

Multiple sclerosis and vitamin D

Stwardnienie rozsiane i witamina D

A.J. Solomon: Multiple sclerosis and vitamin D.

Stein M.S. et al.: A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Neurology 2011;77:99–100

Neurology 2011;77:1611–1618

Witamina D w organizmie ludzkim ma właściwości hormonu, jej źródło stanowią światło słoneczne, pokarm, suplementacja. Do chwili obecnej trwa dyskusja nad prawidłowym stężeniem witaminy D w organizmie. Większość ekspertów uważa, że prawidłowy poziom witaminy D3 (mierzonej jako hydroksywitamina D) powinien być wyższy aniżeli 30 ng/ml, niedobór witaminy D oznacza poziom 25OHD poniżej 25 ng/ml. Niektóre prace podają zalecane wartości witaminy D w innych jednostkach niż rekomendowane, wprowadzając zamieszanie: nmol/L. Współczynnik wykorzystywany do przeliczenia wynosi 2,496 i w przybliżeniu poziomowi 30 ng/ml odpowiada 75 nmol/l. Witamina D jest szczególnie ważna dla układu odpornościowego. Dlatego jej niedobór może odgrywać rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, wliczając w to stwardnienie rozsiane. Poprzednie badania dowodziły, że obniżony poziom witaminy D może zwiększać ryzyko wystąpienia SM. Dodatkowo wg niektórych badaczy niski poziom witaminy D mógłby zwiększać prawdopodobieństwo pojawienia się nowych rzutów w SM, nowych plak w badaniu MR oraz wiązać się ze zwiększeniem stopnia niepełnosprawności, ocenianym w skali Kurtzkego w porównaniu do chorych na SM z wyższym poziomem witaminy D. Wyniki innych badań sugerowały, iż poziom witaminy D powyżej 30 ng/ml mógłby chronić przed zachorowaniem na SM (5000IU/dobę). Objawem ubocznym terapii 1,25(OH)2D była przede wszystkim hiperkalcemia. Bezpieczniejszy preparat, niewywołujący hiperkalcemii, alfacalcidol z kolei nie powodował żadnych zmian u pacjentów chorujących na SM. Stein i wsp. oceniali, czy podwyższony poziom witaminy D osiągnięty za pomocą suplementacji byłby korzystniejszy aniżeli wyjściowy poziom witaminy D u pacjentów z SM. Badanie objęło 23 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM, gdzie ostatni rzut miał miejsce w ciągu 24 ostatnich miesięcy.

Autorzy zaplanowali badanie randomizowane kontrolowane placebo, mające na celu ocenę skuteczności suplementacji witaminą D w stwardnieniu rozsianym oraz porównanie suplementacji niską i wysoką dawką.

Badacze oceniali wpływ suplementacji wit. D na pojawienie się nowych plak, kolejnych rzutów i stopień niepełnosprawności. Opiswane badanie jest pierwszym podwójnie ślepy randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo u pacjentów z SM, oceniającym skuteczność suplementacji Wit D.

Kryteria włączenia do badania: spełnione kryteria McDonald dla postaci rzutowo-remisyjnej, wiek powyżej 18 r.ż., rzut w ciągu ostatnich 24 miesięcy pomimo sto-

sowania leczenia immunomodulującego, zaprzestanie lub brak tolerancji leczenia immunomodulującego. Kryteria wyłączenia obejmowały: pierwotnie lub wtórnie postępującą postać SM, ciężę, klinicznie udokumentowany rzut lub sterydoterapię w ciągu ostatnich 30 dni, punktację w skali EDSS > 5 punktów, aktualne leczenie SM inne niż octan glatirameru czy interferon, hiperkalcemię, kreatyninę > 0,2 mmol/l, wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min, podwyższony kwas moczowy. Przed włączeniem do badania oceniano 25OHD, PTH, wapń, wapń skorygowany, albuminy, fosfor, kreatyninę, GFR, kwas moczowy, u kobiet także HCG. W ramach suplementacji wybrano preparat witaminy D2. Do badania zakwalifikowano początkowo 26 osób, z czego randomizowano 23 (N=1 – brak spełnionych kryteriów włączenia, N=2 – brak zgody na udział w badaniu). Wiek badanych wynosił od 31 do 47 lat (wiek średni 42 lata), średni czas od postawienia rozpoznania 6 lat (rozpiętość: od 2 do 10,5 lat).

