

Mózgowe porażenie dziecięce

Definicja i klasyfikacja

Mózgowe porażenie dziecięce (mpdz) jest heterogennym etiologicznie zaburzeniem neurorozwojowym z objawami utrzymującymi się przez całe życie. Podstawowym objawem definiującym mpdz jest zaburzenie ruchu i postawy będące następstwem niepostępującego uszkodzenia/dysfunkcji rozwijającego się i dojrzewającego ośrodkowego układu nerwowego (oun). Obraz kliniczny obserwowanego w czasie dziecka zmienia się z wiekiem, jednak samo uszkodzenie oun (dysfunkcja) pozostaje niezmienione. Czas powstania uszkodzenia wg aktualnych definicji obejmuje okres płodowy i niemowlęcy.

Lokalizacja i zakres uszkodzenia warunkują określony zespół neurologiczny jak również współwystępowanie innych objawów towarzyszących zaburzeniom ruchowym. Należą do nich przede wszystkim padaczka (ok. 45%), niepełnosprawność intelektualna (ok. 52%), zaburzenia widzenia (ok. 30%), słuchu (ok. 12%), zaburzenia mowy i języka (w zależności od uwzględniania rodzajów komunikacji 40-60%), zaburzenia somatosensoryczne oraz zaburzenia zachowania. Procentowy rozkład powyższych zaburzeń jest różny w poszczególnych postaciach mpdz. Biorąc jeszcze pod uwagę wtórne zmiany mięśniowo-szkieletowe uzyskuje się złożony obraz zarówno dziecka jak i osoby dorosłej z mpdz.

Rodzaj dysfunkcji ruchowej (zespół piramidowy, pozapiramidowy, mózdkowy), rozkład dysfunkcji (np. niedowład połowiczny, obustronny niedowład kurczowy, niedowład czterokończynowy) oraz stopień nasilenia dysfunkcji (np. w stopniu lekkim, umiarkowanym, czy znacznym) stanowią podstawowe składowe charakterystyki kliniczno-neurologicznej chorego z mpdz.

W klasyfikacjach tych wyróżniane są:

- postaci spastyczne (piramidowe) – uszkodzenie dróg korowo-rdzeniowych, porażenie czterokończynowe, obustronne porażenie kurczowe z przewagą dysfunkcji w kończynach dolnych, porażenie połowiczne,
- postaci dyskinetyczne (pozapiramidowe) – jądra podstawy,
- postaci ataktyczne – mózdzek,
- postaci mieszane.

Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) zaproponowała uproszczoną klasyfikację deficytów ruchowych u dzieci z mpdz wyróżniając postać spastyczną jedno- lub obustronną, ataktyczną, dyskinetyczną oraz niedającą się sklasyfikować.

Jednak wszystkie powyższe opisy dysfunkcji ruchowych nie oddają w pełni unikalnego obrazu klinicznego stwierdzanego u konkretnego dziecka. Aby móc przewidzieć rokowanie, porównać stan kliniczny na przestrzeni czasu, oraz zdefiniować grupy pacjentów z podobnymi problemami terapeutycznymi rozpoczęto już jakiś czas temu prace nad klasyfikacjami funkcjonalnymi dotyczącymi zarówno możliwości ruchowych jak i zaburzeń współistniejących (motoryka mała, komunikacja, zdolności do jedzenia / picia) w kontekście aktywności i uczestnictwa w życiu społecznym osób z mpdz. Klasyfikacje te podkreślają potrzebę opisu potencjału dzieci, a nie ich niepełnosprawności, koncentrując się na tym, jak zazwyczaj zachowują się one w rzeczywistych sytuacjach. Do jednej z bardziej popularnych skal należy Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Została ona opracowana w celu sklasyfikowania możliwości ruchowych u dzieci ze zdiagnozowanym porażeniem mózgowym. Wyróżnionych jest pięć poziomów - od poziomu I, obejmującego dzieci z minimalną dysfunkcją do poziomu V, który obejmuje dzieci całkowicie zależne i potrzebujące pomocy w poruszaniu się.

