



Parkinsonizm młodzieńczy

Juvenile Parkinsonism

JANUSZ WENDORFF, MAREK NADOLSKI

Z Kliniki Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

STRESZCZENIE. Termin „parkinsonizm młodzieńczy” jest znany od około stu lat. W większości przypadków jest to zespół heterogeny. Tylko autosomalnie recesywnie dziedziczący się parkinsonizm młodzieńczy stanowi stosunkowo odrębny zespół chorobowy związany z mutacją w zakresie genu parkiny. Do zasadniczych fenotypowych objawów zespołu należy wczesny początek objawów parkinsonowskich (przed 20 rokiem życia), występowanie ruchów dystonicznych, dobra odpowiedź na L-dopę i wczesne ujawnienie się dyskinez w wyniku jej podawania. Zasadniczą cechą neuropatologiczną różniącą parkinsonizm młodzieńczy autosomalnie recesywny z chorobą Parkinsona jest nieobecność ciał Lewy’ego. Ostatnie badania wskazują, że mutacje w zakresie genu parkiny spotkać można nie tylko w parkinsonizmie młodzieńczym, ale także w typowych przypadkach choroby Parkinsona z ciałami Lewy’ego. Rozpoznanie młodzieńczego parkinsonizmu wymaga różnicowania z szeregiem jednostek chorobowych z dominującymi objawami sztywności, drżenia i dystonii mogących ujawnić się w okresie młodzieńczym, a przede wszystkim z dystonią dobrze poddającą się leczeniu L-dopą i parkinsonizmem wtórnym, objawowym.

SUMMARY. The term „juvenile parkinsonism” has been known for over 100 years. In the majority of cases it is a heterogeneous syndrome. Only the autosomal recessive juvenile parkinsonism was confirmed to be a relatively separate syndrome connected with a mutation in the parkine gene. The early onset (before age 20), dystonic movements, positive response to L-dopa, and early dopa-induced dyskinesia are the main phenotypic features of the syndrome. The absence of Lewy’s bodies is the main pathological difference between the autosomal recessive juvenile parkinsonism and Parkinson’s disease. Recent studies show that parkine mutations are connected not only with autosomal recessive parkinsonism, but may be also found in typical cases of Parkinson’s disease with Lewy’s body pathology. The diagnosis of juvenile parkinsonism demands its differentiation with many other diseases that may appear in adolescence with such main symptoms as rigidity, tremor and dystonia. In the differential diagnosis first and foremost the L-dopa responsive dystonia and secondary symptomatic parkinsonism should be taken into account.

Słowa kluczowe: parkinsonizm młodzieńczy autosomalnie recesywny / gen parkiny / diagnostyka różnicowa

Key words: juvenile parkinsonism / autosomal recessive / parkine gene / differential diagnostics

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych, 1-2% populacji europejskiej powyżej 65 roku życia cierpi na to schorzenie [23]. U bardzo niewielkiego odsetka choroba rozpoczyna się przed 40 rokiem życia – 3,3%, a wyjątkowo przed 20 rokiem życia – 0,3% [21].

Termin „parkinsonizm młodzieńczy” został wprowadzony przed blisko wiekiem. Nozologiczna odrębność jako zespołu chorobowego nie jest jasna. Niektórzy zaliczają do tego zespołu przypadki parkinsonizmu, w którym pierwsze objawy rozpoczynają się przed 40 rokiem życia, określając go jako chorobę Parkinsona o wczesnym początku

[15, 30] lub tylko przed 20 rokiem życia [2, 12].

Większość przypadków parkinsonizmu młodzieńczego stanowi grupę heterogenną [2]. Natomiast stosunkowo jednolity klinicznie i określony genetycznie zespół stanowi parkinsonizm młodzieńczy dziedziczący się autosomalnie recesywnie [9, 12]. Opisywane w ostatnich dwóch latach nowe mutacje genowe odpowiedzialne za ujawnienie się parkinsonizmu młodzieńczego zwiększyły zainteresowanie tym zespołem chorobowym [1, 11, 17, 31]. Uważa się, że jest on związany z mutacją w genie parkiny, najnowsze jednak badania (2001) wskazują, że mutacja dotycząca genu parkiny może być również odpowiedzialna za typową idiopatyczną chorobę Parkinsona [6].

Opisy kliniczne przypadków młodzieńczego parkinsonizmu, a zwłaszcza z początkiem u dzieci w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, są stosunkowo nieliczne [9, 23, 26, 31]. W Polsce przedstawiono w literaturze, jak dotąd, 1 przypadek w 1987 r. [34]. Wyjątkowo rzadkie są opisy badań anatomopatologicznych [29, 30].

