

Pontocerebeliarinė hipoplazija: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

L. Anužis*
E. Buivydas*
D. Petrova**
M. Šukys***
R. Gleiznienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Radiologijos klinika

***Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Genetikos ir molekulinės medicinos klinika

Santrauka. Pontocerebeliarinė hipoplazija (PCH) – tai grupė retų autosominiu recesyviniu būdu paveldimų neurodegeneracinių sutrikimų, prasidedančių intrauteriniu periodu ir pasireiškiančių smegenėlių hipoplazija ar atrofija, mikrocefalija, ventralinės tilto dalies hipoplazija bei įvairiais klinikiniais simptomais. Šiai patologijai būdingi pirmieji klinikiniai simptomai pasireiškia jau neonataliniu arba kūdikystės periodu. Stebima progresuojanti mikrocefalija, rijimo ir čiulpimo refleksų sutrikimai, naujagimio neramumas, generalizuotas klonusas, nepakankamas valingų judesių ir kognityvinių funkcijų vystymasis, distonija. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (MRT), kartu su klinikiniais požymiais, yra labai reikšmingas įtariant ir diagnozuojant PCH. Būdingiausi PCH2 tipo MRT požymiai: koronariniuose pjūviuose stebima smegenėlių „laumžirgio“ konfigūracija, nestebimas tilto iškyšulys arba matomas ryškus jo sumažėjimas, įvairaus laipsnio smegenų žievės atrofija, vėluojanti mielinizacija. Pontocerebeliarinės hipoplazijos 2A subtipo diagnozei patvirtinti reikalingi genetiniai tyrimai – nustatytas homozigotinis aminorūgštį keičiantis pokytis *TSEN54* gene. Šiame straipsnyje pristatomas paciento, sergančio PCH2A subtipu, klinikinis atvejis, kai diagnozė buvo įtarta, remiantis klinikiniais bei MRT požymiais, ir patvirtinta nustatčius homozigotinį aminorūgštį keičiantį pokytį *TSEN54* gene.

Raktažodžiai: pontocerebeliarinė hipoplazija, PCH, *TSEN54*, MRT.

ĮVADAS

Pontocerebeliarinė hipoplazija (PCH) – tai grupė retų autosominiu recesyviniu būdu paveldimų neurodegeneracinių sutrikimų, prasidedančių intrauteriniu periodu ir pasireiškiančių smegenėlių hipoplazija ar atrofija, mikrocefalija, ventralinės tilto dalies hipoplazija bei įvairiais klinikiniais simptomais [1, 2]. Remiantis klinikiniais ir radiologiniais požymiais bei specifinių genų pokyčiais, aprašoma 11 PCH tipų [3, 4]. Nors šie tipai turi bendrų požymių, tokių kaip smegenėlių bei tilto atrofija ar hipoplazija, progresuojanti mikrocefalija, tačiau klinikiniai ir neuroradiologiniai požymiai varijuoja tiek tarp skirtingų tipų, tiek tarp tam tikru tipu sergančių pacientų [3, 4]. Skirtingų PCH ti-

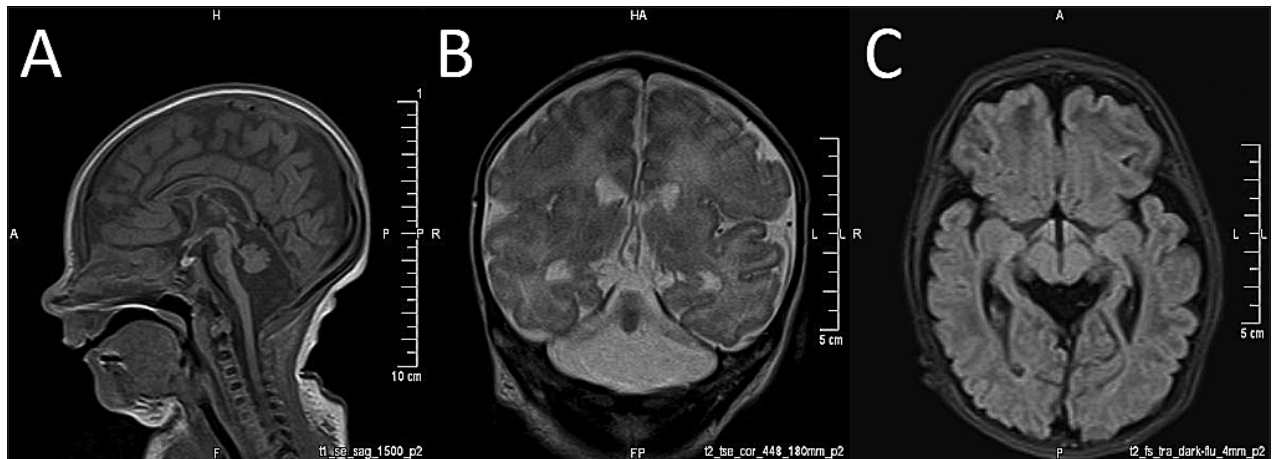
pų paplitimas yra nevienodas, dažniausiai diagnozuojamas antrasis tipas, kuris sudaro 80 % visų PCH atvejų. Jis susijęs su įvairių (*TSEN54*, *TSEN2*, *TSEN34*, *SEPSECS*, *VPS53*, *TSEN15*) genų patogeniniais pokyčiais. Atitinkamai šių genų pokyčiai lemia skirtingus PCH2 subtipus – PCH2A, PCH2B, PCH2C, PCH2D, PCH2E, PCH2F, iš kurių dažniausias – PCH2A (apie 90 % visų PCH2 tipo atvejų) [3, 5]. Nors PCH2A ir yra dažniausias PCH subtipas, sergamumas PCH2A yra mažesnis nei 1:200 000 [2, 6]. Už šį subtipą atsakingas 17 chromosomoje esančio geno *TSEN54* aminorūgštį keičiantis pokytis (angl. *missense type mutation*) (p.A307S) [5]. *TSEN54* genas reguliuoja transportinės RNR sukirpimą (angl. *splicing*), taip veikdamas tam tikrų baltymų sintezę, todėl tinkama geno raiška yra būtina tinkamam neuronų funkcionavimui [2].