Górna granica wiekowa, po przekroczeniu której uszkodzenie OUN nie jest uwzględniane jako przyczyna mpdz, waha się od końca okresu niemowlęcego do 2 lat. Jest to niewątpliwie okres najbardziej dynamicznego rozwoju układu nerwowego jak również okres krytyczny lub okres wrażliwości dla nabywanych funkcji. Uszkodzenie do którego dochodzi na tym etapie pozostawia inne następstwa niż zaistniałe w dojrzałym układzie nerwowym. To również wpływa na zastosowanie określonych metod w wielospecjalistycznej terapii.

Rozpoznanie mpdz po urazie w wieku kilku miesięcy z następowym zespołem neurologicznym może jednak przesłonić m.in. problem przemocy domowej. Jeśli po kolejnym urazie dziecko trafi na SOR z diagnozą „mpdz” to jest mniejsze prawdopodobieństwo wzmożonej czujności personelu niż jeśliby trafiło z rozpoznaniem określonego pourazowego zespołu neurologicznego.

W prowadzonych na świecie rejestrach mpdz obserwuje się spadek częstość występowania mpdz w grupie dzieci urodzonych o czasie. Wraz z przeżyciem bardzo skrajnych wcześniaków (24-27 tydzień ciąży) rośnie częstość mpdz w grupie wcześniaków. Nadal jednak częstość występowania mpdz wynosi około 2 na 1000 noworodków żywo urodzonych choć należy podkreślić, że wraz z poprawą opieki okołoporodowej ma tendencję spadkową.

Jeszcze do niedawna wiedza dotycząca uszkodzeń układu nerwowego u dzieci z mpdz opierała się na badaniach patomorfologicznych. Od kilku dekad zastosowanie nowoczesnych technik obrazowania mózgu, w tym przede wszystkim rezonansu magnetycznego, rzuciło nowe światło na naturę uszkodzeń układu nerwowego leżących u podstaw mpdz. Postęp w szerokopojętych naukach zajmujących się układem nerwowym, w tym neurobiologii rozwoju układu nerwowego, poszerzył zrozumienie mechanizmów prowadzących do uszkodzenia jak i mechanizmów związanych z rezyliencją układu nerwowego.

Etiologia

W mpdz u podłoża dysfunkcji znajduje się niepostępujące uszkodzenie / zaburzenie ośrodkowego układu nerwowego. Może ono mieć miejsce w okresie prenatalnym, okołoporodowym lub poporodowym.

W większości przypadków przyczynę mpdz można ustalić analizując wywiad okresu płodowego, np. infekcja endometrium, wcześniactwo, ciąża mnoga czy koagulopatie. U części dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi stwierdzane są nieprawidłowości chromosomowe lub inne przyczyny genetycznie uwarunkowane (w tym jednogenowe oraz epigenetyczne).

Uszkodzenie może być następstwem pierwotnie zaburzonego programu kształtowania mózgu i mózdzku (związane z genami odpowiedzialnymi za rozwój OUN). W grupie tej znajdują się przede wszystkim wady OUN. U podłoża wystąpienia wady mózgu mogą znajdować się zaburzenia proliferacji komórek, migracji, różnicowania, apoptozy lub synaptogenezy.

Wady mózgu najczęściej stwierdzane są u dzieci z postacią ataktyczną mpdz (ok. 42%). Zdecydowanie rzadziej obecne są w postaciach z obustronnym (ok. 8,5%) i jednostronnym (ok. 7%) zespołem spastycznym. Najniższa częstość dotyczy dzieci z postacią dyskinetyczną mpdz (ok. 2%). Do najpowszechniej stwierdzanych wad należą pierwotne małogłowie (26%) i wrodzone wodogłowie (17%).

Mpdz może być następstwem uszkodzenia nakładającego się na prawidłowy rozwój mózgu i mózdzku (niedotlenienia-niedokrwienia, krwawienia, zakażenia, urazu mechanicznego). Wśród przyczyny predysponujących do wystąpienia mpdz związanego z powyższym mechanizmem znajdują się m in.:

- czynniki wewnątrzmaciczne - hipotrofia, zaburzenia naczyniowe łożyska, zakażenie / zapalenie wewnątrzmaciczne i wrodzone anomalie;
- czynniki okołoporodowe – odklejenie łożyska, niedotlenienie okołoporodowe;
- zdarzenia w okresie noworodkowym – krwawienie do- i okołokomorowe, leukomalacja okołokomorowa, posocznica i udar noworodka.

