



Przewlekłe zespoły mózdkowe

Chronic cerebellar syndromes

WANDA SOBCZYK¹, EWA PIŁKOWSKA¹, ANNA SUŁEK³, MARIA NIEWIADOMSKA²,
MARIA RAKOWICZ², RENATA PONIATOWSKA⁴, JAROSŁAW RYTERSKI⁴, ŁUCJA PAŁKA¹,
ALICJA GOSZCZAŃSKA-CIUCHTA¹

1. I Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. Zakładu Neurofizjologii Klinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
3. Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
4. Zakładu Radiologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest próba oceny etiologii zaburzeń u chorych skierowanych w okresie 1998–2002 do I Kliniki Neurologicznej IPiN z cechami przewlekłego zespołu mózdkowego.

Metoda. Przeanalizowano cechy epidemiologiczne, kliniczne i wyniki badań dodatkowych (badania genetyczne, MRI mózgu, emg) u 45 chorych, u których kierujący lekarze uznali zespół mózdkowy za dominujący w obrazie klinicznym. Przeprowadzono badania DNA (Zakład Genetyki) w kierunku niestabilnych powtórzeń trójnukleotydów i obecności cech ataksji rdzeniowo-mózdkowej (SCA – spinocerebellar ataxia). Pomimo że w Polsce dotychczas stwierdzano tylko SCA1 i SCA2 oraz SCA8 i SCA17 (jedna rodzina), w przypadkach rodzinnego występowania choroby z reguły wykonywano komplet mutacji. U większości pacjentów wykonywano badanie w kierunku SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 oraz DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysi atrophy).

Wyniki. Obserwowanych chorych podzielono na 4 grupy: (I) z potwierdzonym rozpoznaniem SCA (1 i 2), (II) z objawami zaniku mózdku w MRI (wynik w kierunku SCA negatywny), (III) z uogólnionymi zmianami mózgowymi pod postacią zespołów mózdkowo-piramidowo-pozapiramidowych (bez cech zaniku mózdku i braku potwierdzenia SCA oraz (IV) z wtórnymi objawami mózdkowymi w przebiegu innych zdiagnozowanych schorzeń o.u.n. Nie udało się w całości zadowalający sposób osiągnąć założonego celu pracy, ponieważ u części pacjentów etiologia zaburzeń pozostała nadal niejasna.

Wnioski. Najistotniejszym, jak się wydaje, problemem w różnicowaniu przewlekłych zespołów mózdkowych jest ustalenie, czy chodzi o: (1) pierwotne (często genetycznie uwarunkowane) uszkodzenie mózdku, czy jest to (2) proces uogólnionych zmian mózgowych, czy też (3) objawy mózdkowe występują niejako wtórnie w przebiegu innych chorób o.u.n. i dominują w późniejszym okresie choroby. Służy temu przede wszystkim analiza zgłaszanych objawów, ich sekwencja i nasilenie w czasie. Wydaje się, że w diagnostyce różnicowej najwięcej wnoszą badania genetyczne, neurofizjologiczne i rezonans magnetyczny mózgu. Bardzo istotny jest dokładny wywiad genetyczny.

SUMMARY

Objectives. An attempt was made in the study to evaluate etiology of disorders in patients with features of a chronic cerebellar syndrome, referred to the 1st Neurology Department in the years 1998–2002.

Methods. Epidemiological and clinical features, as well as results of investigations including genetic examination, MRI brain scan, and EMG were analysed in 45 patients with a cerebellar syndrome predominating in the clinical picture as recognised by the referring physician. In the DNA analysis (at the Genetics Department) unstable trinucleotide repeats as well as features indicating the spinocerebellar ataxia (SCA) presence were looked for. Although only SCA1 and SCA2, as well as SCA8 and SCA17 (in a single family) have been diagnosed to date in Poland, in cases of familial SCA the examination covered as a rule the complete set of mutations. Most patients were analysed looking for SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 and dentato-rubro-pallido-luysi atrophy (DRPLA).

Results. The patients under study were divided into 4 groups: (I) with confirmed SCA (1 and 2), (II) with symptoms of cerebellar atrophy in the MRI scan (and no SCA features detected), (III) with generalised cerebral lesions manifesting in the form of cerebellar-pyramidal-extrapyramidal syndromes (with no features of cerebellar atrophy and no confirmed SCA), and (IV) with secondary cerebellar symptoms in the course of other diagnosed CNS disorders. The main objective of the study was not quite attained, as in some patients etiology of the disorders remained unclear.

Conclusions. The major problem in differential diagnosis of chronic cerebellar syndromes seems to consist in establishing whether it is the case of (1) a primary (often genetically determined) damage to the cerebellum, (2) a generalized degenerative process affecting the brain, or (3) secondary cerebellar symptoms occurring in the course of other conditions in the CNS and predominating in later stages of the disease. Such differentiation should be based, above all, on an analysis of the presenting symptoms, their sequence and severity over time. Genetic and neurophysiological examinations as well as MRI of the brain seem to contribute most to the differential diagnosis. Moreover, obtaining a detailed genetic case history of the patient is of utmost importance.