Pirmieji PCH2A subtipo požymiai pasireiškia jau neonataliniu arba kūdikystės periodu [2]. Šiam subtipui būdinga progresuojanti mikrocefalija, rijimo ir čiulpimo refleksų sutrikimai, naujagimio neramumas, generalizuotas

Adresas:

Linas Anužis
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija, Medicinos fakultetas
El. paštas linas.anuzis@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.



Pav. MRT skenai.

A – T1W, sagitalinė plokštuma, B – T2W koronarinė plokštuma: maža užpakalinė dauba, smegenų kamieno, tilto, smegenėlių ir *corpus callosum* hipoplazija, laumžirgį primenanti smegenėlių pusrutulių ir kirmino konfigūracija; C – T2W/FLAIR, aksialinė plokštuma, labai praplatėjusi peripontinė cisterna, praplatėjusios Silvijaus vagos.

klonusas, nepakankamas valingų judesių bei kognityvinių funkcijų vystymasis, distonija [3, 7].

Neuroradiologiniai tyrimai yra būtini bet kurio PCH tipo diagnozei nustatyti. Reikšmingiausias iš jų – magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Svarbiausi PCH2A subtipo radiologiniai požymiai yra smegenų kamieno bei smegenėlių hipoplazija – smegenėlių pusrutuliai paveikiami labiau nei kirminas. Taip pat smegenų žievėje dažnai stebima įvairaus laipsnio atrofija [4, 8].

Šiame straipsnyje pristatomas paciento, sergančio PCH2A subtipu, klinikinis atvejis, kai diagnozė buvo įtarta, remiantis klinikiniais bei MRT požymiais, ir patvirtinta, nustatčius homozigotinę aminorūgščių keičiantį pokytį *TSEN54* gene.

ATVEJO ANALIZĖ

29 m. amžiaus nėščiajai trečio lygio lignoninėje buvo atlikta cezario pjūvio operacija dėl kliniškai siauro dubens. Gimė visiškai išnešiotas vyriškos lyties naujagimis, tačiau dėl kvėpavimo nepakankamumo naujagimiui atlikta dirbtinė plaučių ventilacija. Iš karto po gimimo naujagimio būklė pagal APGAR skalę – 6 balai, po gaivinimo – 9 balai. Naujagimiui nustatyta hipotrofija (svoris – 2498 g, ūgis – 46 cm) ir mikrocefalija (galvos apimtis – 31 cm). Taip pat buvo stebima keletas netipinių fenotipo bruožų: plokščias veido profilis, nežymiai deformuoti ausų kaušeliai, kairiosios ausies padėtis kiek žemesnė, kairiosios pėdos antras pirštas dengia pirmą pirštą, kūnas ir ausų kaušeliai apaugę plaukais, stebima duobutė sakralinėje srityje. Visame kūne stebėtas hipertonusas. Dėl hipertonuso, silpno čiulpimo ir rijimo refleksų maitinimas krūtimi buvo neįmanomas, todėl įvestas nazogastrinis zondas. Taip pat pastebėta, kad naujagimis nefiksavo žvilgsnio, akimis nesekė objektų. Antrą gyvenimo dieną abiejose kojose ir rankose atsirado nežymus tremoras. Taip pat stebėti nepastovūs, savaimė

praeinantys desaturacijos epizodai, dažniausiai atsirandantys miegant, todėl paskirtas papildomas deguonis per veido kaukę. Po savaitės būklė išliko santykinai nepakitusi – nuolat stebimas hipertonusas, epizodiškai stebimas liežuvio tremoras, sustiprėję saugyslių refleksai ir klonusas. Beveik nestebėti spontaniai galūnių judesiai, nors medicininė apžiūra greitai sukeldavo hiperkinetinius judesius bei tremorą. Iš pradžių stebėti žagsėjimo kartu su tachikardija epizodai, vėliau prasidėjo akių vokų trūkčiojimas kartu su seilėtekiu bei tachikardija. Įtarta, kad taip naujagimiui pasireiškia epilepsijos priepuoliai. Simptominiam gydymui paskirtas fenobarbitalis. Siekiant paneigti subklinikinį epileptiforminį aktyvumą, pacientui atlikta elektroencefalografija (EEG), tačiau jokių reikšmingų epileptiforminio aktyvumo požymių nestebėta. Vis dar buvo reikalingas nazogastrinis zondas, nes naujagimio čiulpimo ir rijimo refleksai išliko silpni, taip pat retkarčiais kaupdavosi seilės, kurias reikėdavo atsiurbti. Pacientui atlikta galvos smegenų MRT (T2W/TSE (TR 6000 ms, TE 108 ms), T1W/SE (TR 1500 ms, TE 12 ms), T2W/FLAIR (TR 7850 ms, TE 120 ms), T2W/fl2d/hemo (TR 636 ms, TE 39.5 ms), DWI/ADC (TR 2900 ms, TE 89 ms), T1W/IR (TR 7000 ms, TE 69 ms), TOF/3D/art (TR 23, TE 7)). Aptikta pakitimų, leidžiančių įtarti pontocerebeliarinę hipoplaziją – maža užpakalinė dauba, smegenėlių pusrutulių ir kirmino hipoplazija, laumžirgį primenanti smegenėlių konfigūracija, smegenų kamieno, tilto bei *corpus callosum* hipoplazija. Neuronų migracijos sutrikimų nestebėta. Taip pat buvo stebėta nežymi komunikuojanti hidrocefalija ir šiek tiek praplatėjusios Silvijaus vagos. MRT matomos labai praplatėjusios peripontinė ir *ambiens* cisternos (pav.). Atliktas kariotipo tyrimas – vyriškas kariotipas su pericentrine inversija 9 chromosomoje tarp trumpojo peties p11 ir ilgojo peties q13 segmentų. Kariotipas 46,XY, inv (9) (p11q13).