W uszkodzeniach wtórnych do niedotlenienia-niedokrwienia mózgu obraz patomorfologiczny jest zależny nie tylko od mechanizmu uszkodzenia ale również od czasu w którym zadziałał uszkodzający czynnik. Rozmieszczenie zmian odzwierciedla rozwój naczyń płodowych, zwiększoną podatność na uszkodzenia aktywnie rozwijających się obszarów i komórek oraz pogranicza unaczynienia w zakresie podstawowych tętnic mózgowych.

Do grupy uszkodzeń wtórnych do niedotlenienia-niedokrwienia mózgu należy leukomalacja okołokomorowa występująca głównie u wcześniaków, uszkodzenie przystrzałkowe występująca u dzieci donoszonych, ogniskowe/wielogniskowe uszkodzenie mózgu będące zawałem terytorialnym najczęściej w obszarze tętnicy środkowej mózgu, selektywna martwica neuronów oraz uszkodzenie zwojów podstawy i wzgórz.

Z uszkodzeń krwotocznych mogących prowadzić do wystąpienia mpdz należy wymienić u wcześniaków krwawienie do- i okołokomorowe, w szczególności III i IV stopnia oraz krwawienie podpajęczynówkowe. U dzieci donoszonych częściej występuje krwawienie do przestrzeni podtwardówkowej.

Stwierdzenie powyższych zmian patomorfologicznych pozostawia nadal pytanie o czynniki ryzyka prowadzące do ich wystąpienia. Istnieją wyraźne dowody na to, że niska masa urodzeniowa, zwykle związana z przedwczesnym porodem, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CP.

Udowodniony jest również wpływ zakażenia wewnątrzmacicznego i zapalenia w powstawaniu leukomalacji okołokomorowej. Nadwaga lub otyłość matek może, podobnie jak sama ciąża, przyczyniać się do przewlekłej reakcji zapalnej u matki poprzez cytokiny, takie jak CRP, IL-6 i / lub leptyna. To ogólnoustrojowe zapalenie matki może wtórnie prowadzić do zapalenia płodu z uszkodzeniem mózgu dziecka.

Wrodzone zakażenia zarówno wirusowe jak i bakteryjne (np. wirus cytomegalii, wirus Zika, wirus ospy wietrznej, kiła) oraz toksoplazmoza są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mpdz.

Badania genetyczne w mpdz początkowo koncentrowały się na poszukiwaniach polimorfizmów w genach odgrywających rolę w procesach zapalnych i zakrzepowych, które potencjalnie mogłyby zwiększać podatność na uszkodzenia mózgu. Jednak metaanaliza badań oceniających polimorfizmy w tych genach, między innymi apolipoproteiny E (ApoE), reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, czynnika krzepnięcia II, V, i VII, interleukiny-6, śródbłonkowej syntazy tlenku azotu, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, czynnik martwicy nowotworu TNF-alfa - nie zidentyfikowała żadnych wariantów, które byłyby silnie związane z występowaniem mpdz. W ostatnim okresie pojawiły się prace z wykorzystaniem ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w postaci paneli wielogenowych NGS, sekwencjonowania całokosmowego (WES) lub sekwencjonowania całokosmowego osoby chorej i zdrowych rodziców (tzw. trio WES) oraz sekwencjonowania całogenomowego (WGS). Zwłaszcza technika WES i trio WES umożliwia identyfikację mutacji punktowych de novo w genach związanych z bezpośrednio funkcją układu nerwowego, w tym kanałów jonowych (KCNC3, ITPR1), cytoskieletu (KANK1, ADD3, TUBA1A), transportu wewnątrzkomórkowego (AP4M1) jako kluczowych w etiologii genetycznych przyczyn mpdz. Kolejne badania przynoszą informacje o nowych genach, w których mutacje de novo są stwierdzane u osób z rozpoznanym mpdz. Wraz z tymi badaniami wyłoniły się nowe problemy i niejasności. Niektóre z tych genów są już znane jako przyczyna zespołów postępujących z grupy dziedzicznej spastycznej paraplegii (AP4M1) i ataksji (KCNC3 jest związany z autosomalną dominującą ataksją rdzeniowo-mózdkową typu 13). Potwierdza to konieczność niezwykle dokładnej analizy fenotypu. Brak starannej dokumentacji neurorozwojowej, w tym nagrań video, zmiana prowadzącego lekarza, brak ustrukturyzowanej dokumentacji z

zastosowaniem skali oceniających stan funkcjonalny chorego prowadzą nieraz do poważnych przeoczeń i nadrozpoznanawania mpdz u dzieci z zespołami wolno postępującymi. Klasycznym przykładem są opisywane częste błędy we wrodzonych zaburzeniach syntezy dopaminy (szlak metaboliczny amin biogennych). W analizie genetycznych przyczyn mpdz należy również uwzględnić rzadko występujące mutacje, odziedziczone od jednego z rodziców i obejmujące kluczowe dla rozwoju OUN geny.