PARKINSONIZM MŁODZIEŃCZY DZIEDZICZĄCY SIĘ AUTOSOMALNIE RECESYWNIE

W chorobie Parkinsona z typowym początkiem w średnim i późnym wieku występowanie rodzinne choroby jest stosunkowo rzadkie. Natomiast w młodzieńczym lub wczesnym parkinsonizmie obciążenie rodzinne stwierdzić można od 21-42% [wg 9]. W części przypadków dziedziczenie ma charakter autosomalnie dominujący, w innych autosomalnie recesywny.

Ishihawa i Tsuji w 1996 r. przedstawili 17 przypadków rodzinnych parkinsonizmu o wczesnym początku z dziedziczeniem autosomalnie recesywnym. Charakteryzowały się one przewagą płci żeńskiej, powolną progresją, dobrą reakcją na podanie lewodopy, szybkim pojawieniem się jej niepożąda-

nych objawów, głównie ruchów o charakterze dystonicznym i przedwczesnym wygaszeniem działania leku (*wearing off*). Główne objawy parkinsonowskie: drżenie, sztywność, bradykineza nie są znacznie wyrażone. Drżenie ma charakter posturalny. Chód jest zaburzony głównie przez retropulsje i częste tzw. przymrożenie (*freezing*), czasami znacznie nasilone. Odruchy głębokie u większości pacjentów są wzmożone. Specyficznym objawem u opisanych chorych, a także w innych przypadkach młodzieńczego parkinsonizmu, są dyskinezy, przeważnie dotyczące stopy, wyrażające się wyprostnym ustawieniem palucha, stopy w pozycji końsko-szpotawej lub zgięciem podeszwowym. Po śnie wszystkie objawy parkinsonizmu ulegają poprawie na 30 minut do 2 godzin. U kobiet przez kilka dni przed i po pierwszym dniu miesiączki objawy parkinsonowskie wyraźnie pogarszają się. Poziom kwasu homowanilinowego (HVA) w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niski, a badanie TK i MRI mózgu w niektórych przypadkach wskazuje średnio nasilony zanik płatów czołowych. Wiek, w którym występują pierwsze objawy parkinsonizmu młodzieńczego, a także długość trwania choroby, nie wykazywały korelacji z nasileniem głównych objawów. Wszystkie wymienione objawy są typowe dla parkinsonizmu młodzieńczego o recesywnym typie dziedziczenia, a także dla przypadków sporadycznych o wczesnym początku. Do objawów najbardziej charakterystycznych stwierdzanych we wszystkich przypadkach parkinsonizmu młodzieńczego należy stosunkowa łagodność nasilenia objawów, dyskinezy i korzystne oddziaływanie na L-dopę z wczesnym rozwojem objawów niepożądanych. W przypadkach parkinsonizmu młodzieńczego nie stwierdza się otępienia, zaburzeń ortostatycznych, zaparc, dyzurii i nasilonej maskowatości twarzy. Obraz kliniczny parkinsonizmu młodzieńczego dziedziczącego się autosomalnie recesywnie (przypadki z początkiem do 20 roku życia) różni się od parkinsonizmu o wcze-

snym początku (do 40 roku życia), który wykazuje więcej cech zbliżonych do choroby Parkinsona o późnym początku: rzadkie występowanie rodzinne, brak przewagi którejś z płci, gorszy efekt lewodopy, późniejszy rozwój dyskinezji czy objawów przedwczesnego wygaszenia działania leku.

Ostatnie badania genetyczne wskazują, że parkinsonizm o wczesnym początku z dziennymi fluktuacjami, opisany w 1973 r. przez Yamamurę i wsp., stanowi zespół o tym samym spektrum kliniczno-genetycznym co parkinsonizm młodzieńczy czy parkinsonizm o wczesnym początku [15].

Szereg autorów poświęciło swoje badania *zmianom neuropatologicznym* w parkinsonizmie młodzieńczym, porównując je do zmian stwierdzanych w typowej chorobie Parkinsona o późnym początku [29, 30]. W przypadkach o wczesnym początku stwierdza się stosunkowo typowy obraz anatomopatologiczny: ubytek neuronów z następową glejozą w części brzuszno-bocznej i środkowej istoty czarnej. W części przyśrodkowej i miejscu sinawym populacja neuronów jest mała, ale brak jest glejozy. Mała ilość melaniny i nieobecność ciał Lewy'ego należą do typowych cech parkinsonizmu o wczesnym początku. Ciała Lewy'ego należą do typowych struktur charakterystycznych dla choroby Parkinsona, w której zanik neuronalny i glejoza w istocie czarnej jest rozlana, charakterystyczny jest również zanik i glejoza w miejscu sinawym.