Po 24 dienų gydymo lignoninėje pacientas buvo išrašytas. Papildomo deguonies poreikis išnyko, tačiau išliko hipertonusas, nebuvo čiulpimo ir rijimo refleksų, todėl nazo-

gastrinis zondas vis dar buvo reikalingas. Praėjus mėnesiui po išrašymo iš ligoninės, pacientui atlikta perkutaninė endoskopinė gastrostomija (PEG). Po keturių mėnesių pacientas pakartotinai konsultuotas gydytojo genetiko. Buvo nustatyta persistuojanti mikrocefalija (galvos apimtis – 37,5 cm). Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf institute buvo atlikta 4 genų sekoskaita – *CASK* (egzonų 1-27), *TSEN54* (egzonų 2-5, 8), *TSEN34* (egzono 2), *TSEN2* (egzonų 2-12). Nustatytas *TSEN54* geno 8 egzono homozigotinis aminorūgštį keičiantis pokytis (angl. *missense type mutation*) c.919G>T p.Ala307Ser. Patvirtinta, kad abu tėvai heterozigotiniai geno nešiotojai. Taip pat nustatytas nežinomos klinikinės reikšmės heterozigotinis *TSEN2* geno pokytis c.1135A>G, p.Ser379Gly. Genas *TSEN54* bialelinis patogeninis variantas patvirtina PCH2A diagnozę. Kadangi liga paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir abu tėvai yra geno nešiotojai, tikimybė kitam vaikui sirgti šia liga – 25 %, 50 % tikimybė, kad vaikas bus sveikas nešiotojas, ir 25 % tikimybė, kad vaikas nepaveldės pokyčių.

Pacientei buvo atlikta įprastinė prenatalinė diagnostika, kurios metu patologinių pokyčių nebuvo stebėta, tačiau trečiame trimestre atliktame ultragarsiniame tyrime buvo nustatytas polihidramnionas.

DISKUSIJA

Pristatome vyriškos lyties naujagimio, sergančio pontocebeliarinės hipoplazijos antruoju A subtipu, klinikinį atvejį. Paciento klinikiniai požymiai sutampa su literatūroje aprašomais PCH2A subtipo požymiais. Namavar ir kt. atliktame tyrime, kurio imtį sudarė 169 pacientai su įtariama PCH ir kuriame nustatyti 88 atvejai su *TSEN54* p.A307S mutacija, aptiko, kad statistiškai reikšmingai šiai mutacijai būdingi klinikiniai požymiai yra progresuojanti mikrocefalija (požymis buvo būdingas 100 % pacientų su šia mutacija), rijimo sutrikimai, lemiantys nazogastrinio maitinimo vamzdelio ar PEG poreikį (98,6 %), diskinezija, distonija (95,8 %), klonusas (90 %), centrinis regėjimo sutrikimas (86,7 %) [9]. Visi minėti požymiai buvo būdingi ir mūsų pacientui, išskyrus centrinio regėjimo sutrikimą, kuris nebuvo nei patvirtintas, nei paneigtas – pacientas du kartus konsultuotas gydytojo oftalmologo, pakitimų akyse nestebėta, tačiau tai neekskliuduoja centrinio regėjimo sutrikimo, kuriam diagnozuoti reikia detalesnių tyrimų. Tačiau ne visi PCH2A subtipui būdingi požymiai išryškėja naujagimystės periodu. Namavar ir kt. išskyrė 2 periodus pagal klinikinį požymių pasireiškimo laiką: neonatalinį periodą ir kūdikystę ar vyresnį amžių [8]. Minėtame tyrime klonusas, sutrikęs čiulpimo refleksas ir rijimo sutrikimai stebėti nuo pat gimimo, o choreoatetoidiniai judesiai, įvairaus laipsnio spastiškumas, progresuojanti mikrocefalija, nepakankamas valingos motorinės veiklos ir kognityvinių funkcijų vystymasis pasireiškė kūdikystėje ar kiek vėliau [8]. Navamar ir kt. antrina Iciar Sánchez-Albisua ir kt. Jų atliktame tyrime, kurio imtį sudarė 33 pacientai, sergantys

PCH2A, 29 pacientams (88 %) stebėti choreoatetoidiniai judesiai, tačiau vidutiniškai jie pasireiškė 3,8 mėn. amžiaus pacientams [6]. Panašūs rezultatai stebėti ir analizuojant epilepsiją – Navamar ir kt. nustatė, kad epilepsija pasireiškė 81,5 % pacientų, sergančių PCH2A, ir jos pasireiškimo tikimybė didėjo su amžiumi. Iciar Sánchez-Albisua ir kt. tyrime traukulių pasireiškimo dažnis buvo 82 %, o vidutinis traukulių pradžios amžius – 2 metai ir 5 mėnesiai [6, 9]. Mūsų aptariamam pacientui kliniškai įtarta epilepsija, buvo atliktas EEG tyrimas, tačiau epileptiforminių pakitimų neregistruota. Nors traukuliai yra dažnas klinikinis ligos požymis, jis nėra specifinis PCH2A subtipui, nes jų dažnis statistiškai reikšmingai nesiskiria tarp homozigotinę *TSEN54* p.A307S mutaciją turinčių ir kitas neidentifikuotas PCH mutacijas turinčių pacientų [9].