Potwierdzenie roli rzadkich mutacji jako czynników przyczyniających się do powstania fenotypu spełniającego kryteria mpdz wymagają dalszych skrupulatnych badań zarówno od strony zespołu klinicystów, jak i genetyków i neurobiologów. Wykorzystanie metod transkryptomiki, proteomiki, metabolomiki i linii komórkowych pochodzących od pacjenta będą przydatne do wykazania, że dany wariant genetyczny zaburza prawidłowe tworzenie i dojrzewanie układu nerwowego skutkując fenotypem mpdz. Pozostaje pytanie o ewolucję defektu w kolejnych latach życia. Jak na razie znajomość wpływu powyższych mutacji na przestrzeni życia jest niewielka, tak więc nie można wykluczyć powolnej lub późniejszej progresji dysfunkcji/uszkodzenia OUN.

Rozpoznanie

Mpdz jest diagnozą kliniczną. Postawienie rozpoznania mpdz jest wieloetapowe i wymaga obserwacji dziecka w czasie. Podstawową rolę odgrywa wywiad rodzinny, płodowy, okołoporodowy oraz szczegółowa ustrukturyzowana analiza dotycząca wszystkich sfer rozwoju dziecka z oceną funkcjonalną wg wybranych skali. Bardzo istotne w dobie powszechnej możliwości nagrywania filmów jest utworzenie dokumentacji filmowej, gdzie w odstępach czasowych dziecko powtarza określone próby dotyczące zarówno motoryki dużej jak i małej, komunikacji i jedzenia. Tak prowadzona analiza w dużym stopniu zapobiegnie błędom diagnostycznym do których przede wszystkim należy niezauważenie progresji uszkodzenia/zespołu. Ustrukturyzowanym badaniem neurologicznym ocenia się zespół neurologiczny i jego ewentualną dynamikę. Aby potwierdzić stały charakter zaburzeń ruchu i postawy i wykluczyć uszkodzenia o charakterze postępującym rozpoznanie mpdz jest zazwyczaj stawiane w wyniku obserwacji dziecka w czasie.

W celu ustalenia czynnika etiologicznego powinna być przede wszystkim wykonana diagnostyka neuroobrazowa (rezonans magnetyczny mózgu), w szczególności, jeśli brak jednoznacznej przyczyny w badaniach neuroobrazowych ultrasonografii przezciemiączkowej.

Wprowadzenie nowych metod w diagnostyce genetycznej (porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy – aCGH, a w szczególności sekwencjonowanie nowej generacji - NGS) oraz nowoczesnych analiz biochemicznych w diagnostyce wrodzonych zaburzeń metabolizmu ukazały złożoność etiologiczną dzieci włączanych do grupy mpdz. Coraz częściej diagnozy chorób/zespołów, o których wiadomo, że są postępujące, nawet zanim postęp choroby staje się widoczny, prowadzą do wykluczenia dziecka z kategorii mpdz.

Należy tu podkreślić dodatkową trudność. Część wrodzonych chorób metabolicznych jak również zaburzeń rozwoju uwarunkowanych monogenowo może na wczesnym etapie przybrać formę zaburzeń neurorozwojowych do złudzenia podobnych do mpdz. W niektórych z powyższych chorób podjęcie szybkiej i właściwej terapii dietetycznej lub farmakologicznej może nawet warunkować prawidłowy rozwój dziecka. W grupie tej znajdują się między innymi wrodzone zaburzenia metabolizmu amin biogennych i pteryn, zaburzenia transportera glukozy typu 1, a także niektóre kwasice organiczne. Powyższe trudności pokazują jak istotne jest ustalenie etiologii zaburzeń ruchu i postawy u ocenianego dziecka.