Odrębny nieco obraz kliniczno-anatomopatologiczny wykazuje parkinsonizm młodzieńczy dziedziczący się autosomalnie dominująco. W schorzeniu tym badaniem neuropatologicznym stwierdza się również brak ciał Lewy'ego, ale zanik neuronalny dotyczy zarówno części zbitej jak i siateczkowatej istoty czarnej ze znaczną glejozą w istocie siateczkowatej [29]. Parkinsonizm młodzieńczy o autosomalnie recesywnym typie dziedziczenia stanowi zespół o stosunkowo jednolitych cechach

kliniczno-anatomopatologicznych, co sugeruje genetyczne podłoże zespołu.

ZWIĄZEK PARKINSONIZMU MŁODZIEŃCZEGO Z GENEM PARKINY

Autosomalnie recesywnie dziedziczący się parkinsonizm młodzieńczy jest w przeważającej większości przypadków związany z mutacją genetyczną [10]. Kitada i wsp. zmapowali ten zespół w 1998 r. na długim ramieniu chromosomu 6 (6q25.2-q27), a produkt genu został przez nich nazwany parkiną. Parkina jest białkiem produkowanym przez jeden z największych genów człowieka (1,3 Mb). Obejmuje 12 egzonów kodujących proteinę składającą się z 465 aminokwasów o masie cząsteczkowej 52 kDa.

W znacznej części parkina wykazuje budowę podobną do ubikwityny, białka będącego produktem mutacji genowej odpowiedzialnej za autosomalnie dominującą postać choroby Parkinsona. Obecnie przyjmuje się, że postać ta jest związana z mutacją dwóch genów (alfa-synukleiny i ubikwityny) zlokalizowanych na chromosomie 4p14-16,3 i 2q13 [5, 7]. Ubikwitynacja stanowi proces degradacji białek przez sekwencję enzymów, za który odpowiedzialna jest parkina uważana obecnie za białko aktywujące ubikwitynę [6, 8].

W 1999 r. Shimura i wsp. przeprowadzili badania immunohistochemiczne przy użyciu przeciwciał przeciw parkinie dla wskazania lokalizacji tego białka u pacjentów z chorobą Parkinsona, jak i parkinsonizmem młodzieńczym. Autorzy ci wykazali aktywność parkiny w zawierających melaninę neuronach istoty czarnej u pacjentów z chorobą Parkinsona, a nie stwierdzili jej w mózgach pacjentów z parkinsonizmem młodzieńczym. Uważa się, że białko to spełnia istotną rolę w funkcjonowaniu i przeżywalności neuronów istoty czarnej, a ponieważ ekspresja RNA parkiny jest podobna w wielu in-

nych regionach mózgu, sugeruje się, że ulega ona stabilizacji w istocie czarnej przez przyłączenie do innych specyficznych białek tej okolicy. Wskutek braku parkiny w parkinsonizmie młodzieńczym o recesywnym dziedziczeniu, dochodzi do nadmiernej akumulacji jej substratów, co prowadzi do śmierci neuronów dopaminergicznym. Podkreśla się rolę parkiny w degradacji polipeptydu (*Peal receptor*) bezpośrednio związanego ze śmiercią neuronów [8].

Dla wykazania wpływu genu parkiny na fenotyp w rodzinach chorych z parkinsonizmem młodzieńczym, Lucking i wsp. [2000] poddał badaniu klinicznemu i genetycznemu członków 73 rodzin z parkinsonizmem o wczesnym początku. Stwierdzili oni mutację genu parkiny w połowie badanych przypadków. Chorzy z potwierdzoną mutacją w zakresie genu parkiny różnili się klinicznie znamienne wcześniejszym początkiem choroby, przewagą płci męskiej, rzadziej stwierdzoną mikrografią i asymetrycznym zajęciem kończyn w okresie początkowym choroby, częstszymi ruchami dystonicznymi, żywszymi odruchami głębokimi, większym odsetkiem popraw po lewodopie, jak również częstszym występowaniem dyskinez po jej stosowaniu.

Mutacja w genie parkiny została ustalona tym częściej, im wcześniejszy początek zaobserwowano u chorego: u 77% chorych z objawami do 20 roku życia, a tylko 3% u osób z początkiem powyżej 30 roku życia [13].