Mūsų pristatytam pacientui taip pat pasireiškė ir ne neurologiniai požymiai, tokie kaip maitinimosi sutrikimai ir apnėjos epizodai [3]. Iciar Sánchez-Albisua ir kt. atliktame tyrime visi pacientai turėjo maitinimosi sutrikimų, kurie prasidėjo vidutiniškai per pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius. PEG buvo atlikta 66,7 % pacientų, vidutiniškai – 3 metų ir 8 mėn. amžiaus pacientams. Mūsų atveju PEG buvo atlikta apie 2 mėnesių amžiaus pacientui, nes maitinimosi sutrikimai pasireiškė nuo pat gimimo [6]. Taip pat mūsų pacientui buvo stebėti dažniausiai naktį atsirandantys desaturacijos epizodai, kurie, paskyrus deguonį per kaukę, pranykdavo. Iciar Sánchez-Albisua ir kt. atliktame tyrime nustatė, kad 67 % PCH2A subtipą turinčių vaikų patyrė apnėjas, dažniausiai naktį [6].

Magnetinio rezonanso tyrimas, kartu su klinikiniais požymiais, yra labai reikšmingas įtariant ir diagnozuojant PCH. PCH diagnostikoje svarbiausi yra koronariniai T2W ir sagitaliniai T1W arba T2W sekų vaizdai [10]. Būdingiausias PCH2 tipo MRT požymis – koronariniuose pjūviuose stebima smegenėlių „laumžirgio“ konfigūracija (smegenėlių pusrutuliai suplokštėję ir labai sumažėję – primena laumžirgio sparnus), o smegenėlių kirminas nežymiai sumažėjęs – panašus į laumžirgio kūną [3, 8]. Smegenėlių pusrutuliai prisišlieję prie smegenėlių padangtės ir atrodo lyg plūduriuotų tuščioje užpakalinėje duobėje [11]. Šis požymis buvo ryškus ir mūsų aptariamam atveju. Kitas būdingas požymis – nestebimas tilto iškyšulys arba ryškus jo sumažėjimas [12]. Taip pat apie 40 % PCH2 tipo sergančių pacientų būdinga įvairaus laipsnio smegenų žievės atrofija [9]. Mūsų pacientui atrofija nebuvo stebėta, tačiau minėto straipsnio autoriai nustatė koreliaciją tarp amžiaus ir šio požymio atsiradimo, tad tikėtina, kad mūsų pacientui taip pat gali išsivystyti smegenų žievės atrofija. MRT vaizduose būdinga vėluojanti mielinizacija, tačiau demielinizacija neaprašoma. Šis požymis taip pat buvo būdingas mūsų pacientui [9].

Navamar ir kt. jau minėtame straipsnyje išanalizavo 50 pacientų MRT vaizdus. Jų smegenėlių struktūriniai pokyčiai koronariniuose pjūviuose suskirstyti į keturias kategorijas: laumžirgio tipo (plokšti smegenėlių pusrutuliai ir santykinai nepakitęs kirminas), drugelio tipo (sumažėjusios smegenėlės, tačiau išliko normali kirmino ir smegenėlių pusrutulių proporcija – sumažėję tiek pusrutuliai, tiek kirminas), postnatalinė atrofija ir nepriskirtini prie kitų ti-

pų. Autoriai nustatė, kad laumžirgio konfigūracijos smegenėlės buvo statistiškai reikšmingai būdingos PCH2 tipui [9]. Tokia smegenėlių konfigūracija stebėta ir mūsų paciento MRT vaizduose. Steinlin ir kt. taip pat analizavo pacientų, sergančių PCH2, MRT vaizdus. Imtį sudarė 21 pacientas. Straipsnyje smegenų struktūriniai pokyčiai suskirstyti į tam tikras grupes. Autoriai nustatė, kad visų pacientų tilte, smegenėlių kirmine ir smegenėlių pusrutuliuose buvo rasta pakitimų. Šešių pacientų tiltas apibūdintas kaip plokščias, o 15 – kaip hipoplastiškas. Vieno paciento smegenėlių kirminas apibūdintas kaip displastiškas ruožas, 15 pacientų turėjo hipoplastišką kirminą, o 5 – sumažėjusį, bet forma išliko nepakitusi. Smegenėlių pusrutulių pakitimai net 19 iš 21 nagrinėto atvejo buvo simetriški. Smegenėlių pusrutuliai 2 atvejais buvo apibūdinti kaip ruožuoti likučiai (angl. *streaky remnants*), 8 atvejais – kaip primenantys plonus sparnus, o 11 atveju – kaip primenantys storus sparnus [13].