Słowa kluczowe: zespół mózdkowy / ataksja rdzeniowo-mózdkowa (SCA) / diagnostyka różnicowa / choroby zwyrodnieniowe mózgu

Key words: cerebellar syndrome / spinocerebellar ataxia / differential diagnosis / degenerative disorders of the brain

Zaburzenia mózdkowe współistnieją w bardzo różnych etiologicznie zespołach neurologicznych. Określenie „zespół mózdkowy” wprowadził Holmes [1], ale już znacznie wcześniej wyodrębnił te objawy Babiński [2].

Według ogólnie uznanych kryteriów podanych przez Komitet Federacji Neurologii (*The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology* – 1977) [3] do podstawowych objawów zespołu mózdkowego zalicza się: zaburzenia posturalne i chodu, ataksję, dyzartrię i zaburzenia okulomotoryczne. W podpunktach używanych skal znajduje się więcej elementów szczegółowych (obniżenie napięcia mięśniowego, dysmetria, adiadochokineza, drżenie zamiarowe, różne rodzaje oczopląsu). Tak np. w ICARS (*International Cooperative Ataxia Rating Scale*) używanej w badaniach ataksji rdzeniowo-mózdkowej występuje ok. 20 zmiennych (uszczegółowień zespołu mózdkowego) [3].

W codziennej pracy neurologów zarówno ambulatoryjnej, jak i klinicznej objawy mózdkowe są częste. Po wyłączeniu ostro występujących objawów uszno-pochodnych i naczyniowych (z rejonu unaczynienia tt. kręgowych i podstawnej) pozostaje duża heterogenna klinicznie i etiologicznie grupa zaburzeń mózdkowych o charakterze przewlekłym, trwających miesiące i lata, których zarówno diagnostyka, jak i różnicowanie sprawiają wiele trudności i pomimo wykonywanych badań ich etiologia często jest niepewna.

Rozwój genetyki molekularnej i badania sekwencji DNA pozwoliły na rozpoznawanie i zmianę klasyfikacji niektórych chorób genetycznie uwarunkowanych. Chodzi tu przede wszystkim o grupę schorzeń układu nerwowego dziedziczących się w sposób autosomalnie dominujący, cechujących się objawami pierwotnego uszkodzenia mózdku, pnia mózgu, rdzenia, a niekiedy i innych struktur o.u.n. Choroby te były dotychczas klasyfikowane najczęściej jako zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy (*olivo-ponto-cerebellar atrophy OPCA type I* i *OPCA Menzel type*). Obecnie zidentyfikowano geny odpowiedzialne za występowanie autosomalnie dominujących ataksji (ADCA_s), wśród których wyróżnia się grupę ataksji rdzeniowo-mózdkowych (*spino-cerebellar ataxias* – SCA_s). W genach chorobowych stwierdza się niestabilną, zwiększoną liczbę powtórzeń trójnukleotydów (często są to cytozyna, adenina i guanina) CAG. Zwykle te niestabilne trójnukleotydowe sekwencje DNA są przyczyną mutacji dynamicznych związanych z etiologią SCA [4, 5, 6, 7]. Obecnie rozpoznaje się już ponad dwadzieścia podtypów SCA, charakteryzujących się, poza zespołem mózdkowym i stwierdzanymi często objawami piramidowymi i pozapiramidowymi, szeregiem innych zmian, np. degeneracją siatkówki i utratą słuchu (SCA7), napadami padaczkowymi (SCA10), czy ruchami dystonicznymi (SCA17). W Polsce stwierdzono dotychczas występowanie SCA1, SCA2, SCA8 i SCA17.

Diagnostyka genetyczna ataksji rdzeniowo-mózdkowych, badania genetyczne i badania elektrofizjologiczne w tej chorobie są od kilku lat przedmiotem prac Zakładu Genetyki oraz Zakładu Neurofizjologii

Klinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w wyniku czego opublikowano szereg artykułów związanych z tą problematyką [4, 6, 7, 8].

CEL

Celem obecnej pracy nie jest dalsze rozwijanie tematyki związanej z SCA. Jest to próba oceny etiologii zaburzeń mózdkowych u pacjentów, u których nie potwierdzono dostępnymi metodami SCA, a byli skierowani do diagnostyki zespołu mózdkowego. Grupa pacjentów z rozpoznaną ataksją rdzeniowo-mózdkową służyć ma do porównania objawów i oceny podobieństw i różnic w stosunku do pozostałych grup chorych z objawami mózdkowymi, u których to rozpoznanie nie zostało potwierdzone.

PACJENCI I METODA BADANIA

Przeanalizowano historie chorób i wyniki badań 45 pacjentów skierowanych do I Kliniki Neurologicznej IPIN w okresie 1998–2002 z dominującymi w obrazie klinicznym cechami zespołu mózdkowego.

Rozpoznanie lekarzy kierujących były następujące:

- zespół mózdkowy o niejasnej etiologii – 23,
- podejrzenie zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego – 9,
- podejrzenie ataksji rdzeniowo-mózdkowej – 6,
- inne rozpoznania – stwierdzenie rozsiane (SM), stwierdzenie zanikowe boczne (SLA), zespół Arnolda Chiariego – 7.

Przy opracowywaniu materiału z uwzględnieniem badań genetycznych wyodrębniono 20 chorych z potwierdzoną diagnozą SCA (SCA1 – 14, SCA2 – 6) oraz 25-osobową grupę pacjentów, u których nie potwierdzono tego rozpoznania i nie było cech choroby rodzinnej.