Badani zostali podzieleni na 2 grupy: z niską i wysoką dawką witaminy D, każda z nich obejmowała 11 pacjentów. Każdy z uczestników badania otrzymywał 1000 jednostek międzynarodowych syntetycznej postaci witaminy D2 pozyskiwanej z roślin. Grupa z niską dawką witaminy D dodatkowo otrzymywała placebo. Grupa z wysoką dawką dodatkowo 6000 jednostek witaminy D2. Badanie trwało 6 miesięcy.

MR głowy wykonywano wyjściowo, przy włączaniu pacjenta do badania oraz 4, 5 i 6 miesięcy po rozpoczęciu badania. W ramach monitorowania biochemicznego prowadzono pomiary GFR w 4, 5, 6 miesiącu badania, natomiast wapń, albuminy, kwas moczowy i PTH oceniano w odstępach 3-miesięcznych. Oceny w skali EDSS dokonano wyjściowo oraz po 6 miesiącach suplementacji witaminą D. Średni poziom 25OHD w surowicy wynosił początkowo około 54–59 nM, następnie przez cały okres badania poziom 25OHD był dwukrotnie wyższy w grupie z wysoką podażą witaminy D. W trakcie badania nie odnotowano nieprawidłowości w zakresie prowadzonych badań biochemicznych. Wyjściowo u 7 uczestników uwidoczniło plaki wzmacniające się po podaniu kontrastu, 4 z nich zostało zakwalifikowanych do grupy z wysoką substytucją witaminy D (liczba plak: 1,1,3,38), pozostali 3 do drugiej grupy (liczba plak= 2,3,5), przy czym wyjściowy poziom 25OHD u tych osób był porównywalny (średnio 56-61 nM). U 6 uczestników pojawiły się nowe plaki w badaniu MR, z tego u 5 z nich istniała co najmniej jedna plaka w trakcie rozpoczynania badania. Ilość nowych plak w grupach badanych wynosiła odpowiednio N=14 w grupie z wysoką suplementacją i N=11 w grupie z niską suplementacją. Biorąc pod uwagę pojawianie się nowych rzutów, w grupie z wysoką dawką D wystąpiły one u 4 uczestników (36,5%). Dwóch z nich już otrzymywało interferon, jeden octan glatirameru. W drugiej grupie nie pojawiły się nowe rzuty.

Badacze nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy obiema grupami, przeciwnie grupa na wysokiej dawce witaminy D miała znacząco więcej rzutów (bez znamienności statystycznej) i wyższą punktację w skali EDSS. Autorzy nie wykazali związku pomiędzy poziomem wita-

miny D a obecnością nowych zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu lub objętością zmian obserwowanych w sekwencji SET2. Niewątpliwie na wyniki badania miała wpływ odpowiedź na stosowaną wcześniej terapię immunomodulującą. Ograniczenia badania stanowiły: mała liczba pacjentów, krótki czas trwania badania, co powoduje utrudnione wyciąganie wniosków płynących z badania (badanie powinno trwać minimum rok). Ponadto z badania zostali wykluczeni pacjenci z innymi postaciami SM, pacjenci z większą niepełnosprawnością oraz osoby biorące dodatkowo inne leki. Kolejną trudność porównawczą stanowią różne preparaty witaminy D, mogące w istotny sposób różnić się pomiędzy sobą pod względem parametrów farmakokinetycznych.

Opracowała Justyna Paprocka

Harelequin syndrome

Zespół Arlekina

James W. Lance

Practical Neurology 2005; 5: 176–177

Arlekin (Harlequin) był postacią charakterystyczną dla wędrownych teatrów improwizacyjnych wywodzących się z XVI-wiecznej Wenecji, znanych jako *comedia dell'arte*. Były one popularne do XVIII wieku, ale niektóre z teatralnych postaci są powszechnie rozpoznawalne do dnia dzisiejszego np. Colombina, Pagliacci. Pierwsze maski Arlekina wyglądały groteskowo i termin ten był początkowo zarezerwowany dla ciężkich postaci wrodzonej rybiej łuski z obecnością szczątkowych małżowin i ektropionu. W późniejszych czasach maski Arlekina zdobione były w różnokolorowe romboidalne wzory lub zaczerwiano jedną połowę twarzy. Ten ostatni typ maski był właśnie powodem, dla którego Autor artykułu oraz jego Współpracownicy mieli skojarzenie z postacią Arlekina podczas obserwacji grupy pięciu pacjentów, u których występowało nagle zaczerwienienie oraz nadmierna potliwość w obrębie połowy twarzy w odpowiedzi na upał czy intensywny wysiłek fizyczny. Różnica w potliwości jest szczególnie dobrze zauważalna po aplikacji na skórę twarzy proszku zawierającego alizarin intensywnie zmieniający kolor pod wpływem potu. Jest to jedno z burzliwie przebiegających i spektakularnych zaburzeń układu autonomicznego.