Mūsų analizuojamu atveju, prenatalinė ultragarsinė patikra buvo atlikta pagal nustatytas rekomendacijas, tačiau jokių pakitimų nebuvo stebėta iki trečio nėštumo trimestro, kurio metu nustatytas polihidramnionas. Vaisiaus MRT nebuvo atlikta. Dabartinė rutininė radiologinė prenatalinė diagnostika nepajėgi diagnozuoti PCH. Ultragaršiniai tyrimai, atliekami iki 20 nėštumo savaitės, šios patologijos atveju yra nepatikimi, nes smegenėlių struktūriniai pokyčiai gali būti neaptinkami [3, 13]. Kai kurie autoriai rekomenduoja būtinai atlikti radiologinius tyrimus, kurie gali detaliau įvertinti struktūrinius smegenų pokyčius, pavyzdžiui, aukštos rezoliucijos transvaginalinį ultragarsinį tyrimą bei MRT su DTI (angl. *diffusion tensor imaging*) ir traktografija, tačiau šioje srityje vis dar trūksta įrodymų. Vis dėlto, patikimai prenatalinei diagnostikai turėtų būti atliekami genetiniai tyrimai, ypač esant didelei kito vaiko PCH pasikartojimo rizikai [14].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Diagnozuojant retus susirgimus, ypač svarbu gerai apsvarstyti kitas galimas diagnozes. Literatūroje aprašyta nemažai sutrikimų, kurie klinikiniais simptomais ar neuroradiologiniais vaizdais primena PCH2. Todėl šiai ligai reikalinga gana plati diferencinė diagnostika – pirmiausia tarp skirtingų PCH tipų, taip pat ir tarp visai skirtingų patologijų.

Kaip jau minėta, šiuo metu išskiriama 11 PCH tipų. Visi jie skiriasi klinikiniais simptomais, neuroradiologiniais požymiais ir genetiniais pakitimais. Tačiau šiame straipsnyje plačiausiai aptariame neuroradiologinius PCH požymius, todėl daugiausiai dėmesio skirsime PCH2 tipo diferencinei diagnostikai nuo likusių tipų MRT vaizduose. Deja, MRT sunku išskirti konkrečius požymius, būdingus tik vienam ar kitam tipui. Daugelis jų nėra specifiški, todėl tiksliausiai atskirti PCH tipus leidžia genetiniai tyrimai. Bene specifiskiausias PCH2 tipui būdingas MRT požymis – laumžirgio konfigūracijos smegenėlės. Kiti požy-

miai nėra labai specifiniai. MRT vaizduose PCH1 tipas praktiškai nesiskiria nuo PCH2 [7, 15]. PCH3 tipui, panašiai kaip ir PCH2, būdinga smegenų, smegenėlių ir tilto atrofija, hipoplastiška didžioji smegenų jungtis (*corpus callosum*). Tačiau mielinizacija atitinka amžių, o smegenėlių pusrutulių atrofija nėra tokia ryški kaip PCH2 tipo atveju [16]. PCH4 tipas MRT vaizduose nesiskiria nuo PCH2. PCH5 tipui yra būdinga smegenėlių hipoplazija, tačiau smegenėlių kirminas labiau hipoplastiškas nei smegenėlių pusrutuliai [17, 18]. PCH6 tipas išskirtinis tuo, kad naujagimystėje stebima tik smegenėlių kirmino hipoplazija, o vėliau pasireiškia progresuojanti smegenėlių, tilto, smegenų žievės ir baltosios medžiagos atrofija [19]. PCH7 tipui būdinga tilto bei smegenėlių hipoplazija ir kliniškai išreikštas genitalijų vystymosi sutrikimas [3]. MRT stebima ryški smegenėlių ir tilto hipoplazija, hipoplastiškas *corpus callosum* ir dėl sumažėjusio baltosios medžiagos kiekio išsiplėtę smegenų skilveliai [20]. PCH8 tipu sergančių pacientų MRT vaizduose būdinga ryški tilto ir smegenėlių hipoplazija, hipoplastiškas *corpus callosum* ir sumažėjęs smegenų baltosios medžiagos kiekis. Svarbu tai, kad šie pakitimai neprogresuoja [10, 21]. PCH9 tipo MRT vaizduose stebima tilto ir smegenėlių hipoplazija (proporcingas smegenėlių kirmino ir pusrutulių tūrio sumažėjimas), generalizuota smegenų žievės atrofija, *corpus callosum* hipoplazija ar aplazija ir sumažėjusi mielinizacija. Išskirtinis bruožas – aštuoneto formos vidurinės smegenys [22]. PCH10 tipu sergančių pacientų MRT vaizduose stebima nežymi smegenėlių, tilto ir *corpus callosum* atrofija, padidėję smegenų skilveliai, sumažėjęs smegenų baltosios medžiagos kiekis [23, 24]. PCH11 tipu sergančių pacientų MRT vaizduose matoma ryški neprogresuojanti tilto hipoplazija ir vidutinė ar ryški smegenėlių hipoplazija, tačiau kirmino ir pusrutulių proporcijos išlieka nepakitusios. Taip pat būdingas siauras *corpus callosum* [25, 26].

Toliau, daugiausiai dėmesio skirdami radiologinei diagnostikai, aptarsime kitas ligas, su kuriomis reikėtų diferencijuoti PCH2 tipą.

Progresuojanti smegenų ir smegenėlių atrofija.

Šios ligos klinikinė išraiška labai primena PCH2 tipą – būdinga tai, kad simptomai pasireiškia jau nuo pat gimimo, praktiškai nestebimas joks motorinis ir kognityvinis vystymasis, pasireiškia spastiškumas, progresuojanti mikrocefalija ir mioklonijos. Šios ligos atveju nestebima distonija, bet dažniau pasireiškia traukuliai. MRT požymiai visiškai skirtingi nei PCH2 tipo. Pirmaisiais gyvenimo mėnesiais MRT vaizduose pakitimų nematyti – smegenėlėse randamas normalus vingių skaičius, ir tik vėliau, pradedant nuo smegenėlių kirmino, progresuoja smegenėlių atrofija. Smegenų kamieno struktūrose, taip pat ir tilte, pakitimų nestebima. Matoma smegenų žievės atrofija – galutinėse ligos stadijose atrofuojasi tiek pilkoji, tiek baltoji smegenų medžiaga, panašūs pokyčiai vyksta ir smegenėlėse. Kai kuriems pacientams stebima vėluojanti mielinizacija [27–29].