Postępowanie terapeutyczne

Mózgowe porażenie dziecięce jest schorzeniem, które prowadzi do zaburzenia postawy oraz wzorców ruchowych pacjenta. W zależności od postaci mpdz konieczne jest stosowanie zróżnicowanych metod terapii. Inne jest postępowanie w postaciach spastycznych, a jeszcze inne w ataksji lub uszkodzeniu układu pozapiramidowego z dominującymi ruchami mimowolnymi.

W większości przypadków mpdz podstawowy problem stanowi spastyczność. Wśród metod postępowania w tych przypadkach należy wymienić rehabilitację, leczenie farmakologiczne, odpowiednie zaopatrzenie ortopedyczne (np. ortezy) oraz zabiegi chirurgiczne.

W przypadkach z dominującymi ruchami mimowolnymi istotne jest ograniczenie ich wpływu na ruch dowolny.

Dzieci z mpdz mają również liczne współistniejące objawy uszkodzenie OUN takie jak zaburzenia wzroku, słuchu, mowy, niepełnosprawność intelektualna, padaczka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. W związku z powyższym pozostają one w opiece wielospecjalistycznej zarówno lekarskiej (m.in. neurolog, ortopeda, okulista, foniatra, gastroenterolog, psychiatra) jak i terapeutów (fizjoterapeuta, neurologopeda, psycholog, pedagodzy specjaliści).

dr hab. n. med. Krystyna Szymańska

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Zakład Neuropatologii Doświadczalnej i Klinicznej

Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Dziecięcy Szpital Kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich, Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

dr hab. n. med. Krzysztof Szczałuba

Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich, Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tabela 1. Mózgowe porażenie dziecięce - uproszczony schemat diagnostyczny

Szczegółowy wywiad rodzinny	Krewni pierwszego stopnia z którymkolwiek z poniższych objawów powinni wzbudzić podejrzenie przyczyny genetycznej: zaburzenia neurorozwojowe, mpdz, zaburzenia ruchowe, zaburzenia neurobehawioralne, niepełnosprawność intelektualna, padaczka, przykurcze stawów, sztywność, zakrzepica, epizody naczyniowe, wrodzone anomalie, nawracające poronienia, zgony niemowląt i stany neurozwyrodnieniowe u dorosłych.
Szczegółowy wywiad położniczy, płodowy, okołoporodowy oraz noworodkowy	Identyfikacja czynników ryzyka mpdz okresu płodowego (m.in. nadwaga lub otyłość matek, koagulopatie, infekcja lub dystrofia endometrium, zaburzenia naczyniowe łożyska, zakażenie/zapalenie wewnątrzmaciczne, ciąża mnoga, wcześniactwo, hipotrofia płodu) Czynniki okołoporodowe - odklejenie łożyska, niedotlenienie/ krwawienie okołoporodowe Zdarzenia w okresie noworodkowym - krwawienie do- i okołokomorowe, leukomalacja okołokomorowa, posocznica i udar noworodka
Ocena rozwoju ruchowego	Motoryka duża: kamienie milowe (obrót wokół osi ciała, samodzielne siadanie/ raczkowanie/ stawanie przy meblach/ chodzenie/ Motoryka mała: kamienie milowe (chwyt dowolny, chwyt pęsetowy)
Ocena rozwoju poznawczego	Badania przesiewowe pod kątem towarzyszących zaburzeń (upośledzenie wzroku lub słuchu, koncentracja uwagi, deficyty behawioralne, komunikacyjne i / lub poznawcze)
Ocena rozwoju fizycznego dziecka	Masa ciała, wzrost/długość, obwód głowy, cechy dysmorfii, wady