Powstało pytanie, co jest anomalią: zaczerwieniona czy biała połowa twarzy? Problem ten pomógł rozwiązać przypadek 58-letniej pacjentki, której choroba rozpoczęła się nagle podczas spaceru w pełnym słońcu. Pacjentka poczuła nagle zawroty głowy, po których lewa połowa jej twarzy uległa intensywnemu zaczerwienieniu oraz spociała się, jednocześnie wystąpiło opadanie powieki oka prawego jako element zespołu Hornera.

Interpretację objawów występujących u pacjentki pomogły wyjaśnić równolegle wykonywane przez Autora i jego Współpracowników badania, które wykazały, że napływ krwi do naczyń krwionośnych twarzy zależny jest od włókien układu autonomicznego zarówno tych rozszerzających, jak i zwężających naczynia. U pacjentów z tożsacznym uszkodzeniem dróg autonomicznych występuje często początkowo zaczerwienienie po stronie uszkodzenia z powodu braku napięcia wazokonstriktorów, następnie jednak podczas dalszej ekspozycji na wysoką temperaturę otoczenia strona „zdrowa” ulega zaczerwienieniu i uciepleniu, podczas gdy strona po której doszło do uszkodzenia unerwienia autonomicznego ma dotychczasową temperaturę. Wyjaśniono, że opisywana pacjentka doznała ograniczonego udaru bocznej części rdzenia kręgowego z objawami zespołu Hornera po stronie prawej oraz z prawostronnym deficytem unerwienia autonomicznego. Przerwanie ośrodkowej drogi współczulnej w ośrodku rzęskowo-rdzeniowym pnia współczulnego, w zwoju szyjnym górnym lub w obrębie włókien pozazwojowych w ich przebiegu do oka wywołuje powstanie zespołu Hornera po stronie uszkodzenia, co zaszło u opisywanej pacjentki. Chora ta miała naturalnie jasną karnację, dlatego objawy połowicznego zaczerwienienia twarzy były u niej szczególnie widoczne, powodując duży dyskomfort i zaprzestanie wychodzenia z domu podczas upalnego australijskiego lata. [W jej przypadku chirurgiczne uszkodzenie włókien autonomicznych po przeciwnej stronie mogłoby spowodować jednolitą błądź całej twarzy oraz symetryczne opadnięcie powieki drugiego oka.]

Pozostała opisana czwórka pacjentów różniła się od poprzedniej pacjentki, ponieważ nie demonstrowała objawów zespołu Hornera, co wskazywało na uszkodzenie włókien sympatycznych wychodzących z rdzenia kręgowego na poziomie drugiego i trzeciego przedniego korzenia piersiowego, podczas gdy włókna drogi współczulnej przebiegającej do oka opuszczają rdzeń na poziomie pierwszego korzenia piersiowego. W opisywanej grupie znalazły się 2 kobiety w wieku 39 oraz 73 lat oraz 2 mężczyźni w wieku 29 i 42 lat. We wszystkich przypadkach połowiczne zaczerwienienie twarzy było obserwowane po ekspozycji na gorąco, np. podczas pracy w ogrodzie w pełnym słońcu czy ćwiczeń fizycznych, jak gra w squasha. Ponieważ gra w squasha poprzedzała początek wystąpienia objawów u 3 z 4 opisywanych pacjentów, Autor i jego Współpracownicy wysunuli przypuszczenie, że mogło u nich dojść do okluzji tętnicy korzeniowej przedniej na poziomie trzeciego segmentu piersiowego, spowodowanej skręceniem rdzenia piersiowego podczas intensywniej gry. Aby wyjaśnić te nieprawidłowości, Autor badał latencję czasu przewodzenia impulsu do trzeciego mięśnia międzyżebrowego podczas stymulacji kory ruchowej oraz rdzenia piersiowego, lecz była ona wydłużona tylko u jednego pacjenta.