Neišnešiotumas (< 32 sav.). MRT vaizduose daugeliui pacientų buvo stebėtas simetriškai sumažėjęs tiek smegenėlių kirmino, tiek smegenėlių pusrutulių tūris. Dantytasis

branduolys neaptiktas nė vieno paciento tyrimo vaizduose. Stebėta suplokštėjusi tilto ventralinė dalis, per daug statmenai išsidėstęs *tentorium*. Būdingas ir supratentorinės baltosios medžiagos tūrio sumažėjimas bei hipoplastiškas *corpus callosum* [30, 31].

Igimtas glikozilinimo sutrikimas (1a tipas). MRT jau pirmojo tyrimo metu stebimas įvairaus laipsnio smegenėlių pusrutulių, kirmino ir tilto ventralinės dalies sumažėjimas. Šie pakitimai progresuoja vėlesniuose MRT tyrimuose. Taip pat MRT T2W ir T2W/FLAIR sekose stebima padidėjusio signalo intensyvumo smegenėlių žievė ir požievinė baltoji medžiaga. Aprašomi ir supratentoriniai pakitimai – vėluojanti mielinizacija ir smegenų žievės atrofija [32–34].

PEHO sindromas. MRT stebima smegenėlių kirmino hipoplazija ir smegenėlių pusrutulių apatinės dalies sumažėjimas, šie požymiai ryškiai progresuoja. Taip pat gali būti stebima nežymi supratentorinė atrofija, hipoplastiškas *corpus callosum*, neuronų migracijos sutrikimai ir sutrikusi mielinizacija [29, 35, 36].

Hoyeraal-Hreidarsson sindromas. MRT vaizduose stebimas neprogresuojantis smegenų tūrio sumažėjimas su praplatėjusiomis vagomis ir šoniniais skilveliais. Pagrindinis neuroradiologinis šio sindromo skirtumas nuo kitų aprašytų patologijų – MRT smegenyse radus nespecifinių pakitimų ir atlikus galvos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, stebimi daugybiniai nedideli požieviniai kalcinatai, daugiausia pakaušinėje skiltyje. Taip pat stebima sumažėjusi smegenų mielinizacija, tilto bei smegenėlių hipoplazija su pakitimais tiek smegenėlių kirmine, tiek pusrutuliuose [37–39].

Infantilinė smegenų ir smegenėlių atrofija. Galvos smegenų MRT būdinga ryški, difuzinė smegenų ir smegenėlių atrofija, vėliau išryškėja nepilna mielinizacija, hipoplastiškas gumburas ir smegenų kamienas [40].

Fosfoferino aminotransferazės trūkumas. MRT vaizduose būdinga generalizuota smegenų atrofija, sutrikęs baltosios smegenų medžiagos vystymasis, smegenėlių kirmino hipoplazija [41]. Tačiau PCH2 tipo atveju smegenėlių pusrutuliai yra labiau paveikiami nei kirminas.

-Distroglikanopatijos. Tai didelė grupė raumenų distrofijų, kurios paveldimos autosominiu recesyviniu būdu [42, 43]. Šių sutrikimų klinika plačiai varijuoja nuo lengvų iki sunkių sutrikimų. Taip pat varijuoja ir smegenų pakitimai MRT vaizduose. Gali būti stebimos supratentorinės malformacijos – *corpus callosum* agenezė, agirija, poli-mikrogirija, „grindinio akmenų“ (angl. *cobblestone*) lizen-cefalija ar skilvelių išsiplėtimas. Taip pat būdinga tilto ir smegenėlių hipoplazija [42–44].

Su CASK geno pokyčiais susiję sutrikimai. CASK (Xp11.4) genas yra svarbus tinkamai nervų sistemos funkcijai, tad šio geno pokyčiai pasireiškia protine negalia bei mikrocefalija [45]. MRT stebima smegenėlių hipoplazija, smegenėlių pusrutuliai ir kirminas sumažėja proporcingai. Būdinga tilto hipoplazija, tačiau ventralinė tilto dalis išlieka santykinai nepakitusi. Būdingi ir supratentoriniai pakitimai. *Corpus callosum* dažniausiai išlieka nepakitęs [45, 46].

IŠVADOS

PCH2A – autosominiu recesyviniu būdu paveldimas labai retas sutrikimas. Įtariant šią ligą, būtini detalūs klinikinių požymių įvertinimas ir neuroradiologiniai tyrimai, ypač MRT. Vienas būdingiausių MRT požymių – koronari-niuose pjūviuose matomos hipoplastiškos laumžirgio konfigūracijos smegenėlės. Yra ir ne tokių specifinių požymių, tokių kaip tilto hipoplazija, siauras *corpus callosum*, smegenų žievės atrofija, vėluojanti mielinizacija, todėl reikalinga gana plati diferencinė diagnostika. Indikuotas vaisiaus MR tyrimas gestacijos 18–22 sav., o diagnozei patvirtinti privalomi genetiniai tyrimai. PCH2A diagnozę patvirtina nustatytas TSEN54 geno bialelinis patogeninis variantas.

