

Megkésett fejlődés csecsemőkorban Csecsemőkori hypotonia

Dr. Sztriha László

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

A hypotoniás újszülött, csecsemő és gyermek vizsgálata kihívást jelent a gyermekgyógyász és a gyermekneurológus számára. Az első év második felében különösen nehéz a feladat, mert nem csupán az izomtónust kell vizsgálnunk, hanem azt is el kell döntenünk, hogy késlekedik-e a pszichomotoros fejlődés. Fontos eldöntenünk, hogy a csecsemő csupán hypotoniás, vagy gyengeség is társul a hypotoniához. Ha a fejlődés késlekedését észleljük, vizsgálnunk kell, hogy csupán a mozgásfejlődés késlekedő-e, vagy pedig a mozgásfejlődés késlekedéséhez a kognitív fejlődés késlekedése is társul.

Az izomtónus és izomerő értékelésén, a motoros és a pszichomotoros fejlődés késlekedésének észlelésén túlmenően meg kell kísérelnünk lokalizálni a kóros tünetekhez vezető folyamatot. Hypotóniát okozhatnak az agy, agytörzs, vagy a craniospinalis átmenet megbetegedései (*centralis hypotonia*), illetve a *motoros egység* (gerincvelő elülső szarvának mozgató neuronjai, perifériás idegek, neuromuscularis junctio és izom) betegségei.

Az izomtónus

Az izomtónust mint a passzív mozgatással szembeni ellenállást szoktuk definiálni. A fázikus tónus a végtagokban észlelt ellenállást jelenti, míg a posturalis tónus az axiális izmok (nyak, hát, törzs) által kifejtett ellenállásra utal. A kóros idegrendszeri folyamatok következtében előfordulhat, hogy a végtagok izomzatában fokozott, az axialis

izomzatban pedig csökkent tónust észlelünk. A leggyakoribb példa erre az állapotra az újszülöttkori hypoxiás-ischaemiás encephalopathiát elszenvedett 3–4 hónapos csecsemő, akinek a posturalis tónusa csökkent (axialis hypotonia), míg a végtagokban fokozott tónust észlelünk. A későbbiek során ezekben a csecsemőkben valamennyi izomcsoportban spasztikus jellegű tónusfokozódás alakul ki.

Az izomtónus értékelése szubjektív és gyakorlatot igényel. A hypotonia felismerésére az alábbi vizsgálatok ajánlhatók:

1. a háton fekvő csecsemőt kezeinél megfogva ülő helyzetbe húzzuk (ülésbe húzódkodás). Az egészséges csecsemő emeli a fejét a vizsgálat során.

2. a háton fekvő csecsemő kezét megfogva a mellkasa előtt olyan messzire húzzuk a kezét az ellenkező oldal felé, amíg jelentős ellenállást nem érzünk (sál tünet). Normálisan a könyök a mellkas középvonaláig húzható, hypotoniás csecsemő könyöke viszont jóval a mellkas középvonalán túl húzható jelentősebb ellenállás nélkül.

3. a hónaljban megfogott csecsemőt felemeljük. A hypotoniás csecsemő kicsúszik a kezeink közül.

4. a hason fekvő csecsemőt megemeljük kezünket a mellkas és a has alá helyezve (ventralis függesztés). Egészséges csecsemő életkorától függően a törzs szintjéig, vagy még magasabbra emeli a fejét, míg a hypotoniás csecsemő erre nem képes. Egészséges csecsemő végtagjaiban flexió alakul ki, míg a hypotoniás csecsemő végtagjai tónustalanul csüngnek.

A hypotonia okának kiderítése céljából fontos vizsgálnunk, hogy a hypotoniához társul-e *gyengeség*, vagy a hypotonia mellett az izomerő megtartott. Csecsemők *izomerejét* nem könnyű mérni, tapasztalat és többször megismételt vizsgálat szükséges a megközelítően helyes értékeléshez. A csecsemők általában ellenállást fejtenek ki a vizsgálóval és a vizsgáló kézzel szemben; ennek erejéből tudunk következtetni az izomerőre.