Po szczegółowej analizie materiału klinicznego, spośród 45 chorych wyłoniono 4 grupy:

- I. Ataksje rdzeniowo-mózdkowe (SCA1 i SCA2) – 20 przypadków,
- II. Zespoły mózdkowe z wyraźnymi cechami zaniku mózdku w MRI, brak rodzinności, nie potwierdzono SCA w badaniach genetycznych – 12 przypadków,
- III. Zespoły mózdkowe o niewyjaśnionej etiologii (bez cech zaniku mózdku), brak rodzinności nie potwierdzono SCA genetycznych – 7 przypadków,
- IV. Zespół mózdkowy „wtórny” w przebiegu innych chorób o.u.n. – 6 przypadków.

WYNIKI

Grupa I

Obejmuje: ataksje rdzeniowo-mózdkowe (*spino-cerebellar ataxia* – SCA): SCA1 – 14, SCA2 – 6 ($n = 20$)

Przeprowadzone badania genetyczne DNA u wszystkich pacjentów wykazały zwielokrotnienie niestabil-

Tablica 1. Cechy epidemiologiczne badanych grup

Grupa	Wiek w czasie hospitalizacji		Wiek zachorowania		Czas trwania choroby		Płeć	
	średnia	rozpiętość	średnia	rozpiętość	średnia	rozpiętość	mężczyźni	kobiety
I (n = 20)	44,4	25–65	37,7	20–51	7,2	0,5–25	14	6
II (n = 12)	46,2	21–58	41,2	19–50	3,9	0,5–13	6	6
III (n = 7)	42,3	24–68	38,2	21–66	4,2	1,5–10	3	4
IV (n = 6)	46,3	22–62	44,0	16–61,5	2,4	0,25–6	2	4

Wszystkie liczby podano w latach.

I grupa – z rozpoznaniem ataksji rdzeniowo-mózdkowej (SCA)

II grupa – zespoły mózdkowe z wyraźnymi cechami zaniku mózdku w MRI

III grupa – zespoły mózdkowe bez cech zaniku mózdku o niewyjaśnionej etiologii

IV grupa – zespoły mózdkowe „wtórne” w przebiegu zdiagnozowanych innych chorób o.u.n.

nych sekwencji trójnukleotydowych (CAG) w wyniku mutacji dynamicznych. Grupa składa się z 20 osób, 14 kobiet i 6 mężczyzn ze średnią wieku 44,4 lata. Średni wiek zachorowania to 37,7 lat. Średni czas trwania choroby wynosił 7,2 lat. Więcej szczegółowych danych zawiera tabl. 1. W opisywanej populacji znajdowało się 6 osób z 3 rodzin uprzednio badanych genetycznie. Wywiad rodzinny był dodatni u 18 pacjentów, u 2 niepewny (niepełne dane). Skierowania do kliniki u 14 chorych pochodziły od lekarzy rejonowych lub neurologów, 4 pacjentów skierowały terenowe oddziały neurologiczne, 2 – Zakład Genetyki IPiN.

Rozpoznanie wstępne ze skierowań były w tej grupie następujące:

- zespół mózdkowy do diagnostyki – 6,
- zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy – 5,
- podejrzenie ataksji rdzeniowo-mózdkowej – 6,
- stwardnienie rozsiane (SM) – 2,
- stwardnienie zanikowe boczne (SLA) – 1.

W ostatecznym rozpoznaniu w klinice u 14 osób rozpoznano SCA1, a u 6 – SCA2. Wg wywiadu u chorych zarówno z SCA1 jak i SCA2, pierwszym objawem choroby były ataksja, zaburzenia równowagi i chodu, następnie dyzartria. Inne cechy zaburzeń mózdkowych występowały w miarę trwania choroby. W badaniach przeprowadzonych w klinice u wszystkich pacjentów w tej grupie stwierdzano dyzartrię, ataksję i zaburzenia równowagi. Częstość innych objawów mózdkowych wskazuje tabl. 2.

Objawy piramidowe zaznaczone (asymetria i wygórowanie odruchów okostnowo-ścięgnistych) stwierdzano u 4 badanych, wyraźne (z objawem Babińskiego) – u 5 pacjentów, głównie z SCA1. Objawy pozapiramidowe występowały na ogół u pacjentów z SCA2. W badanej populacji 2 osoby nie poruszały się samodzielnie, 1 korzystała z wózka inwalidzkiego, 2 z balkonika. Byli to najczęściej pacjenci długo chorujący (10, 12, 18, 25 lat).

Tablica 2. Częstość występowania poszczególnych objawów mózdkowych w omawianych grupach chorych

Rodzaj objawu	Typ zespołu mózdkowego			
	grupa I (n = 20)	grupa II (n = 12)	grupa III (n = 7)	grupa IV (n = 6)
	Liczba stwierdzanych objawów			
Zaburzenia gałkoruchowe	6	8	4	1
Dyzartria	20	6	4	2
Dysfagia	6	1	1	–
Ataksja kończyn górnych	9	2	–	–
Ataksja kończyn dolnych	20	2	1	3
Drżenie kończyn górnych	12	4	1	3
Drżenie kończyn dolnych	10	4	1	1
Dysmetria w kończynach górnych	12	7	2	3
Dysmetria w kończynach dolnych	10	6	1	1
Obniżenie napięcia mięśniowego	11	6	1	3
Zaburzenia równowagi	20	11	4	5

U niektórych chorych stwierdzano kilka cech uszkodzenia mózdku.