Pomimo, iż większość tych objawów jest bardzo charakterystyczna dla mutacji w obrębie genu parkiny, to podkreśla się, że brak jest klinicznych objawów mogących odróżnić przypadki spowodowane mutacją genetyczną genu parkiny i innymi przyczynami. Również w niektórych rodzinach z mutacją genu parkiny szereg osobników cierpi na schorzenie nie różniące się w obrazie kli-

nicznym od klasycznej idiopatycznej choroby Parkinsona. Ostatnio Farrer i wsp. [2001] przedstawili przypadki wskazujące na fakt, że heterozygotyczne mutacje prowadzące do braku białka parkiny mogą prowadzić do parkinsonizmu z patologią ciał Lewy'ego, a hemizygotyczne mutacje zwiększają podatność na zachorowanie na typową chorobę Parkinsona. Publikowany jest także szereg przypadków klinicznych z parkinsonizmem o wczesnym początku, w których stwierdza się nowe mutacje genu parkiny o odmiennym od typowego obrazie chorobowym, np. z objawami mózdkowymi i piramidowymi [17], z zaburzeniami snu [24], lub też w przypadkach sporadycznych [32] o bardzo wczesnym początku, np. u 6 letniego dziecka [31]. Współczesne badania europejskie wskazują, że różnorodne mutacje genowe powodujące homozygotyczną utratę funkcji genu parkiny są najczęstszą przyczyną autosomalnie recesywnie dziedziczonego schorzenia parkinsonizmu młodzieńczego i są to częściej mutacje punktowe niż delecje [1].

RÓŻNICOWANIE PARKINSONIZMU MŁODZIEŃCZEGO

Parkinsonizm młodzieńczy jest schorzeniem bardzo rzadko występującym. Rozpoznanie ustala się na podstawie wcześnie pojawiających się objawów parkinsonowskich, charakterystycznego obrazu klinicznego, sekwencji pojawienia się objawów, dalszego przebiegu i oddziaływania na L-dopę. Zasadniczym jednak zagadnieniem jest różnicowanie z innymi stanami chorobowymi, w których mogą występować niektóre z wiodących objawów parkinsonizmu młodzieńczego samodzielnie lub w skojarzeniu. Do schorzeń tych należą choroby rodzinno-dziedziczne, a także – częściej stwierdzany w tym wieku – wtórny, objawowy parkinsonizm (tabl. 1).

Tablica 1. Różnicowanie parkinsonizmu młodzieńczego

<p>Choroby rodzinno-dziedziczne przebiegające z dystonią, sztywnością, drżeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> – dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę – dystonia mięśniowa torsyjna - postać klasyczna – napadowa dystonia prowokowana ruchem – dystonia napadowa nieprovokowana ruchem – zespół dystonia-parkinsonizm o nagłym początku – młodzieńczy zespół dystonia-parkinsonizm – choroba Wilsona – choroba Huntingtona – choroba Hallervorden-Spatza – ataksje rdzeniowo-mózdkowe – rodzinne zwapnienia w jądrach podstawy – cytopatie mitochondrialne z martwicą prążkowiec – ceroid-lipofuscynoza neuronalna – postać młodzieńcza leukodystrofii metachromatycznej – choroba Niemana-Picka typ C – odmiana młodzieńcza <p>Wtórny (nabyty, objawowy) parkinsonizm</p> <ul style="list-style-type: none"> – infekcje: pozapalny, SSPE, AIDS, choroby prionowe – leki: blokujące receptory dopaminowe, np. haloperidol, flunarizyna, metoklopramid – zatrucia ostre: CO – inne: guzy, wodogłowie, udar mózgu, uraz, odległe objawy w encefalopatiach stacjonarnych, zaburzenia psychogenne

Obraz parkinsonizmu młodzieńczego wykazuje znaczne podobieństwo do zespołu Segawy, czyli do *wrodzonej dystonii postępującej z nasilonymi wahaniami dziennymi* [25]. Dystonia ta dobrze oddziałuje nawet na małe dawki lewodopy. Nygard i wsp. zaproponowali dla niej nazwę dystonii z dobrą odpowiedzią na lewodopę (DRD) [19]. Oprócz tej typowej cechy zespół charakteryzuje się stosunkowo łagodnym nasileniem ruchów dystonicznych i zaburzeniami chodu z usztywnieniem kończyn dolnych. Podobnie jak w parkinsonizmie młodzieńczym obserwuje się wyraźną poprawę w godzinach rannych. Początek jest na ogół wczesny, przed 10 rokiem życia, pierwszym objawem są ruchy dystoniczne w obrębie stopy, później dołączają się objawy dystoniczne w zakresie kończyn górnych i szyi, a także objawy zespołu parkinsonowskiego (zubożenie mimiki, spowolnienie, sztywność), czasami również