Literatūra

- Battini R, D'Arrigo S, Cassandrini D, Guzzetta A, Fiorillo C, Pantaleoni C, et al. Novel mutations in TSEN54 in pontocerebellar hypoplasia type 2. *J Child Neurol* 2014; 29(4): 520–5. <https://doi.org/10.1177/0883073812470002>
- Pacheva IH, Todorov T, Ivanov I, Tartova D, Gaberova K, Todorova A, et al. TSEN54 gene-related pontocerebellar hypoplasia type 2 could mimic dyskinetic cerebral palsy with severe psychomotor retardation. *Front Pediatr* 2018; 6: 1. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00001>
- van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 92. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0826-2>
- Maraş-Genç H, Uyur-Yalçın E, Rosti RÖ, Gleeson JG, Kara B. TSEN54 gene-related pontocerebellar hypoplasia type 2 presenting with exaggerated startle response: report of two cases in a family. *Turk J Pediatr* 2015; 57(3): 286–9.
- Ekert K, Groeschel S, Sánchez-Albisua I, Frölich S, Dieckmann A, Engel C, et al. Brain morphometry in pontocerebellar hypoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 100. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0481-4>
- Sánchez-Albisua I, Frölich S, Barth PG, Steinlin M, Krägeloh-Mann I. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 70. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-70>
- Rudnik-Schöneborn S, Barth PG, Zerres K. Pontocerebellar hypoplasia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014; 166C(2): 173–83. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31403>
- Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 50. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-50>
- Namavar Y, Barth PG, Kasher PR, van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, et al. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 2011; 134(1): 143–56. <https://doi.org/10.1093/brain/awq287>
- Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, Tekes A, Huisman TAGM, Poretti A. Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics* 2015; 35(1): 200–20. <https://doi.org/10.1148/rg.351140038>
- Uhl M, Pawlik H, Laubenberger J, Darge K, Baborie A, Korinthenberg R, et al. MR findings in pontocerebellar hypoplasia. *Pediatr Radiol* 1998; 28(7): 547–51. <https://doi.org/10.1007/s002470050410>

12. Klein JL, Lemmon ME, Northington FJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Poretti A. Clinical and neuroimaging features as diagnostic guides in neonatal neurology diseases with cerebellar involvement. *Cerebellum Ataxias* 2016; 3: 1. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0039-1>
13. Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K, Zafeiriou D, Strozzi S, Müller T, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(3): 146–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.11.012>
14. Graham JM, Spencer AH, Grinberg I, Niesen CE, Platt LD, Maya M, et al. Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible? *Am J Med Genet A* 2010; 152A(9): 2268–76. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33579>
15. Boczonadi V, Müller JS, Pyle A, Munkley J, Dor T, Quartararo J, et al. EXOSC8 mutations alter mRNA metabolism and cause hypomyelination with spinal muscular atrophy and cerebellar hypoplasia. *Nat Commun* 2014; 5: 4287. <https://doi.org/10.1038/ncomms5287>
16. Ahmed MY, Chioza BA, Rajab A, Schmitz-Abe K, Al-Khayat A, Al-Turki S, et al. Loss of PCLO function underlies pontocerebellar hypoplasia type III. *Neurology* 2015; 84(17): 1745–50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001523>
17. Samanta D, Willis E. Intractable epileptic spasms in a patient with pontocerebellar hypoplasia: severe phenotype of type 2 or another subtype? *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19(3): 385–7. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.168629>
18. Namavar Y, Chitayat D, Barth PG, van Ruissen F, de Wissel MB, Poll-The BT, et al. TSEN54 mutations cause pontocerebellar hypoplasia type 5. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(6): 724–6. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.8>
19. van Dijk T, van Ruissen F, Jaeger B, Rodenburg RJ, Tamminga S, van Maarle M, et al. RARS2 mutations: is pontocerebellar hypoplasia type 6 a mitochondrial encephalopathy? *JIMD Rep* 2017; 33: 87–92. https://doi.org/10.1007/8904_2016_584
20. Anderson C, Davies JH, Lamont L, Foulds N. Early pontocerebellar hypoplasia with vanishing testes: a new syndrome? *Am J Med Genet A* 2011; 155(4): 667–72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33897>
21. Mochida GH, Ganesh VS, de Michelena MI, Dias H, Atabay KD, Kathrein KL, et al. CHMP1A encodes an essential regulator of BMI1-INK4A in cerebellar development. *Nat Genet* 2012; 44(11): 1260–4. <https://doi.org/10.1038/ng.2425>
22. Kortüm F, Jamra RA, Alawi M, Berry SA, Borck G, Helbig KL, et al. Clinical and genetic spectrum of AMPD2-related pontocerebellar hypoplasia type 9. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(5): 695–708. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0098-2>
23. Schaffer AE, Eggens VRC, Caglayan AO, Reuter MS, Scott E, Coufal NG, et al. CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell* 2014; 157(3): 651–63. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.049>
24. Wafik M, Taylor J, Lester T, Gibbons RJ, Shears DJ. 2 new cases of pontocerebellar hypoplasia type 10 identified by whole exome sequencing in a Turkish family. *Eur J Med Genet* 2018; 61(5): 273–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.002>
25. Marin-Valencia I, Gerondopoulos A, Zaki MS, Ben-Omran T, Almureikhi M, Demir E, et al. Homozygous mutations in TBC1D23 lead to a non-degenerative form of pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet* 2017; 101(3): 441–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.015>
26. Ivanova EL, Mau-Them FT, Riazuddin S, Kahrizi K, Laugel V, Schaefer E, et al. Homozygous truncating variants in TBC1D23 cause pontocerebellar hypoplasia and alter cortical development. *Am J Hum Genet* 2017; 101(3): 428–40. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.010>
27. Ben-Zeev B, Hoffman C, Lev D, Watemberg N, Malinger G, Brand N, et al. Progressive cerebellocerebral atrophy: a new syndrome with microcephaly, mental retardation, and spastic quadriplegia. *J Med Genet* 2003; 40(8): e96. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.8.e96>
28. Agamy O, Ben Zeev B, Lev D, Marcus B, Fine D, Su D, et al. Mutations disrupting selenocysteine formation cause progressive cerebello-cerebral atrophy. *Am J Hum Genet* 2010; 87(4): 538–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.09.007>
29. Hady-Cohen R, Ben-Pazi H, Adir V, Yosovich K, Blumkin L, Lerman-Sagie T, et al. Progressive cerebello-cerebral atrophy and progressive encephalopathy with edema, hypersarhythmia and optic atrophy may be allelic syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(6): 1133–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.07.003>
30. Messerschmidt A, Brugger PC, Boltshauser E, Zoder G, Sterniste W, Birnbacher R, et al. Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(7): 1659–67.
31. Volpe JJ. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009; 24(9): 1085–104. <https://doi.org/10.1177/0883073809338067>
32. Feraco P, Mirabelli-Badenier M, Severino M, Alpigiani MG, Di Rocco M, Biancheri R, et al. The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(11): 2062–7. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3151>
33. van de Kamp JM, Lefeber DJ, Ruijter GJG, Steggerda SJ, den Hollander NS, Willems SM, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *J Med Genet* 2007; 44(4): 277–80. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.044735>
34. Barone R, Fiumara A, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement. *Semin Neurol* 2014; 34(3): 357–66. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387197>
35. Chitre M, Nahorski MS, Stouffer K, Dunning-Davies B, Houston H, Wakeling EL, et al. PEHO syndrome: the endpoint of different genetic epilepsies. *J Med Genet* 2018; 55(12): 803–13. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105288>
36. Riikonen R. The PEHO syndrome. *Brain Dev* 2001; 23(7): 765–9. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00283-2](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00283-2)
37. Dehmel M, Brenner S, Suttorp M, Hahn G, Schützle H, Dinger J, et al. Novel mutation in the DKC1 gene: neonatal Hoyeraal-Hreidarsson syndrome as a rare differential diagnosis in pontocerebellar hypoplasia, primary microcephaly, and progressive bone marrow failure. *Neuropediatrics* 2016; 47(03): 182–6. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1578799>
38. Lim BC, Yoo S-K, Lee S, Shin J-Y, Hwang H, Chae JH, et al. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with a DKC1 mutation identified by whole-exome sequencing. *Gene* 2014; 546(2): 425–9. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.06.011>
39. Kuwashima S. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Jpn J Radiol* 2009; 27(8): 324–7. <https://doi.org/10.1007/s11604-009-0344-1>