I grupa – z rozpoznaniem ataksji rdzeniowo-mózdkowej (SCA)

II grupa – zespoły mózdkowe z wyraźnymi cechami zaniku mózdku w MRI

III grupa – zespoły mózdkowe bez cech zaniku mózdku o niewyjaśnionej etiologii

IV grupa – zespoły mózdkowe „wtórne” w przebiegu zdiagnozowanych innych chorób o.u.n.

Badania emg i elektroneurograficzne wykonano u 12 pacjentów z SCA1 i 6 z SCA2. Dwóch chorych nie miało tych badań. W grupie z SCA1 u 9 pacjentów stwierdzano neuropatię aksonalną czuciowo-ruchową, u 1 – tylko czuciową. U 2 osób wynik mieścił się w granicach normy. U 4 chorych z SCA2 wynik badania odpowiadał neuropatii aksonalnej czuciowo-ruchowej, u 2 – tylko czuciowej.

Kliniczne objawy neuropatii występowały u 6 pacjentów z SCA1 i 6 z SCA2.

W MRI stwierdzano nasilony zanik półkul i robaka mózdzku u 8 chorych, umiarkowany u 4. Poszerzenie zbiorników podstawy obserwowano u 8 chorych. Inne zmiany o charakterze uogólnionym zestawia tabl. 3. Często u jednego pacjenta występowało kilka rodzajów zmian neuroobrazowych. U jednej chorej obraz MRI mózgu mieścił się w granicach normy. Jedna osoba nie miała badania ze względu na ciężki stan.

Cechy otępienne o średnim nasileniu obserwowano u 3 pacjentów.

Częstość uszkodzenia innych układów, poza mózdkowym, przedstawiono w tabl. 4.

Grupa II

Obejmuje: zespół mózdkowy z cechami zaniku mózdzku w MRI (n = 12)

Grupa składa się z 12 osób: 6 kobiet i 6 mężczyzn ze średnią wieku 46,2 lat, ze średnim czasem trwania choroby 3,9 lata. Średni wiek zachorowania wynosi 41,2 lat. Wywiad rodzinny w 10 przypadkach był ujemny, w 2 niepewny (niepełne dane). Szczegółowe dane epidemiologiczne wskazano w tabl. 1.

W wywiadzie u 3 osób występowały urazy (upadek z wysokości, wypadek samochodowy), jak się wydaje nie mające związku czasowego z obecną chorobą. U 6 badanych stwierdzano wyraźne zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa szyjnego i l-k, u 2 pacjentów nadużywanie alkoholu oraz choroby układu krążenia u 3 osób.

Kompletne badania genetyczne (SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, DRPLA i SCA17) wykonywano u 8 osób, bez SCA17 – u 3. W żadnym przypadku nie potwierdzono SCA. Jedna osoba nie miała badań. Jednocześnie przeprowadzono dokładny wywiad rodzinny, który wykluczył dziedziczne tło dolegliwości.

Tablica 3. Rodzaje zmian w MRI w omawianych grupach

Rodzaj zmian w MRI	Grupa I (n = 20)	Grupa II (n = 12)	Grupa III (n = 7)	Grupa IV (n = 6)
Zanik mózdzku	10	12	–	–
Zmiany zanikowe mózdzku oraz wąski rdzeń przedłużony i szyjny	8	–	–	1
Poszerzenie zbiorników podstawy	8	–	–	–
Uogólnione poszerzenie przestrzeni płynowych mózgu	8	4	3	1
Uogólniony zanik korowo-podkorowy	1	1	1	–
Zmiany naczyniopochodne	–	4 ^a	2 ^a	2 ^b
Inne zmiany	–	–	2 ^c	3 ^d
Bez zmian	1	–	1	–

U niektórych chorych występowało kilka rodzajów zmian.

^a Drobne zmiany naczyniopochodne

^b Mnoгие ogniska naczyniopochodne + leukoencefalopatia okołokomorowa

^c Rozsiane ogniska hiperintensywne. Zmiany w MRI zbliżone do obrazu w MSA

^d Drobne ogniska hiperintensywne w prawej okolicy skroniowej. Masywne zwapnienia w mózgu i mózdzku. Mnoгие ogniska demielinizacyjne

I grupa – z rozpoznaniem ataksji rdzeniowo-mózdkowej (SCA)

II grupa – zespoły mózdkowe z wyraźnymi cechami zaniku mózdzku w MRI

III grupa – zespoły mózdkowe bez cech zaniku mózdzku o niewyjaśnionej etiologii

IV grupa – zespoły mózdkowe „wtórne” w przebiegu zdiagnozowanych innych chorób o.u.n.

Tablica 4. Cechy uszkodzenia innych układów (poza mózdkowym) w omawianych grupach chorych

Rodzaj objawów	Grupa I (n = 20)	Grupa II (n = 12)	Grupa III (n = 7)	Grupa IV (n = 6)
Uszkodzenia neuronu obwodowego*	18	3	2	1
Objawy piramidowe	9	1	5	3
Objawy pozapiramidowe	4	1	4	1
Cechy otępienne	3	7	2	3

U niektórych chorych stwierdzano więcej niż 1 objaw.