A hypotoniás csecsemő vizsgálata során nagyon fontos a *myotaticus reflexek* (ínreflexek) vizsgálata. Amennyiben a hypotoniához a myotaticus reflexek hiánya társul, valószínű, hogy a motoros egység valamelyik elemének a megbetegedése áll fenn.

Amint már utaltunk rá, a hypotoniához vezető kórfolyamat lehet *centralis* vagy lokalizálódhat a *motoros egységre*. *Centralis*, azaz supraspinalis, vagy más kifejezéssel suprsegmentális hypotonia esetén a kórfolyamat az agyban, agytörzsben, vagy a craniospinalis átmenet tájékán zajlik, vagy zajlott, míg a *motoros egység* megbetegedései

érinthetik a gerincvelő elülső szarvának mozgató idegsejtjeit, a perifériás idegeket, a neuromuscularis junctiót, vagy priméren az izomzatot.

Az alábbiakban a *centralis* struktúrák és a *motoros egység* egyes elemeinek azokat a megbetegedéseit tekintjük át, melyek jelentős fokú hypotoniát okoznak és számításba jönnek a differenciál-diagnosztika során.

Centralis hypotonia

1. Szisztémás betegségek

- congenitalis vitiumot kísérő szívelégtelenség
- hypoxiás-ischaemiás inzultust követő korai időszak
- sepsis
- veleszületett anyagcserebetegségek

2. Szindrómák

A hypotoniás beteg vizsgálata során keresni kell a különböző minor anomáliákat és az idegrendszeren kívüli fejlődési rendellenességeket a szindrómák diagnosztizálása érdekében. Könyvek és computerizált adatbázisok segítik a tájékozódást. Számos szindrómában észlelünk hypotoniát, ezek közül néhány ismertebbet sorolunk fel:

- Down-szindróma
- Prader–Willi-szindróma (1. ábra)
- Angelman-szindróma
- Smith–Lemli–Opitz-szindróma
- Cerebrooculofacialis-szindróma
- Coffin–Lowry-szindróma
- Sotos-szindróma
- Joubert-szindróma
- Shprintzen-szindróma
- Marfan-szindróma

Szindróma gyanúja esetén citogenetikai, molekuláris citogenetikai (összehasonlító genom hibridizáció), vagy molekuláris genetikai vizsgálattal célszerű megerősíteni a diagnózist.



1. ábra. Prader–Willi-szindróma. Hypotonia, obesitas, mentalis retardatio

3. Nem szindrómához társuló centralis hypotonia

a) *Cerebralis dysgenesis*

Agyi fejlődési rendellenesség (dysgenesis) állhat a hypotonia hátterében (2. ábra). Az MRI képeken gyakran csak „minor anomáliák” láthatók, amelyek nem sorolhatók a jól ismert fejlődési rendellenesség csoportokba, mint amilyen például a schizencephalia, lissencephalia, corpus callosum agenesis, stb. Ezeknek a rendellenességeknek a felismerése a gyermek-neuroradiológus és a gyermekneurológus gyakorlottságától függ. Az agyi fejlődési rendellenességben szenvedő gyermekeknek nem csupán a mozgásfejlődése késlekedő a legtöbb esetben, hanem szellemi fogyatékoság is kíséri az agyi dysgenesist és a betegek fejlettsége sohasem éri el a koruknak megfelelő szintet.