<p>Badanie neurologiczne (ustrukturyzowane, zależne od wieku pacjenta)</p>	<p>Ocena kontroli ruchowej dla danego wieku, postawy, napięcia mięśniowego, koordynacji, odruchów, rozwój odruchowy (odruby postawy, prostowania, równoważne). Zespół piramidowy, pozapiramidowy, mózdkowy, mieszany</p>
<p>Ocena w czasie</p>	<p>Istotne jest <u>różnicowanie statycznego lub progresywnego charakteru uszkodzenia / dysfunkcji mózgu</u>, co może przemawiać za chorobą genetycznie uwarunkowaną. Uszkodzenie mózgu w mpdz z definicji jest statyczne, natomiast objawy kliniczne ewoluują (deformacje spowodowane przez nieprawidłowy rozkład sił mięśni i przykurcze mają charakter postępujący), a obraz kliniczny zmienia się wraz z dojrzewaniem układu nerwowego.</p>
<p>Badania dodatkowe - neuroobrazowanie</p>	<p>USG przezciemiączkowe - wcześniaki, noworodki donoszone (krwawienie, leukomalacja okołokomorowa, ewolucja zmian poniedotlenieniowo -niedokrwiennych). Ostrożna interpretacja w odniesieniu do tylnego dołu czaszkowego struktur pnia i mózdku.</p> <p>Rezonans magnetyczny mózgu - badanie neuroobrazowe z wyboru oceniające struktury oun, uszkodzenia, czasu i zakres jego powstania oraz stopień mielinizacji dla danego wieku. Wskazany do oceny pnia i struktur tylnego dołu czaszki.</p> <p>Tomografia komputerowa - małe zastosowanie w odniesieniu do diagnostyki zaburzeń neurorozwojowych. Przydatna w zmianach urazowych oraz zakrzepicach zatok żylnych.</p> <p>Elektroencefalografia (EEG) - przydatna w ocenie ciężkiego niedotlenienia-niedokrwienia w okresie noworodkowym, badanie istotne w diagnostyce zaburzeń napadowych mogących występować w mpdz.</p>

Badania dodatkowe –
metaboliczne, genetyczne

Niektóre wrodzone wady metabolizmu oraz zespoły genetycznie uwarunkowane z objawami neurologicznymi mogą mieć obraz kliniczny przypominający mpdz (zespół Joubert, ataksja telangiektazja, zespół Aicardiego i Goutièresa, hiperekpleksja, choroba Pelizaeusa i Merzbachera, cytopatia mitochondrialna, dystonia reagująca na l-dopę, kwasica glutarowa typu 1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, zaburzenia glikozylacji).

Panel metaboliczny (w zależności od objawów) – kwas mlekowy, glukoza, amoniak, kwas moczowy, CK, profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS, tandem MS/MS, enzymy lizosomalne, izoformy transferyny, bardzodługocząsteczkowe kwasy tłuszczowe, puryny i pirymidyny w surowicy, płyn mózgowo-rdzeniowy (glukoza, metabolity amin biogennych i pteryn oraz GABA)

Testy genetyczne –, sekwencjonowanie całoeksomowe (WES, zwłaszcza trio WES), sekwencjonowanie całogenomowe (WGS), panele wielogenowe nowej generacji (NGS), CGH do mikromacierzy (aCGH), w uzasadnionych przypadkach: badania pojedynczych genów. W panelach należy zwrócić szczególną uwagę na ich typ oraz rodzaj i liczbę analizowanych genów. W przypadku heterogennych etiologicznie zaburzeń, jak mpdz lub niepełnosprawność intelektualna lub autyzm, istnieje przewaga techniki WES lub WGS nad panelami NGS, wynikająca z identyfikacji mutacji w nowych, dotychczas niepowiązanych z chorobami, genach lub identyfikacji mutacji w regionach regulatorowych lub niekodujących.

Piśmiennictwo

Appleton R.E., Gupta R.: Cerebral palsy: not always what it seems. Arch Dis

Child. 2019; 104(8): 809-814.

Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. i wsp.: Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol. 2005; 47(8): 571-576.

Bax M., Tydeman C., Flodmark O.: Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. JAMA. 2006; 296(13): 1602-1608.

Baxter P., Morris C., Rosenbaum P. i wsp.: The definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2007; 49(s109): 1-44.

Blair E., Cans C., Sellier E.: Epidemiology of the cerebral palsies. W: Cerebral Palsy. 2018: 19-28. Springer, Cham.

Chen A., Dyck Holzinger S., Oskoui M. i wsp.: Losing a diagnosis of cerebral palsy: a comparison of variables at 2 and 5 years. Dev Med Child Neurol. 2020; 62(1): 83-88.

Eggink H., Kremer D., Brouwer O.F. i wsp.: Spasticity, dyskinesia and ataxia in cerebral palsy: Are we sure we can differentiate them? Eur J Paediatr Neurol. 2017; 21(5): 703-706.