* na podstawie badań elektrofizjologicznych.

I grupa – z rozpoznaniem ataksji rdzeniowo-mózdkowej (SCA)

II grupa – zespoły mózdkowe z wyraźnymi cechami zaniku mózdzku w MRI

III grupa – zespoły mózdkowe bez cech zaniku mózdzku o niewyjaśnionej etiologii

IV grupa – zespoły mózdkowe „wtórne” w przebiegu zdiagnozowanych innych chorób o.u.n.

Wszyscy badani jako pierwsze objawy podawali zaburzenia równowagi i chodu, w miarę trwania choroby występowały inne cechy zespołu mózdkowego.

W badaniu klinicznym najczęściej stwierdzano zaburzenia równowagi, oczopląs i dysmetrię. Częstość występowania objawów mózdkowych podaje tabl. 2.

Jeśli chodzi o nasilenie poszczególnych cech uszkodzenia mózdku grupa była zróżnicowana, ale rozpoznanie zespołu mózdkowego niewątpliwe. Objawy piramidowe i pozapiramidowe występowały tylko w pojedynczych przypadkach (tabl. 4). U wszystkich badanych w tej grupie stwierdzano zmiany zanikowe mózdku: nasilony zanik półkul i robaka mózdku u 8 pacjentów, umiarkowany – u 4. Dość częste były niewielkie zmiany naczyniopochodne i uogólnione poszerzenie przestrzeni płynowych (tabl. 3). Na ogół większym zmianom zanikowym w neuroobrazowaniu odpowiadały bardziej nasilone objawy kliniczne, szczególnie w zakresie zaburzeń lokomocji i mowy oraz cech otępiennych, które stwierdzano u ponad połowy pacjentów w tej grupie (tabl. 4).

Badania elektrofizjologiczne były wykonywane u 9 pacjentów. U 6 osób mieściły się w granicach normy. U 3 pacjentów stwierdzano: miernego stopnia neuropatię aksonalną, głównie ruchową (1), przewlekłą neuropatię aksonalną czuciowo-ruchową (1), neuropatię aksonalną czuciową oraz obustronnie zespół cieśni nadgarstka (1).

Ponieważ obraz kliniczny niektórych przypadków był niejednoznaczny, przy różnicowaniu wykluczano m.in. chorobę Wilsona, kolagenozę oraz choroby zapalne o.u.n. Wywiad nie dostarczył dostatecznych danych świadczących o etiologii stwierdzanych zmian zanikowych w mózdku. Negatywny wywiad rodzinny nie wspierał podejrzania uwarunkowanych genetycznie chorób zwyrodnieniowych. Być może są to postaci sporadyczne schorzeń degeneracyjnych, dla których nie ma jak dotąd biologicznych markerów lub nie są one w naszych warunkach oznaczane. Zmiany zanikowe mózgu i liczne w tej grupie zaburzenia funkcji poznawczych mogłyby na to wskazywać. Nie można też wykluczyć, że grupa, pomimo wspólnego mianownika, jakim jest zanik mózdku, jest niejednorodna etiologicznie (współistnienie urazów, zmian naczyniowych, czynników toksycznych – np. alkoholu.). W każdym razie, ostateczne rozpoznanie kliniczne stwierdzające zespół mózdkowy u osób z zanikiem mózdku nie jest diagnostycznie zadowalające.

Grupa III

Obejmuje: zespoły mózdkowe o niewyjaśnionej etiologii (n = 7)

Do grupy tej należą pacjenci bez wyraźnych zmian zanikowych mózdku, u których pomimo przeprowadzonych badań nie udało się ustalić jednoznacznej etiologii objawów mózdkowych. Badania genetyczne w kierunku wszystkich podtypów SCA wykonano u 2 osób. Kompletne, ale bez SCA17 u 3, tylko SCA1 i 2 u 2.

W skład grupy wchodzi 7 osób: 3 kobiety i 4 mężczyźni ze średnią wieku 42,3 lata. Średni wiek zachorowania to 38,2 lat. Czas trwania dolegliwości wynosił średnio 4,2 lata (tabl. 1). Wywiad rodzinny był w 5 przypadkach ujemny, w 2 niepewny (brak dokładnych danych). W wywiadzie u 3 badanych stwierdzono możliwość kontaktu z substancjami toksycznymi, a u 1 pacjenta wchodziło w grę uzależnienie lekowe. Dość znaczne zmiany zwyrodnieniowe w kręgosłupie szyjnym obserwowano u 2 chorych. Wszyscy pacjenci jako pierwsze objawy wymieniali zaburzenia równowagi i chodu, w następnej kolejności: oczopląs, dyzartrię, drżenie zamiarowe, dysmetrię, obniżenie napięcia mięśniowego. Dwie osoby nie chodziły samodzielnie. W całej grupie stwierdzano również uszkodzenia innych układów (tabl. 4).