Dalsze badania pacjentów z zespołem Arlekina (Drummond, Lance 1993) wykazały nadwrażliwość jednej lub obu źrenic na efekt zwężający roztworu pilokarpiny (0,0625%), jak również nadmierne rozszerzenie źrenicy w odpowiedzi na krople zawierające 1% fenylefrynę. Wskazuje to na przypuszczenie, że u pacjentów tych może

współistnieć częściowe uszkodzenie prowadzących do oka włókien przywspółczulnych, jak i subkliniczny deficyt współczulny (obecny u 3 z 4 badanych pacjentów), i sugeruje diagnozę ostrej autonomicznej neuropatii w tych przypadkach. Objawy takie nasuwają porównanie z zespołem Holmesa - Adiego i zespołem Rossa oraz przetrwałym uszkodzeniem układu autonomicznego, sporadycznie występującym u pacjentów z zespołem Guillain- Barre.

Badanie metodą rezonansu magnetycznego u opisywanych przez Autora i Współpracowników pacjentów nie wykazało nieprawidłowości w obrębie górnej części rdzenia kręgowego, ale zespół ten został również stwierdzony u chorych z obecnością neurinoma w śródpiersiu górnym na poziomie trzeciego kręgu piersiowego, występował przejściowo po usunięciu torbielowatej masy w obrębie szyi u 2- letniego dziecka oraz po katetyzacji żyły szyjnej wewnętrznej u dorosłych. Istnieje również doniesienie, że zespół ten może być rezultatem przerwania ciągłości pozazwojowych włókien autonomicznych wtórnego do złośliwego procesu inwazyjnego. Opisano także przypadek współistnienia zespołu Arlekina oraz wrodzonego zespołu Hornera u 4-miesięcznego oraz 7-letniego chłopca .

Reasumując, zespół Arlekina jest wynikiem uszkodzenia wazomotorycznego i sudomotorycznego unerwienia współczulnego zaopatrującego połowę twarzy po stronie uszkodzenia, z nadmierną reakcją, prawdopodobnie kompensacyjną, odpowiednich włókien nieuszkodzonej strony przeciwnej. O ile nie współistnieje zespół Hornera, uszkodzenie prawdopodobnie ma miejsce w obrębie przedzwojowych lub zazwojowych włókien sympatycznych na poziomie 2 i 3 segmentu piersiowego rdzenia kręgowego. W przypadku nagłego początku oraz po wykluczeniu uszkodzenia strukturalnego za powstanie objawów zespołu może odpowiadać neuropatia autonomiczna z łagodną prognozą.

Opracowała: Edyta Gronowicz

Bulbar dysfunction: An early presentation of congenital myasthenic syndrome in three infants

Zaburzenia opuszkowe jako wczesna manifestacja wrodzonego zespołu miastenicznego u trójki dzieci

Arif Khan, Nahin Hussain, Jayaprakash A Gosalakkal

Journal of Pediatric Neuroscience 2011; 6 : 124-126

Wrodzony zespół miasteniczny (WZM) jest dziedzicznym zaburzeniem transmisji nerwowo-mięśniowej, spowodowanym defektem presynaptycznym, synaptycznym

lub postsynaptycznym. Charakteryzuje się on męczliwością oraz osłabieniem mięśni ocznych, opuszkowych oraz kończyn, która występuje od wczesnych lat życia. Natężenie i progresja dolegliwości są zróżnicowane, obejmują przypadki o minimalnych objawach oraz z ciężkim postępującym osłabieniem, prowadzącym do unieruchomienia. W niektórych zespołach zdarzają się także gwałtowne nasilenia objawów, prowadzące do niewydolności oddechowej, prowokowane przez infekcje gorączkowe. Zdarza się, że są one błędnie rozpoznawane lub rozpoznawane z opóźnieniem. Jest to związane z niespecyficznością objawów, które dodatkowo mogą zmieniać się w czasie. W badaniu EMG stwierdza się spadek odpowiedzi podczas powtarzanej stymulacji nerwu lub wydłużenie Rittera i blokowanie w SFEMG. Zaburzenia opuszkowe jako pierwsza manifestacja WZM nie są często opisywane w literaturze. Autorzy przedstawili trójkę dzieci z zaburzeniami opuszkowymi, u których rozpoznano defekt związany z białkiem synaptycznym (RAPSN) oraz mutację podjednostki epsilon receptora nikotynowego w błonie postsynaptycznej.