wygórowane odruchy z objawem Babińskiego. W rozpoznaniu różnicowym z zespołem parkinsonizmu młodzieńczego zwraca się uwagę, że na dystonię z dobrą odpowiedzią na lewodopę częściej chorują dziewczynki, charakteryzuje się ona wcześniejszym początkiem, wyraźniejszą poprawą po śnie, ruchy dystoniczne są bardziej nasilone, efekt lewodopy korzystniejszy, brak jest dyskinez w wyniku jej stosowania, nie występują objawy wcześniejszego wygaszania działania leku (*wearing-off*) [15]. Rajput i wsp. pierwsi opublikowali badania neuropatologiczne w dystonii z dobrą odpowiedzią na lewodopę i stwierdzili w nich małą zawartość melaniny bez ubytku neuronów i glejzozy w istocie czarnej i brak ciał Lewy'ego. Miejsce sinawe ma prawidłową populację komórek i zawartość melaniny (tabl. 2).

Tablica 2. Różnicowanie autosomalnie dziedziczącego się parkinsonizmu młodzieńczego (I), choroby Parkinsona o wczesnym początku (II) i dystonii dobrze leczącej się lewodopą (III) [wg Matsumine i wsp. 1998]

Objawy kliniczne	I	II	III
Sposób dziedziczenia się	autosomalny recesywny	–	autosomalny dominujący
Średni wiek początkowych objawów	20	30	<10
Dominacja płci	m<ż	m=ż	m<ż
Poprawa po śnie	+	–	++
Drżenie:			
drobnofaliste	+	±	+
grubofaliste	±	+	–
Dystonia	+	+	+++
Dystonia po lewodopie	++	+	–
Objawy neuropatologiczne:			
zanik neuronów i glejozy w istocie czarnej	ogniskowa	rozlana	brak
depigmentacja w istocie czarnej	++	+	++
ciała Lewy'ego w istocie czarnej	brak	rozlane	brak
zanik neuronów w miejscu sinawym	+	++	–

Nygaard i wsp. [1993] zmapowali gen, którego mutacja jest odpowiedzialna za dystonię z dobrą odpowiedzią na lewodopę na długim ramieniu chromosomu 14. Udowodniono, że gen ten jest odpowiedzialny za syntezę tetrahydrobiopteryny, kofaktora w syntezie dopaminy. Zespół dziedziczy się autosomalnie dominująco z niepełną penetracją. W Polsce ostatnio Sławek i wsp. [2001] opisali przypadki dwóch chorych z dystonią z dobrą odpowiedzią na lewodopę, które przez kilka lat sprawiały duże trudności rozpoznawcze [28]. Autorzy ci podkreślili istotność przeprowadzenia próby leczenia preparatami L-dopy w każdym przypadku dystonii w wieku dziecięcym lub młodzieńczym, która może być błędnie przez wiele lat traktowana jako mózgowe porażenie dziecięce lub dystonia torsyjna uogólniona. *Dystonia mięśniowa torsyjna w klasycznej postaci* opisanej przez Oppenheima dziedziczy się autosomalnie dominująco. Początek objawów charakteryzuje się dystrybucją bimodalną (początek w 9 i 45 roku życia). Pomimo początkowych objawów ognisko-

wej dystonii u dzieci szybko dochodzi do objawów dystonii uogólnionej obejmującej zarówno kończyny jak tułów. Nasilenie objawów dystonicznych w parkinsonizmie młodzieńczym nie jest uogólnione, nie ma dysfagii, ruchów mimowolnych w obrębie mięśni twarzy czy blefarospasmu, charakterystycznych dla dystonii torsyjnej. Mutacja genu odpowiedzialna za klasyczną dystonię torsyjną znajduje się na chromosomie 9q34.1. Opisano szereg innych mutacji genowych odpowiedzialnych za różne formy fenotypowe dystonii napadowych mogących się ujawnić w wieku młodzieńczym: *dystonie napadowe prowokowane i nieprowokowane przez ruch*.

W różnicowaniu z parkinsonizmem młodzieńczym znaczenie może mieć *zespół dystonia-parkinsonizm* o nagłym początku, opisany jako wariant idiopatycznej dystonii torsyjnej [3]. Schorzenie to powoduje mutacja genu zlokalizowana w ramieniu długim 19 chromosomu. Zaburzenie charakteryzuje się ostrym (w ciągu godzin) lub podostrym (w ciągu tygodni) rozwinięciem się objawów

uogólnionej dystonii i parkinsonizmu słabo oddziałujących na lewodopę. Wiek wystąpienia schorzenia obejmuje okres młodzieńcy do 45 roku życia.