Poza zespołem mózdkowym w badaniu klinicznym u 5 badanych występowały objawy piramidowe, u 4 – pozapiramidowe. Badania neurofizjologiczne obwodowego układu nerwowego wykonywano u 5 pacjentów. U 3 osób nie stwierdzono odchyłeń od normy. U jednego pacjenta występowała neuropatia komórkowo-aksonalna czuciowo-ruchowa i u 1 – głównie ruchowa.

Zaburzenia funkcji poznawczych pod postacią cech otępiennych stwierdzono u 2 badanych.

Wyniki badań MRI były zróżnicowane. W żadnym przypadku nie stwierdzano zaniku mózdku. Zmiany uogólnione pod postacią zaniku korowo-podkorowego występowały u 1 badanego, a uogólnione poszerzenie przestrzeni płynowych u 3. Drobne zmiany naczyniopochodne obserwowano u 2 pacjentów.

Niektóre obrazy rezonansu magnetycznego wymagają jednak szerszego omówienia.

U pacjentki z zespołem mózdkowo-piramidowym ze współistnieniem neuropatii i cech otępiennych stwierdzono w istocie białej płatów czołowych, ciemieniowych i potylicznych rozsiarne hiperintensywne ogniska w czasie T_2 zależnym. Wykluczono stwardnienie rozsiarne. Można by rozważać przebyty proces zapalny, chociaż wywiad na to nie wskazuje.

Obraz rezonansu magnetycznego u innej z pacjerek był dość kontrowersyjny – stwierdzono wzmoczoną intensywność echa w T_2 obustronnie w skorupach oraz prążka położonego obwodowo od tych zmian. Obraz taki można spotkać w zaniku wieloukładowym (*multi-system atrophy* – MSA) [9]. Klinicznie towarzyszył temu zespół mózdkowo-pozapiramidowy z dyskretnymi cechami otępiennymi i czołowymi. Obraz kliniczny MSA zawiera zwykle zaburzenia autonomiczne (omdlenia ortostatyczne, zaburzenia pęcherzowe), często cechy zespołu parkinsonowskiego (u 80% chorych) oraz objawy piramidowe i mózdkowe [9, 10]. U omawianej pacjentki klinicznie za MSA mógłby przemawiać też komponent pozapiramidowy, chociaż w czasie 3 lat trwania choroby najbardziej nasilone były objawy mózdkowe.

U wszystkich pacjentów w tej grupie, poza zespołem mózdkowym, występowało uszkodzenie innych układów z objawami piramidowymi i pozapiramidowymi,

a także u niektórych zespół otępienny i uszkodzenie obwodowego neuronu ruchowego. Nie udało się jednak ustalić etiologii zmian w układzie nerwowym. Pozostawiono więc rozpoznanie objawowe do dalszej obserwacji.

Grupa IV

Obejmuje: zespoły mózdkowe „wtórne” w przebiegu różnych schorzeń o.u.n. (n = 6).

Grupa składa się z 6 osób: 2 kobiet i 4 mężczyzn ze średnią wieku 46,3 lat, ze średnim czasem trwania choroby 2,4 lata. Średni wiek zachorowania wynosił 44 lata (tabl. 1). We wszystkich przypadkach zdaniem kierujących lekarzy, pomimo widocznych objawów uszkodzenia innych układów, w obrazie klinicznym dominował zespół mózdkowy.

Po badaniach klinicznych w 3 przypadkach rozpoznanie choroby zasadniczej i „objawowy” charakter zespołu mózdkowego wydawały się tak oczywiste, że nie zachodziła konieczność wykonywania badań genetycznych w kierunku SCA. U 3 chorych w sytuacji pewnych wątpliwości klinicznych badania DNA były przeprowadzone – u 1 pacjenta w pełnym zakresie, u 2 w kierunku SCA1 i 2. U wszystkich chorych wynik był negatywny.

Rozpoznanie ostateczne, jakie ustalono w klinice były bardzo różnorodne:

- ceroidolipofuscynoza neuronalna – 1,
- zespół mózdkowy po przebytych wirusowym zapaleniu mózgu – 1,
- stwardnienie rozsiane z zespołem piramidowo-mózdkowym – 1,
- zespół mózdkowy na tle zmian naczyniopochodnych – 2,
- zespół Fahra ze współistnieniem zmian naczyniopochodnych – 1.

Wydaje się, że przypadki w tej grupie wymagają bardziej szczegółowego kazuistycznego omówienia ze względu na różnorodność etiologii pierwotnego uszkodzenia układu nerwowego, zanim ujawnił się klinicznie zespół mózdkowy.

Przypadek 1

Pacjent z negatywnym wywiadem rodzinnym zachorował w wieku 16 lat. Pierwsze objawy – to osłabienie mięśniowe, ruchy mimowolne typu mioklonii i drżenia. W terenowym oddziale neurologicznym rozpoznano padaczkę miokloniczną, wdrożono leczenie m.in. klonazepamem, co doprowadziło do uzależnienia lekowego. Do kliniki zgłosił się po 6 latach choroby z zespołem mózdkowym (zaburzenia równowagi, oczopląs, dysmetria, obniżenie napięcia mięśniowego) i objawami otępiennymi. W MRI mózgu stwierdzono zanik robaka, półkul mózdku i rdzenia przedłużonego. W badaniu elektrofizjologicznym obwodowego neuronu ruchowego występowała neuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa. W EEG – zmiany rozlane. Decydujące dla rozpoznania ceroidolipofuscynozy było stwierdzenie inkluzji lipidowych w limfocytach krwi. Ze względu na wiek zachorowania należałoby tę postać ceroidolipofuscynozy zaliczyć do postaci choroby dorosłych (wiek zachorowania od 12 do 50 lat) (choroba *Kuffa*) [11].

