe. Wykluczono dzieci z nieprawidłowymi wynikami badania neurologicznego, mające napady wyłącznie we śnie oraz ze zmianami padaczkokształtnymi w zapisie EEG. Nie analizowano również niemowląt z atakami takiego typu, jakie opisał Caraballo i wsp.

WYNIKI

Zebrano 23 pacjentów – 13 (58%) chłopców i 10 (42%) dziewczynek. Wiek wystąpienia zaburzeń mieścił się w granicach 3 – 8 miesięcy życia (średnia 5,5 miesiąca, mediana 6 miesięcy). U 5 pacjentów wywiad rodzinny był obciążony występowaniem padaczki u krewnych, u jednego pacjenta rozpoznaniem drgawek gorączkowych.

Objawy kliniczne oceniano na podstawie dostępnych w każdym przypadku domowych nagrań video. Dodatkowo u 9 pacjentów wykonano śródnapadowy zapis video-poligraficzny. Napady miały stereotypowy przebieg nagłych, szybkich ruchów tułowia z boku na bok z towarzyszącymi niesynchronicznymi ruchami czterech kończyn. Ruchy te, o różnym nasileniu i z towarzyszącym niekiedy płaczem dzicka, przypominały taniec określany przed laty *the shake*. U dziecka chodzącego prowadziły do upadku. Epizody zwykle występowały po wybudzeniu, ale także przy zasypianiu, nigdy w fazie snu wolnofalowego. Niekiedy powtarzały się wielokrotnie w ciągu dnia (16/23, 69%). U żadnego z pacjentów obserwowanych w badaniu nie występowały inne typy łagodnych zaburzeń napadowych.

Wszystkie napady miały tendencję do stopniowego ustępowania między 6 a 15 miesiącem życia (średnia 10,3 miesiące, mediana 11 miesięcy), a w większości przypadków przed końcem pierwszego roku życia. Rozwój dzieci zawsze był prawidłowy.

Inaczej niż u pacjentów z zespołem Fejermana, w opisywanych przypadkach nie było potrzeby różnicowania z padaczką. Dzieci kierowane były z powodu niepokoju pediatry lub rodziców, głównie z podejrzeniem infekcji układu moczowego, niektóre – z obciążonym wywiadem rodzinnym lub przebytymi drgawkami gorączkowymi do oceny rodzaju napadów.

DYSKUSJA

Diagnosyka różnicowa zaburzeń napadowych padaczkowych i niepadaczkowych jest dużym wyzwaniem dla epileptologa. Szczególne trudności występują przy dodatkowych czynnikach obciążających dziecko (wywiad rodzinny i chorobowy). Wideo-EEG nie zawsze jest możliwe do wykonania, ale pomocne mogą być nagrania domowe. Obecnie rodzice domagają się definitywnej diagnozy i nie satysfakcjonuje ich ogólna odpowiedź. Z nozologicznego punktu widzenia zaprezentowane przypadki mogą być klasyfikowane jako spektrum łagodnych mioklonii okresu niemowlęcego, ale opisane zdarzenia napadowe są inne niż przedstawione wcześniej w literaturze.

Ten charakterystyczny obraz ruchów dziecka do boku, z niesynchronicznym udziałem różnych mięśni powinien być dodany do spektrum zaburzeń napadowych niepadaczkowych pierwszego roku życia. Rozpoznanie tych epizodów pozwoli na uniknięcie wykonywania niepotrzebnych badań diagnostycznych takich, jak TK, MR głowy, czy choćby analiza moczu.

Do artykułu załączona jest płyta z nagraniami video wybranych (4) przypadków klinicznych.

Opracowała: Iwona Kochanowska