Objawowa dystonia uogólniona w wieku młodzieńczym częściej może być spowodowana *ostrą encefalopatią (niedotlenieniową, infekcyjną lub metaboliczną)* lub przewlekłą, w której objawy ujawniają się w okresie odległym od czasu uszkodzenia. Z tym drugim mechanizmem można mieć do czynienia u dzieci, lub nawet młodzieży, w wyniku *okotoporodowej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej lub/i hiperbilirubinowej*. Potwierdzenie związku wystąpienia ruchów mimowolnych z dawno przebyłym schorzeniem może być trudne w przypadkach, w których objawy przed ujawnieniem się dystonii objawowej były bardzo mało wyrażone lub gdy przebieg schorzenia był nietypowy. Jeżeli objawom nieznacznie nasilonej dystonii towarzyszy sztywność i wygórowanie odruchów, wówczas różnicowanie kliniczne z parkinsonizmem młodzieńczym może być konieczne.

Nowe objawy pojawiające się u młodzieży z ustabilizowanym od dzieciństwa obrazem chorobowym zwykle nie są dowodem na postępujący charakter schorzenia, ale na nową objawową manifestację dawno przebytego uszkodzenia mózgu. Badanie MRI mózgu wykonane w takich przypadkach wyklucza procesy ekspansywne (guz, powiększająca się torbiel okolicy jąder podstawy) udar mózgu czy bezpośrednie następstwa urazu. Przeprowadzenie badań immunologicznych konieczne jest dla rozpoznania *zespołu antyfosfolipidowego*, a biochemicznych, enzymatycznych i genetycznych - konieczne przy podejrzeniu *cytopatii mitochondrialnych z martwicą prażkowiec*. Dobrze znana jest na ogół neurologom konieczność różnicowania młodzieńczego parkinsonizmu z *chorobą Wilsona i Huntingtona*.

Stosunkowo rzadziej spotyka się *chorobę Hallervorden-Spatza*, w której różnicowanie z parkinsonizmem młodzieńczym należy

również włączyć do algorytmu postępowania diagnostycznego. Choroba ta charakteryzuje się kilkoma dość stałymi objawami: postępującą dystonią ustno-zuchwową, sztywnością, zwyrodnieniem siatkówki, objawami zajęcia układu piramidowego i upośledzeniem rozwoju umysłowego. W większości przypadków zaczyna się od zaburzeń chodu i objawów dystonii ustno-zuchwowej w pierwszych latach życia. Początek może być również późniejszy – w okresie młodzieńczym, a nasilona sztywność i dystonia sugerować objawy parkinsonizmu młodzieńczego. Typowym obrazem w MRI w sekwencji T₂ są zwiększające się z czasem trwania choroby zmiany hipointensywne w gałkach białych (i istocie czarnej) oraz hiperintensywne w części centralnej lub przednio przyśrodkowej (tzw. „oko tygrysa”), zależne od gromadzenia się żelaza. Choroba Hallervorden-Spatza jest spowodowana defektem genu kinazy pantotenowej (PANK2) w chromosomie 20p12.3-p13. a mechanizm jest związany ze stresem oksydacyjnym [36]. Obecnie przyjmuje się, że postać dziecięca charakteryzuje się stosunkowo stałym obrazem klinicznym, podczas gdy u dorosłych wykazuje znaczną zmienność kliniczną i neuropatologiczną.

W różnicowaniu parkinsonizmu młodzieńczego należy wykluczyć także *postać młodzieńczą leukodystrofii metachromatycznej*. Obok bradykinezji, w niektórych przypadkach tego schorzenia można stwierdzić sztywność, wzmożone odruchy głębokie i drżenie. Dla diagnostyki choroby konieczne jest wykonanie: MRI mózgu, badania poziomu sulfatydów w moczu, poziomu arylosulfatazy w surowicy, przewodnictwa nerwowego, badania genetycznego.