Przypadek 2

Pacjent 46-letni, czterokrotnie hospitalizowany z powodu bólów i zawrotów głowy, ostatecznie rozpoznano opryszczkowe zapalenie mózgu i wdrożono leczenie przyczynowe. Do kliniki neurologicznej został przyjęty w dziewiątym miesiącu choroby z cechami encefalopatii z dominacją zespołu mózdkowego (oczopląs, dyzartria, dysfagia, dysmetria, obniżenie napięcia mięśniowego). W MRI mózgu stwierdzono drobne ogniska hiperintensywne w lewym płacie skroniowym i uogólnione poszerzenie przestrzeni płynowych. W płynie mózgowo-rdzeniowym występowały zmiany pozapalne. Zespół mózdkowy miał charakter encefalopatii pozapalnej.

Przypadek 3

Następny pacjent zachorował w 48 roku życia, a zgłosił do kliniki po 3 latach ze znacznym wieloogniskowym uszkodzeniem układu nerwowego (tetrapareza spastyczna ze wzmożonym napięciem, dysmetria, drżenie zamiarowe, zaburzenia równowagi i chodu). Z wywiadu wynikało, że choroba przebiegała rzutami: niedowład lewostronny, następnie prawostronny i zespół mózdkowy. W MRI stwierdzono typowe ogniska demielinizacyjne w lewym konarze, płacie skroniowym i okolicach przykonarowych. W płynie mózgowo-rdzeniowym występowały prążki oligoklonalne. Rozpoznano stwardnienie rozsiane.

Przypadek 4

U chorej z zespołem mózdkowo-piramidowym oprócz zmian naczyniopochodnych (w wywiadzie 3 incydenty udarowe) występowały masywne zwapnienia w obrębie półkul mózdku w istocie białej okołokomorowej oraz w płatach czołowych i ciemieniowych. Rozpoznano zespół Fahra oraz zmiany naczyniopochodne.

Następne 2 przypadki – to osoby z uszkodzeniem mózdku na tle zmian naczyniopochodnych z wyraźnymi cechami zaburzeń układu krążenia (tętniak aorty, niedomykalność mitralna, zwężenie tt. szyjnych oraz incydenty udarowe w wywiadzie). Stwierdzono też obciążenia pod postacią zmian śródmiąższowych w płucach oraz nikotynizm i uzależnienie od alkoholu.

W obrazie klinicznym oprócz objawów mózdkowych występowały wyraźne cechy zaburzeń piramidowych i funkcji poznawczych. W MRI mózgu stwierdzano mnogie ogniska naczyniopochodne i leukoencefalopatię okołokomorową oraz poszerzenie przestrzeni płynowych nad półkulami mózgu.

Wydaje się, że ta grupa jest dobrym przykładem, jak konieczna i złożona jest analiza występowania kolejnych objawów klinicznych w zestawieniu z wynikami badań. Dowodzi to też, jak często mylące jest uwzględ-

nianie głównie zespołu objawów występujących po dłuższym trwaniu choroby.

OMÓWIENIE

Po szczegółowym opracowaniu materiału, porównanie, a także ocena podobieństw i różnic oraz nasilenia objawów między grupami są trudniejsze niż to się wydawało początkowo.

Chorzy z SCA stanowią populację charakterystyczną i wyrazistą, jeśli chodzi o obraz kliniczny, grupy II i III wykazują więcej cech uogólnionego uszkodzenia o.u.n., natomiast wyodrębnione „wtórne” zespoły mózdkowe obrazują różnorodność kazuistycznych przypadków.

Dane epidemiologiczne nie stanowią znaczącego czynnika różnicowego przy analizie omawianej populacji.

Zaburzenia równowagi, chodu i dyzartria są najczęściej wymieniane jako pierwsze objawy choroby w pierwszych trzech grupach. Jest to zrozumiałe zarówno u chorych z SCA, jak i w grupie II, gdzie występuje pierwotne uszkodzenie mózdku. Natomiast w grupie III z objawami mózdkowymi o niewyjaśnionej etiologii, u wszystkich chorych występują objawy piramidowe bądź pozapiramidowe. Wydaje się, że chodzi o bardziej uogólniony proces obejmujący i inne struktury mózgu. Świadczyć o tym może, jak się wydaje, również obraz MRI. W obu grupach nie można niedocenić też obciążających danych z wywiadu, jak: styczność z czynnikami szkodliwymi, uzależnienie lekowe i od alkoholu, oraz zmiany naczyniowe.

Trzeba także uwzględnić aktualne możliwości analizy genetycznej chorób zwyrodnieniowych. W omawianej grupie diagnozowano w kierunku SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 oraz DRPLA, podczas gdy wymienia się już obecnie 24 podtypy bezładu rdzeniowo-mózdkowego. Uprawnione jest więc podejrzenie, że w badanej populacji mogą znajdować się schorzenia zwyrodnieniowe, których markery na razie nie zostały oznaczone.