Fahey M.C., Maclennan A.H., Kretschmar D. i wsp.: The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2017; 59(5): 462-469.

Hadders-Algra M.: Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy. Front Neurol. 2014; 5: 185.

Kyriakopoulos P., Oskoui M., Dagenais L. i wsp.: Term neonatal encephalopathy antecedent cerebral palsy: A retrospective population-based study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17(3): 269-273.

MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J.: Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6): 779-788.

Matthews A.M., Blydt-Hansen I., Al-Jabri B. i wsp.: Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine. *Genet Med.* 2019; 21(7), 1621.

Parolin Schnekenberg R., Perkins E.M., Miller J.W. i wsp.: De novo point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. *Brain.* 2015; 138(7): 1817-1832.

Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K. i wsp.: Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Trans Neurol.* 2018; 5(5): 538-551.

Tabela 1. Mózgowe porażenie dziecięce - uproszczony schemat diagnostyczny

Szczegółowy wywiad rodzinny	Krewni pierwszego stopnia z którymkolwiek z poniższych objawów powinni wzbudzić podejrzenie przyczyny genetycznej: zaburzenia neurorozwojowe, mpdz, zaburzenia ruchowe, zaburzenia neurobehawioralne, niepełnosprawność intelektualna, padaczka, przykurcze stawów, sztywność, zakrzepica, epizody naczyniowe, wrodzone anomalie, nawracające poronienia, zgony niemowląt i stany neurozwyrodnieniowe u dorosłych.
Szczegółowy wywiad położniczy, płodowy, okołoporodowy oraz noworodkowy	Identyfikacja czynników ryzyka mpdz okresu płodowego (m.in. nadwaga lub otyłość matek, koagulopatie, infekcja lub dystrofia endometrium, zaburzenia naczyniowe łożyska, zakażenie/zapalenie wewnątrzmaciczne, ciąża mnoga, wcześniactwo, hipotrofia płodu) Czynniki okołoporodowe - odklejenie łożyska, niedotlenienie/ krwawienie okołoporodowe Zdarzenia w okresie noworodkowym - krwawienie do- i okołokomorowe, leukomalacja okołokomorowa, posocznica i udar noworodka
Ocena rozwoju ruchowego	Motoryka duża: kamienie milowe (obrót wokół osi ciała, samodzielne siadanie/ raczkowanie/ stawanie przy meblach/ chodzenie/ Motoryka mała: kamienie milowe (chwyt dowolny, chwyt pęsetowy)
Ocena rozwoju poznawczego	Badania przesiewowe pod kątem towarzyszących zaburzeń (upośledzenie wzroku lub słuchu, koncentracja uwagi, deficyty behawioralne, komunikacyjne i / lub poznawcze)
Ocena rozwoju fizycznego dziecka	Masa ciała, wzrost/długość, obwód głowy, cechy dysmorfii, wady
Badanie neurologiczne (ustrukturyzowane, zależne od wieku pacjenta)	Ocena kontroli ruchowej dla danego wieku, postawy, napięcia mięśniowego, koordynacji, odruchów, rozwój odruchowy (odruchy postawy, prostowania, równoważne). Zespół piramidowy, pozapiramidowy, mózdkowy, mieszany

Ocena w czasie	<p>Istotne jest <u>różnicowanie statycznego lub progresywnego charakteru uszkodzenia / dysfunkcji mózgu</u>, co może przemawiać za chorobą genetycznie uwarunkowaną.</p> <p>Uszkodzenie mózgu w mpdz z definicji jest statyczne, natomiast objawy kliniczne ewoluują (deformacje spowodowane przez nieprawidłowy rozkład sił mięśni i przykurcze mają charakter postępujący), a obraz kliniczny zmienia się wraz z dojrzewaniem układu nerwowego.</p>
Badania dodatkowe - neuroobrazowanie	<p>USG przezciemiączkowe - wcześniaki, noworodki donoszone (krwawienie, leukomalacja okołokomorowa, ewolucja zmian poniedotlenieniowo -niedokrwiennych). Ostrożna interpretacja w odniesieniu do tylnego dołu czaszkowego struktur pnia i mózdzku.</p> <p>Rezonans magnetyczny mózgu - badanie neuroobrazowe z wyboru oceniające struktury oun, uszkodzenia, czasu i zakres jego powstania oraz stopień mielinizacji dla danego wieku. Wskazany do oceny pnia i struktur tylnego dołu czaszki.</p> <p>Tomografia komputerowa - małe zastosowanie w odniesieniu do diagnostyki zaburzeń neurorozwojowych. Przydatna w zmianach urazowych oraz zakrzepicach zatok żylnych.</p> <p>Elektroencefalografia (EEG) - przydatna w ocenie ciężkiego niedotlenienia-niedokrwienia w okresie noworodkowym, badanie istotne w diagnostyce zaburzeń napadowych mogących występować w mpdz.</p>

