

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 małowłowie. 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 małogłowie (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

Podejrzanie hipoplazji mostowo-mózdkowej może zostać wysunięte na podstawie objawów klinicznych (małogłowie, 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.