Ostatecznie, w wyniku zbiorczej oceny badanych grup wypada stwierdzić, że cel pracy nie został w pełni osiągnięty, ponieważ, pomimo pracochłonnej analizy, nie udało się wyodrębnić w zadowalającym stopniu istotnych diagnostycznie różnic między badanymi grupami i wskazać na przypuszczalną etiologię zmian w grupie II i III, gdzie nie potwierdzano ataksji rdzeniowo-mózdkowej. Jednak dokonany proces różnicowania ma, jak się wydaje, walory dydaktyczne.

Wchodząc zaś na teren spekulacji o przyszłym rozwoju biologii molekularnej można mieć nadzieję, że pojawią się markery biologiczne innych chorób zwyrodnieniowych, uwarunkowanych genetycznie. Do takiego przypuszczenia upoważniają informacje o premutacjach poprzedzających mutacje dynamiczne i coraz więcej doniesień o taupatiach (powiązanych z wtętami w neuronach i komórkach glejowych białka tau), a także kanałopatiach neuronalnych.

Dotychczas poznane taupatie to porażenie nadjądrowe postępujące (PSP), często mylone z zanikiem wieloulukadowym (MSA), zwyrodnieniem korowo-podstawnym (CBD), chorobą Parkinsona lub zmianami naczyniowymi [12]. Wśród chorób związanych z dziedzicznymi chorobami neurologicznymi, których przyczyną są mutacje kanałów jonowych wymienić można: epizodyczną ataksję typu 1 (mutacja kanału potasowego) i epizodyczną ataksję typu 2 oraz ataksję mózdkowo-rdzeniową typu 6 (mutacja kanału wapniowego) [13, 14]. Pomyślny rozwój dalszych badań podstawowych poprawi nie tylko diagnostykę chorób zwyrodnieniowych, ale – być może – wskaże także jakieś możliwości terapeutyczne.

WNIOSKI

1. W przewlekłych zespołach mózdkowych jednym z bardziej istotnych elementów rozpoznania jest analiza pierwszych objawów choroby, sekwencja ich występowania i nasilenie w czasie. Może to ułatwić ocenę, czy chodzi o pierwotne uszkodzenie mózdku, proces uogólniony, czy „wtórne” objawy mózdkowe.
2. Dokładny wywiad rodzinny ma istotne znaczenie dla rozpoznania chorób zwyrodnieniowych genetycznie uwarunkowanych.
3. Badania genetyczne, MRI i elektrofizjologiczne są jednymi z bardziej istotnych w przewlekłych zespołach mózdkowych.
4. Rozpoznanie zespołu mózdkowego, jako choroby podstawowej w późnym okresie schorzenia, może być mylące.

PIŚMIENICTWO

1. Holmes G. Clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. *Lancet* 1922; 1: 1231–7.
2. Babiński J. De l'asynergie cerebelleuse. *Rev Neurol* 1899; 7: 806–16.
3. Trouillas P, Takayanagi T, Hallet N, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Continerio P, Ben Hamide M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyan B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 1997; 145: 205–11.
4. Hoffman-Zacharska D. Mutacje dynamiczne w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego. *Post Psychiatr Neurol* 1977; 6: 49.
5. Jóźwiak S. Znaczenie mutacji dynamicznych w genetycznie uwarunkowanych chorobach układu nerwowego. *Neurol Dziec* 1977; 6 (11).
6. Klimek A, Brice A. Przypadek ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 1 (SCA1). *Neurol Neurochir Pol* 1997; 31 (4).
7. Milewska D, Piłkowska E, Jakubowska T, Rakowicz M, Niewiadomska M, Niedzielska K, Walinowska E, Wochnik-Dyjas D, Rejnowski G, Zdziennicka E, Mierzevska H,

- Hoffman-Zacharska D, Zaremba J. Obraz kliniczny bezład rdzeniowo-mózdkowego typu 1 (SCA1). *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35 (6): 993–1011.
8. Milewska D, Hoffman-Zacharska D, Zaremba J. Autosomalny dominujący bezład rdzeniowo-mózdkowy. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 33 (3).
 9. Wenning GK, Seppi K, Scherfler C, Stefanova N, Puschban Z. Multiple system atrophy. *Neurology* 2001; 21 (1).
 10. Wessel K. Follow up of neurophysiological tests and CT in late onset cerebellar ataxia and multisystem atrophy. *J Neurol* 2000; 7: 37–40.
 11. Nardocci N, Verga L, Binelli S, Zorzi G, Angelini L, Bugiani O. Neuronal ceroid-lipofuscinosis: A clinical and morpho-logical study of 19 patients. *Am J Med Genet* 1995; 57: 137–41.
 12. Pastor P, Tolosa E. Porażenie nadjądrowe postępujące; aspekty kliniczne i genetyczne: *Curr Opin Neurol (polskie)* 2002; 1 (1).
 13. Kullman DH, Hana MG. Neurological disorders caused by inherited ion – channel mutations. *Lancet* 2002; 1: 157–66.
 14. Brown D. Episodic ataxia (myokimia) syndrome is associated with point mutation in the human potassium channel gene. *Nature Genet* 1994; 8: 136–40.

*Adres: Prof. Wanda Sobczyk, I Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*