Badania dodatkowe –
metaboliczne, genetyczne

Niektóre wrodzone wady metabolizmu oraz zespoły genetycznie uwarunkowane z objawami neurologicznymi mogą mieć obraz kliniczny przypominający mpdz (zespół Joubert, ataksja telangiektazja, zespół Aicardiego i Goutièresa, hiperekpleksja, choroba Pelizaeusa i Merzbachera, cytopatia mitochondrialna, dystonia reagująca na l-dopę, kwasica glutarowa typu 1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, zaburzenia glikozylacji).

Panel metaboliczny (w zależności od objawów) – kwas mlekowy, glukoza, amoniak, kwas moczowy, CK, profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS, tandem MS/MS, enzymy lizosomalne, izoformy transferyny, bardzodługołańcuchowe kwasy tłuszczowe, puryny i pirymidyny w surowicy, płyn mózgowo-rdzeniowy (glukoza, metabolity amin biogennych i pteryn oraz GABA)

Testy genetyczne –, sekwencjonowanie całoeksomowe (WES, zwłaszcza trio WES), sekwencjonowanie całogenomowe (WGS), panele wielogenowe nowej generacji (NGS), CGH do mikromacierzy (aCGH), w uzasadnionych przypadkach: badania pojedynczych genów. W panelach należy zwrócić szczególną uwagę na ich typ oraz rodzaj i liczbę analizowanych genów. W przypadku heterogennych etiologicznie zaburzeń, jak mpdz lub niepełnosprawność intelektualna lub autyzm, istnieje przewaga techniki WES lub WGS nad panelami NGS, wynikająca z identyfikacji mutacji w nowych, dotychczas niepowiązanych z chorobami, genach lub identyfikacji mutacji w regionach regulatorowych lub niekodujących.

Piśmiennictwo

Appleton R.E., Gupta R.: Cerebral palsy: not always what it seems. Arch Dis

Child. 2019; 104(8): 809-814.

Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. i wsp.: Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol. 2005; 47(8): 571-576.

Bax M., Tydeman C., Flodmark O.: Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. JAMA. 2006; 296(13): 1602-1608.

Baxter P., Morris C., Rosenbaum P. i wsp.: The definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2007; 49(s109): 1-44.

Blair E., Cans C., Sellier E.: Epidemiology of the cerebral palsies. W: Cerebral Palsy. 2018: 19-28. Springer, Cham.

Chen A., Dyck Holzinger S., Oskoui M. i wsp.: Losing a diagnosis of cerebral palsy: a comparison of variables at 2 and 5 years. Dev Med Child Neurol. 2020; 62(1): 83-88.

Eggink H., Kremer D., Brouwer O.F. i wsp.: Spasticity, dyskinesia and ataxia in cerebral palsy: Are we sure we can differentiate them? Eur J Paediatr Neurol. 2017; 21(5): 703-706.

Fahey M.C., Maclennan A.H., Kretschmar D. i wsp.: The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2017; 59(5): 462-469.

Hadders-Algra M.: Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy. Front Neurol. 2014; 5: 185.

Kyriakopoulos P., Oskoui M., Dagenais L. i wsp.: Term neonatal encephalopathy antecedent cerebral palsy: A retrospective population-based study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17(3): 269-273.

MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J.: Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6): 779-788.

Matthews A.M., Blydt-Hansen I., Al-Jabri B. i wsp.: Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine. *Genet Med.* 2019; 21(7), 1621.

Parolin Schnekenberg R., Perkins E.M., Miller J.W. i wsp.: De novo point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. *Brain.* 2015; 138(7): 1817-1832.

Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K. i wsp.: Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Trans Neurol.* 2018; 5(5): 538-551.