

## Rozszerzony opis choroby

**Nazwa choroby:** Hipoplazja mostowo-mózdkowa

**Synonimy:** pontocerebellar hypoplasia 1-17 (PCH1-17), pontocerebellar atrophy; cerebellar atrophy and progressive microcephaly (CLAM) – synonim hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 3 (PCH3), olivopontocerebellar hypoplasia – synonim hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 4 (PCH4).

**OMIM wiodący:** 607596

**ORPHA kod:** 98523

**ICD-10:** Q04.3

### Definicja choroby

Hipoplazja mostowo-mózdkowa to nazwa grupy rzadkich, ciężkich zaburzeń rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, w których obserwowana jest albo hipoplazja (niedorozwój) i/lub atrofia (zanik) mózdku, dotyczący głównie jego półkul ze względnym oszczędzeniem robaka. Nieprawidłowościom tym towarzyszy zmniejszenie objętości głównie brzusznej części mostu. Wady OUN mogą być stwierdzane również w obszarze nadnamiotowym. Wyróżnianych jest 17 typów choroby o zróżnicowanym obrazie klinicznym. U większości pacjentów występują zaburzenia motoryczne, znaczne opóźnienie lub brak rozwoju psychoruchowego i postępujące małogłowie. Najczęściej występującą i najlepiej opisaną jest hipoplazja mostowo-mózdkowa typu 2A.

### Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Zidentyfikowanych zostało kilkanaście genów powiązanych z różnymi typami choroby. Większość zidentyfikowanych mutacji obejmowała geny kodujące białka zaangażowane w proces splicingu tRNA, łączenia tRNA z aminokwasami lub degradacji rRNA. Niejasne jest dlaczego mózdek jest najbardziej dotkniętą strukturą. Inne powiązane geny zaangażowane są m.in. w prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów.

Obraz kliniczny jest zależy od rodzaju mutacji – np. homozygoty wariantu p.A307S TSEN54 chorują na typ 2A choroby, a heterozygoty złożone z mutacją zmiany sensu jednej kopii genu i mutacją utraty funkcji drugiej kopii chorują na typ 4/5.

Wszystkie typy choroby są dziedziczone autosomalnie recesywnie.

### Epidemiologia

Choroba występuje bardzo rzadko. Zapadalność na najczęstszy typ PCH2A szacowana jest na mniej niż 1:200 000.

### Opis kliniczny

Objawy zależą od typu choroby. W najlepiej scharakteryzowanym typie 2A, spowodowanym mutacją p.A307S TSEN54, choroba ujawnia się uogólnionymi kloniami oraz dyskoordynacją ssania

i połykania. Występuje spastyczność, płasawica/dystonia, postępujące małowłowie (spowodowane atrofią w obszarze nadnamiotowym), brak rozwoju ruchu dowolnego (chwytywanie przedmiotów) oraz rozwoju poznawczego, padaczka, bezdechy i zaburzenia regulacji temperatury ciała. U homozygot w obrazach rezonansu magnetycznego widoczna jest hipoplazja półkul mózdzku z zaoszczędzeniem struktur robaka (dragonfly configuration).

Typ 1 choroby charakteryzuje dodatkowo degeneracja motoneuronów opuszki i rdzenia kręgowego identyczna jak w rdzeniowym zaniku mięśni. Objawy dodatkowe dla tego typu obejmują uogólnioną hipotonię, wrodzone przykurcze i niewydolność oddechową. Początkowo opisywano bardzo ciężki przebieg ze zgonem w okresie niemowlęcym, późniejsze opisy obejmują przypadki z oszczędzeniem mostu i przeżyciem sięgającym okresu dojrzewania (podtyp PCH1B). Zarówno w PCH1 jak i PCH2 wyróżniane są podtypy zależnie od zmutowanego genu, modyfikując obraz choroby. Na przykład mutacje EXOSC3 występujące w PCH1B wiążą się z przeżyciem dłuższym o kilka miesięcy, zmienną obecnością hipoplazji mózdzku i oszczędzeniem mostu. Przykładowe objawy charakteryzujące inne typy: hipotonia, padaczka lekooporna i postępująca atrofia mózgu w obszarze nadnamiotowym, podwyższenie poziomu mleczanów w PMR (PCH6); nieprawidłowości w rozwoju narządów płciowych, wyraźne u pacjentów o kariotypie 46, XY (PCH7); niepostępujący charakter choroby (PCH8).

## Diagnostyka

Podejrzenie hipoplazji mostowo-mózdkowej może zostać wysunięte na podstawie objawów klinicznych (małowłowie, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia motoryczne) oraz wyników badania metodą rezonansu magnetycznego, pokazującego hipoplazję półkul mózdzku ze względnym oszczędzeniem robaka.

Z racji rzadkości występowania, szczególnie typów 3-17 zaniku mostowo-mózdkowego oraz szerokiego spektrum objawów opisywanych w różnych typach choroby, zalecaną metodą potwierdzenia diagnozy jest sekwencjonowanie nowej generacji – panel genów dla hipoplazji mostowo-mózdkowej lub sekwencjonowanie eksomowe/genomowe. Sekwencjonowanie eksomowe/genomowe umożliwi stwierdzenie obecności nieopisanych wcześniej wariantów powodujących chorobę.

## Leczenie

Postępowanie ma charakter objawowy. Informacje dotyczące opieki są oparte na opisie typu 2A choroby z racji jego względnego częstego występowania. Z uwagi na trudności w karmieniu od momentu narodzin wymagane może być wyłonienie gastrostomii odżywczej (PEG). Z powodu bezdechu występującego w czasie snu, mogącego skutkować zgonem, istnieje potrzeba monitorowania oddechu i saturacji. Istnieją opisy skutecznej kontroli napadów padaczkowych z użyciem fenobarbitalu i topiramatu w tym typie zespołu. U jednego pacjenta opisana została poprawa w zakresie ruchów dystonicznych po włączeniu leczenia lewodopą. Z powodu opisywanego ryzyka rabdomiolizy istnieje potrzeba monitorowania poziomu kinazy kreatynowej, szczególnie w trakcie infekcji (może być stale podwyższona).

Rodziny chorych powinny zostać objęte poradnictwem genetycznym celem stwierdzenia statusu nosicielstwa.

## Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

## Zalecenia szczególne

Monitorowanie oddechu w czasie snu z powodu epizodów bezdechów.

Monitorowanie objawów mięśniowych i poziomu kinazy kreatynowej z powodu ryzyka rabdomiolizy.

## Rokowanie

Rokowanie jest poważne i zależne od stwierdzonego typu zespołu. W wielu wypadkach zgon następował w okresie noworodkowym lub niemowlęcym.

## Organizacje pacjenckie

<https://www.facebook.com/groups/pontocerebellarhypoplasia/about/>

## Ważne strony internetowe

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=13540&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=pontocerebellar-hypoplasia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Non-syndromic-pontocerebellar-hypoplasia&title=Non-syndromic%20pontocerebellar%20hypoplasia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13540&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pontocerebellar-hypoplasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Non-syndromic-pontocerebellar-hypoplasia&title=Non-syndromic%20pontocerebellar%20hypoplasia&search=Disease_Search_Simple)  
<https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS607596>

## Ośrodki eksperckie

Ośrodki Chorób Rzadkich na terenie całego kraju

## Autorzy opisu

Student Jan Szumlicki oraz dr hab. n. med. Krzysztof Szczałuba. Zakład Genetyki Medycznej WUM oraz Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich w ramach Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 18.06.2023.

---

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniem aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie

z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.