Do rzadziej spotykanych chorób metabolicznych z ruchami mimowolnymi o charakterze dystonii w wieku dziecięcym należy *choroba Niemana-Picka typ C*. W Polsce ostatnio Mierzewska i wsp. opisali 5 przypadków. W 2/3 przypadków początek choroby notuje się pomiędzy 3 a 8 rokiem życia,

w jednym z opisanych przez Mierzewską – początek zauważono w wieku lat 13. Do stałych objawów w tej postaci należą ruchy dystoniczne obok objawów mózdkowych i zaburzeń ruchów gałek ocznych w pionie, nietrzymanie moczu, wydrążenie stóp i niewielka splenomegalia. Diagnostyka biochemiczna opiera się na wykryciu spichrzania wolnego cholesterolu w fibroblastach skóry. U podłoża zaburzenia leży spichrzanie się wolnego cholesterolu w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Choroba ma uwarunkowanie genetyczne, a gen, którego mutacja jest odpowiedzialna za jej wystąpienie, został zlokalizowany na chromosomie 18q11.

W różnicowaniu parkinsonizmu młodzieńczego należy wziąć pod uwagę także *parkinsonizm indukowany przez leki*, w tym dość często stosowany u dzieci haloperidol, metoklopramid i blokery kanałów wapniowych, np. flunarizina (tablica 1). Parkinsonizm jako objaw niepożądany tych leków ma charakter odwracalny i jest związany z blokowaniem receptorów dopaminowych. W rodzinach pacjentów z parkinsonizmem młodzieńczym spotyka się przypadki, w których parkinsonizm był spowodowany podaniem haloperidolu [14], lub też mała dawka haloperidolu może być czynnikiem sprzyjającym ujawnieniu się parkinsonizmu młodzieńczego [34]. Na związek między przewlekłym lub doraźnym podawaniem haloperidolu a ekspresją mRNA parkiny w mózgu zwrócili ostatnio uwagę Nakahara i wsp. [2001]. Leczenie haloperidolem w dawce 2 mg/kg podwyższa poziom mRNA parkiny w prążkowi, jądrze sinawym; nie obserwuje się natomiast takiego wzrostu w części przyśrodkowej kory przedczołowej i istocie czarnej.

Wśród innych przyczyn wtórnego, objawowego parkinsonizmu spotykanego u młodzieży można wymienić parkinsonizm *po zapaleniu mózgu*, a także w wyniku *obustronnej martwicy gałki bladej w wyniku zatrucia CO*. Dwa takie przypadki mieliśmy

możliwość obserwować u młodzieży w Klinice Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w ostatnich latach [niepublikowane].

Postawienie podejrzenia rozpoznania parkinsonizmu młodzieńczego jest możliwe głównie na podstawie obecności dość charakterystycznych objawów klinicznych. Wymaga jednak szerokiej diagnostyki celem wykluczenia stanów i jednostek chorobowych, w których parkinsonizm należy do typowych lub mniej typowych objawów chorobowych. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia w wieku młodzieńczym jest znacznie większe niż parkinsonizmu młodzieńczego. Ustalenie rozpoznania autosomalnie recesywnie dziedziczącego się parkinsonizmu młodzieńczego ułatwić może wykonanie trudno dziś dostępnych w Polsce badań genetycznych celem ustalenia mutacji w zakresie genu parkiny.

PIŚMIENNICTWO

1. Abbas N, Lucking CB, Ricard S, Durr A, Bonifati V, De-Michele G, Bouley S, Vaughan JR, Gasser T, Marconi R, Broussole E, Brefel-Courbon C, Harhangi BS, Oostra BA, Fabrizio E, Bohme GA, Pradier L, Wood NW, Filla A, Meco G, Deneffe P, Agid Y, Brice A. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum Mol Genet* 1999; 8 (4): 567-74.
2. Cordaso F, Camargos S. Juvenile parkinsonism: a heterogeneous entity. *Eur J Neurol* 2000; 7 (5): 467-71.
3. Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL, Brashear A, Farlow MR, Perry TR, Walsh LE, Kasarskis EJ, Butler IJ, Breakefield XO. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology* 1993; 43 (12): 2596-602.
4. Dwork AJ, Balmaceda C, Fazzini EA, MacCollin M, Cote L, Fahn S. Dominantly inherited, early onset parkinsonism: neuropathol-