40. Kaufmann R, Straussberg R, Mandel H, Fattal-Valevski A, Ben-Zeev B, Naamati A, et al. Infantile cerebral and cerebellar atrophy is associated with a mutation in the MED17 subunit of the transcription preinitiation mediator complex. *Am J Hum Genet* 2010; 87(5): 667–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.09.016>
41. Hart CE, Race V, Achouri Y, Wiame E, Sharrard M, Olpin SE, et al. Phosphoserine aminotransferase deficiency: a novel disorder of the serine biosynthesis pathway. *Am J Hum Genet* 2007; 80(5): 931–7. <https://doi.org/10.1086/517888>
42. Clement E, Mercuri E, Godfrey C, Smith J, Robb S, Kinali M, et al. Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation. *Ann Neurol* 2008; 64(5): 573–82. <https://doi.org/10.1002/ana.21482>
43. Angelini C, Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419845567. <https://doi.org/10.1177/1756286419845567>
44. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol* 2012; 11(5): 453–66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70040-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70040-6)
45. Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Fukumura S, et al. Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *PLoS One* 2017; 12(8): e0181791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181791>
46. Moog U, Bierhals T, Brand K, Bautsch J, Biskup S, Brune T, et al. Phenotypic and molecular insights into CASK-related disorders in males. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0256-3>

L. Anužis, E. Buivydas, D. Petrova, M. Šukys, R. Gleiznienė

PONTOCEREBELLAR HYPOPLASIA: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Summary

Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a group of rare neurodegenerative disorders which start in the intrauterine period and are inherited by autosomal recessive way. Structural changes caused by the mutation include cerebellar hypoplasia or atrophy, microcephalus, and hypoplasia of ventral pons. Clinical signs and symptoms are present in neonatal period or infancy. Progressive microcephalus, sucking and swallowing disorders, jitteriness, generalized clonus, insufficient development of voluntary movements and cognitive functions, and dystonia can be observed. Magnetic resonance imaging (MRI) along with clinical signs and symptoms is very important in suspecting and diagnosing PCH. Most common MRI features include dragonfly configuration cerebellum in coronal sections, absent or severely reduced in size pontine prominence, various degrees of cerebral cortex atrophy, and delayed myelination. To confirm the diagnosis of PCH2A, genetic analysis is required detecting homozygous missense mutation in the *TSEN54* gene. In this article we present a clinical case of a neonate whose diagnosis of PCH2A was suspected by clinical symptoms and MRI features and later confirmed by identifying homozygous missense mutation in the *TSEN54* gene.

Keywords: pontocerebellar hypoplasia, PCH, TSEN54, MRI.

Gauta:
2019 10 06

Priimta spaudai:
2019 10 16