PRZYPADK 1

Dziewczynka rasy kaukaskiej, urodzona o czasie, ze zdrowych, niespokrewnionych rodziców, z ciąży prawidłowej. Pierwsze objawy wystąpiły w ósmym tygodniu życia pod postacią stridoru krtaniowego, nawracających bezdechów i małego przyrostu masy ciała. Z powodu bezdechów wymagała wspomaganego oddychania po kolejnych pięciu tygodniach. Po rozintubowaniu stwierdzono uogólnione obniżone napięcie mięśniowe oraz osłabiony odruch ssania. Ponadto stwierdzono zaburzenia opuszkowe i przetrwały stridor. U dziecka nie występowała artrogrypoza, objawy dymorficzne ani opadnięcie powiek.

Przeprowadzono szeroką diagnostykę neurometaboliczną, neuroobrazowanie, laryngo- , tracheo- i bronchoskopię oraz biopsję mięśnia. W badaniach tych nie stwierdzono nieprawidłowości. Nie wykryto przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino oraz przeciwko mięśniowej specyficznej kinazie (MuSK). Badanie elektrofizjologiczne z powtarzaną stymulacją nerwu nie wykazało spadku odpowiedzi. Próba leczenia z zastosowaniem neostygminy spowodowała kliniczną poprawę w postaci lepszej czujności (*alertness?*), odpowiedzi wzrokowej i mocniejszej wokalizacji. W badaniach molekularnych wykazano delecję w obrębie chromosomu 7, potwierdzając mutację N88K genu RAPSN.

Obecnie dziewczynka ma pięć lat. Bezdechy oraz infekcje układu oddechowego występują ze zmiennym nasileniem w czasie. Ma założoną tracheostomię z zastosowaniem nocnego wspomaganego oddechu. Rozwój ruchowy jest opóźniony przy względnie dobrym rozwoju społecznym. Stan kliniczny jest stabilny. W leczeniu otrzymuje neostygminę oraz 3,4 – diaminopirydynę.

PRZYPADK 2

Przypadek drugi to chłopiec rasy kaukaskiej, urodzony o czasie, ze zdrowych, niespokrewnionych rodziców. Poród przebiegał prawidłowo. Pierwsze objawy wystąpiły

w wieku 6 miesięcy w postaci zaburzeń połykania, krztuszenia się oraz osłabienia wydzielania w drogach oddechowych. Wystąpiły zaburzenia żucia. Chłopiec miał problemy ze ssaniem i przelykaniem większych porcji pokarmu. Miewał częste infekcje dróg oddechowych i był mniej aktywny w porównaniu do innych dzieci. Rozwój przebiegał z opóźnieniem. Z opóźnieniem osiągał rozwojowe „kamienie milowe”. Wywiad rodzinny był nieobciążony. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obustronną ptozę i oftalmoplegię, obniżone napięcie mięśniowe w zakresie czterech kończyn przy prawidłowych odruchach głębokich. Nie występowały objawy dymorficzne.

Pasaż baru oraz laryngo-bronchoskopia wypadły prawidłowo, podobnie jak MRI głowy. W badaniu fluoroskopowym wykazano brak ruchów podniebiennych oraz zaburzenia wydzielania. Wyniki badania przeciwciał przeciw receptorom acetylocholinesterazy, anty MuSK oraz EMG z powtarzaną stymulacją były prawidłowe. Próba leczenia neostygmą spowodowała poprawę w zakresie aktywności, silniejszej wokalizacji, ssania i połykania. W badaniach molekularnych potwierdzono mutację homozygotyczną w zakresie podjednostki epsilon CHRNE receptora acetylocholinoliny (c.554_560 del), z niedoborem AChR.

Obecnie chłopczyk ma dwa lata, jest leczony neostygmą w połączeniu z efedryną. Rozwija się prawidłowo.

PRZYPADK 3

Jest to młodsza siostra chłopca, przedstawianego jako przypadek 2. Rodzice nie byli zainteresowani diagnostyką prenatalną. Dziewczynka urodziła się drogą cięcia cesarskiego w dobrym stanie. Od pierwszego dnia życia występowały trudności z karmieniem, związane z zaburzeniami ssania, dławieniem się i kaszlem. U dziewczynki pojawiło się opadnięcie powieki początkowo prawego oka, w krótkim czasie obustronne. W badaniach molekularnych potwierdzono mutację homozygotyczną w zakresie podjednostki epsilon CHRNE receptora acetylocholinoliny (c.554_560 del), z niedoborem AChR.