- ogy of a new form. *Neurology* 1993; 43: 69-74.
5. Farrer M, Gwin-Hardy K, Muentner M, De Vrieze FW, Crook R, Perez-Tur J, Lincoln S, Maraganore D, Adler C, Newman S, MacElwee K, McCarthy P, Miller C, Waters C, Hardy J. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 1999; 8 (1): 81-5.
 6. Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D, Forna L, Gwin-Hardy K, Petrucelli L, Hussey J, Singelton A, Tonner C, Hardy J, Langston W. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkine mutation. *Ann Neurol* 2001; 50: 293-300.
 7. Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznaï B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18 (3): 262-5.
 8. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 2001; 105 (7): 891-902.
 9. Ishihawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 1996; 47: 160-6.
 10. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-8.
 11. Kuroda Y, Mitsui T, Akaike M, Azuma H, Matsumoto T. Homozygous deletion mutation of the parkin gene in patients with atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (2): 231-4.
 12. Langston JW, Tan LC. Juvenile parkinsonism: a term in search of identity. *Eur J Neurol* 2000; 7 (5): 465-6.
 13. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De-Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid V, Brice A. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (21): 1560-7.
 14. Martin WE, Resch IA, Baker AB. Juvenile parkinsonism. *Arch Neurol* 1971; 25: 294-9.
 15. Matsumine H, Yamamura Y, Kabayashi T, Nakamura S, Kuzuhara S, Mizuno Y. Early onset parkinsonism with diurnal fluctuation maps to a locus for juvenile parkinsonism. *Neurology* 1998; 50 (5): 1340-5.
 16. Mierzewska H, Zdzienicka E, Czartoryska B, Zaremba J. Obraz kliniczny dziecięcej i młodzieńczej choroby Niemana-Picka C. *Neurol Dziec* 2000; 9 (18): 64-70.
 17. Munoz E, Pastor P, Marti MJ, Oliva R, Tolosa E. A new mutation in parkin gene in a patient with atypical autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Neurosci Lett* 2000; 289 (1): 66-8.
 18. Nakahara T, Gotoh L, Motomura K, Kawanami N, Ohta H, Hirano M, Uchimura H. Acute and chronic haloperidol treatments increase parkin mRNA levels in the rat brain. *Neurosci Lett* 2001; 306 (1-2): 93-6.
 19. Nygard TG, Marsden CD. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 374-7.
 20. Nygard TG, Wilhelmsen KC, Rich NJ, Brown DL, Trugman JM, Gilliam TC, Fahn S, Weeks DE. Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nat Genet* 1993; 5 (4): 386-91.
 21. Pineda DA, Buritica O, Sanchez JL, Uribe CS, Arana A. Parkinsonian syndromes in Medellin (Colombia). *Rev Neurol* 2000; 31 (10): 936-43.
 22. Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S, Chang LG, Hornykiewicz O. Dopa - responsive dystonia: pathological and biochemical observation in a case. *Ann Neurol* 1994; 35 (4): 396-402.
 23. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in Europe: the Europarkin-son Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (1): 10-15.

24. Rye DB, Johnston LH, Watts RL, Bliwise DL. Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder, sleepiness, and daytime REM onset. *Neurology* 1999; 53 (8): 1868-70.
25. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-33.
26. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13 (6): 885-94.
27. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Yoshikawa M, Kitada T, Matsumine H, Asakawa S, Minoshima S, Yamamura Y, Shimizu N, Mizuno Y. Immunohistochemical and subcellular localization of Parkin protein: absence of protein in autosomal recessive juvenile parkinsonism patients. *Ann Neurol* 1999; 45 (5): 668-72.
28. Sławek J, Potasz P, Dobrowolski JM. Dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę (choroba Segawy) u dwóch chorych. *Neurol Dziec* 2001; 10 (19): 99-107.
29. O'Sullivan JD, Hanagasi HA, Daniel SE, Tidswell P, Davies SW, Lees AJ. Neuronal intranuclear inclusion disease and juvenile parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15 (5): 990-5.
30. Takahashi H, Ohama E, Suzuki S. Familial juvenile parkinsonism clinical and pathologic study in a family. *Neurology* 1994; 44: 437-41.
31. Takei K, Yamamoto T, Asano Y, Iwasaki S, Shimazu K. A case of autosomal recessive juvenile parkinsonism (AR-JP) with onset at the age of 6 years. *Rinsho-Shinkeigaku* 2000; 40 (6): 596-9.
32. Ujike H, Yamamoto M, Yamaguchi K, Kanzaki A, Takagi M, Kuroda S. Two cases of sporadic juvenile Parkinson's disease caused by homozygous deletion of Parkin gene. *No-To-Shinkei* 1999; 51 (12): 1061-4.
33. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW. Localization of novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 2001; 68 (4): 895-900.
34. Wendorff J. Parkinsonizm młodzieńczy. *Przegl Ped* 1987; 17 (4): 268-72.
35. Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T, Kono C. Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptom. *Neurology* 1973; 23: 239-44.
36. Zhon B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001; 28 (4): 345-9.

*Adres: Doc. Janusz Wendorff, Klinika Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki,
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź.*