Rodzice nie byli skłonni do wczesnego rozpoczęcia leczenia za pomocą neostygminy. Po pięciu miesiącach stan dziewczynki uległ pogorszeniu. Wystąpiły zaburzenia wydzielania oraz dławienie się, wymagające założenia sondy nosowo-żołądkowej. Rozpoczęto leczenie neostygmą, uzyskując poprawę stanu dziecka.

DYSKUSJA

WZM są klasyfikowane w zależności od lokalizacji defektu jako presynaptyczne, synaptyczne związane z laminą oraz postsynaptyczne. Te ostatnie wydają się występować najczęściej. Dotychczas zidentyfikowano 11 genów odpowiedzialnych za wystąpienie WZM. Trwają prace nad identyfikacją dalszych mutacji. Mutacja w genie rapsyny (RAPSN) jest

najczęściej stwierdzana u osób o pochodzeniu indoeuropejskim. Opisano dwa odmienne fenotypy, obydwa o początku zarówno wczesnym, jak i późnym. U dzieci obserwuje się zazwyczaj epizody uogólnione osłabienia mięśni, hipotonii, zaburzeń oddychania. Stopień nasilenia objawów bywa jednakże zróżnicowany. Często stwierdza się współwystępowanie artrogrypozy, nieprawidłowości żuchwy i podniebienia. Pacjenci zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie inhibitorami acetylocholinoesterazy.

Kinali i wsp. opisali fenotyp 46 dzieci z WZM (5). W grupie tej było sześcioro dzieci ze stridorem, z których u czworga stwierdzono mutację białka przyjmujące 7 (DOK7), u jednego – mutację acetylotransferazy cholinowej (CHAT). Stridor, który był wczesnym objawem u naszych pacjentów, nie był opisywany u dzieci z mutacją RAPSN.

Najczęstsza postać WZM jest związana z niedoborem receptora acetylocholinoesterazy, który wynika z mutacji genu dla podjednostki epsilon (CHRNE). Opisano ponad 80 mutacji. Opisywany przypadek 2 i jego siostra byli homozygotami pod względem mutacji c.554_560 del. Ta mutacja, chociaż rzadka w porównaniu z mutacją CHRNE 1267delG, została opisana u 31-letniej kobiety, u której występowało osłabienie odruchu ssania i ptoza w okresie noworodkowym oraz zaburzenia opuszkowe w 4 miesiącu życia (6). Zaburzenia opuszkowe są rzadką manifestacją WZM, opisywaną w literaturze.

Leczenie WZM jest wyłącznie objawowe i obejmuje zarówno farmakoterapię, jak i leczenie wspomagające. Powinno być ono prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły pediatrów, neurologów dziecięcych, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, logopedów i dietetyków. Dzieci z nasilonymi zaburzeniami opuszkowymi mogą dodatkowo wymagać opieki gastroenterologa dziecięcego i karmienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię. W przypadku zaburzeń oddechowych bywa konieczne prowadzenie nieinwazyjnego wspomagania oddechu, stosowanego w nocy lub przez całą dobę.

Diagnostyka molekularna jest pomocna w określeniu rodzaju wrodzonego zespołu miastenicznego. Pomaga także w określeniu rokowania jak też w poradnictwie rodzinnym. WZM jest bowiem istotnym zaburzeniem transmisji nerwowo-mięśniowej.

Na podstawie przedstawionych przypadków, autorzy zwracają uwagę na konieczność brania pod uwagę WZM jako możliwej przyczyny zaburzeń połykania u małych dzieci. Dzięki badaniom molekularnym możliwe jest wczesne określenie rodzaju zaburzenia oraz włączenie odpowiedniego leczenia, pozwalającego na poprawę stanu pacjentów, zmniejszenie powikłań oraz śmiertelności w tej grupie chorych.

Opracowała: Marta Dubik-Jezierzańska

Later Onset Phenotypes of Krabbe Disease: Results of the World-Wide Registry

Fenotypy choroby Krabbe'go o późnym początku: wyniki rejestru światowego

Duffner, Patricia K.; Barczykowski, Amy; Kay, Denise M.; Jalal, Kabir; Yan, Li; Abdelhalim, Ahmed et. al.

Pediatric Neurology 2012; 46: 298–306

Większość noworodków z pozytywnym wynikiem badania skryningowego w kierunku choroby Krabbe'go nie wykazuje typowego fenotypu wczesniomowlęcego i z wyjątkiem niskiej aktywności galaktocerebrozydazy oraz obecności dwóch mutacji prezentuje kliniczną normę. Przewiduje się, że większość z nich to fenotypy o późnym początku. Jednym z celów Światowego Rejestru Choroby Krabbe'go było poszerzenie naszego zrozumienia historii naturalnej tego rzadkiego wariantu. Do czerwca 2011 roku zarejestrowano 122 pacjentów: 62% prezentowało postać z wczesniomowlęcym początkiem (poprzednio opisywanym), 10% manifestowało początek pomiędzy 7 a 12 miesiącem (postać niemowlęca), 22% manifestowało początek od 13 miesiąca do 10 roku życia (o późnym początku) i 5% manifestowało początek w wieku młodzieńczym i dorosłym. Dane na temat przebiegu choroby, aktywności galaktocerebrozydazy, mutacji DNA i wyników badań neurodiagnostycznych uzyskano z kwestionariuszy i ewidencji medycznych. Do objawów początkowych (późniomowlęcych) należy brak podstawowych osiągnięć rozwojowych („kamieni milowych”) i trudności w karmieniu, podczas gdy postać o późnym początku, młodzieńcza i dorosłych charakteryzuje się zaburzeniami chodu. Podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz nieprawidłowe wyniki badania rezonansu magnetycznego były obecne u większości zdiagnozowanych pacjentów, ale nie we wszystkich przypadkach. Różnorodność fenotypowa pojawiła się u czterech rodzeństw. Przeżycie 5- i 10- letnie dla wszystkich fenotypów o późnym początku było przynajmniej 50%. Fenotypy choroby Krabbe'go o późnym początku różnią się od tych z wczesniomowlęcą postacią, ale nie zidentyfikowano specyficznych predyktorów fenotypowych.

Opracowała: Agata Ożarowska

Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy.

Wpływ hipotermii terapeutycznej na zmiany dyfuzji w rezonansie magnetycznym w encefalopatii noworodków

N. Bednarek, MD, A. Mathur, MD, T. Inder, et al.

Neurology 2012; 78: 1420–1427

Cel: Celem badania było ustalenie wpływu hipotermii terapeutycznej na rozmiar i czas występowania zmian w średniej dyfuzyjności w następstwie encefalopatii niedotlenieniowo–niedokrwiennej (ENN) u noworodków.

Metody: Skany rezonansu magnetycznego u niemowląt poddanych HT z powodu ENN od 2007 r. do 2010 r. zostały poddane ocenie po upływie tego okresu. Dane zostały porównane z danymi dotyczącymi identycznej grupy kontrolnej noworodków z ENN z okresu przed wprowadzeniem HT. Określano uszkodzenia anatomiczne wykazane w czasie T1 i T2 po piątym dniu życia dziecka. Ze względu na fakt, że wartości średniej dyfuzyjności różnią się w poszczególnych obszarach, wskaźniki średniej dyfuzyjności dla uszkodzonych i zdrowych tkanek zostały obliczone dla poszczególnych obszarów uszkodzeń. Prawidłowe wartości uzyskano z odpowiadających sobie obszarów mózgu u 12 niemowląt poddanych HT, u których nie wykryto uszkodzeń podczas analizy rezonansu magnetycznego.

Wyniki: U 23 z 59 niemowląt, które poddano HT i rezonansowi magnetycznemu, stwierdzono uszkodzenia mózgu w późniejszym badaniu rezonansem i zostały one objęte badaniem. Wskaźniki średniej dyfuzyjności były obniżone u wszystkich niemowląt z uszkodzeniami w ciągu pierwszych 7 dni życia. Normalizacja (pseudonormalizacja) średniej dyfuzyjności nastąpiła po dziesiątym dniu w porównaniu z 6–8 dniem w grupie kontrolnej. U niemowląt z najcięższymi uszkodzeniami stwierdzono największą redukcję średniej dyfuzyjności, jednak nie odnotowano różnicy w czasie potrzebnym do pseudonormalizacji.

Wnioski: HT opóźnia powstawanie nieprawidłowej dyfuzji widocznej w rezonansie magnetycznym u dzieci z ENN w okresie niemowlęcym.

Opracowała: Anna Dobrzycka-Ambrożewicz