b) *Normális agyszerkezet*

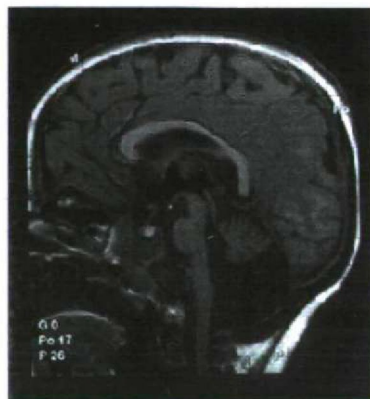
b/1) késlekedő myelinisatióval

A késlekedő myelinisatiót, (azaz a fehérállomány MRI vizsgálattal követhető fejlődésének késlekedését), a hypotoniát és a megkésett mozgásfejlődést kísérheti a kognitív funkciók *normális*, vagy *késlekedő* fejlődése. Ha a szellemi fejlődés normális, várható, hogy a mozgásfejlődés utoléri az egészségesen fejlődő kortársak szintjét, bár ezek a gyermekek általában nem lesznek olyan ügyesek, mint normálisan fejlődő társaik. Ha a késlekedő myelinisatiót, hypotoniát és megkésett mozgásfejlődést szellemi fogyatékoság is kíséri, nem várható, hogy a beteg fejlődése elérje azt a szintet, amely az iskola elkezdéséhez szükséges.

b/2) normális myelinisatióval

Centralis hypotonia előfordulhat normális agyszerkezet és ép myelinisatio kíséretében is, szellemi fogyatékosággal társulva, vagy anélkül. Ezekben az esetekben is érdemes megfontolni az összehasonlító genom hibridizáció (microarray) elvégzését.

A fenti osztályozás alapján figyelemre méltó az *agyi MRI* vizsgálat jelentősége centrális hypotonia esetén annak érdekében, hogy a prognózisról tájékoztatni tudjuk a szülőket.



2. ábra. Cerebellaris hypoplasia

4. A craniocervicalis átmenet károsodásai

Gerinc sérülés előfordulhat a craniocervicalis átmenet területén már újszülöttkorban és ez a lézió észrevétlen maradhat viszonylag hosszú ideig. A korai szakaszban hypotoniát okozhat.

Chiari I és Chiari II (spina bifidához társulva) malformációk is hypotoniával járhatnak, agyi MRI vizsgálattal ismerhetők fel.

Motoros egység hypotonia

Korábban említettük, hogy a motoros egység bármelyik komponensének a megbetegedése hypotoniával, gyengeséggel és areflexiával jár. Tipikus anamnézis és tünetek esetén (pl. spinalis izomatropia, dystrophia myotonica) azonnal kérhetünk molekuláris genetikai vizsgálatot a diagnózis megerősítése céljából. Ha a diagnózis gyanúja nem egyértelmű, a szérum kreatin kináz (CK) enzim vizsgálatát el kell végeznünk, továbbá elektromyográfia (EMG) elvégzése és idegvezetési sebesség mérése is meggondolandó. Izombiopszia gyakran szükséges a primér izombetegségek diagnózisának felállításához. Nagyon fontos a biopszia helyének pontos kiválasztása (esetleg ultrahang vizsgálattal, vagy MRI-vel), a helyes mintavételi technika (nem helyi érzéstelenítéssel, hanem altatásban a patológus jelenlétében), továbbá a megfelelő szövettani feldolgozás. Bármelyik lépés hibája esetén a biopsziás mintában rejlő diagnosztikus lehetőség jelentősen csökkenhet, vagy elveszhet!

Az alábbiakban röviden tárgyaljuk a motoros egység egyes komponenseinek hypotoniával járó megbetegedéseit.

1. A gerincvelő elülső szarvi motoros idegsejtjeinek megbetegedései

A spinalis izomatropia a motoros egység leggyakoribb megbetegedése. A betegek hypotoniások, gyengék és areflexiások. Oka mutáció a „survival motor neuron (SMN)” génben. Az 5-ös kromoszómán két SMN gén (*SMN1* és *SMN2*) helyezkedik el. A spinalis izomatropiában szenvedő betegek mindegyikében deléció, vagy mutáció található az *SMN1* génben, a klinikai kép pedig az *SMN2* gén számától függ. Ha csak 1 *SMN2* található, akkor a spinalis izomatropia legsúlyosabb formája (SMA 1, Werdnig-Hoffmann betegség) fejlődik ki. Ha több *SMN2* gén helyezkedik el a kromoszómán, akkor a spinalis izomatropia enyhébb formái fejlődnek ki, míg 5-6 *SMN2* gén esetén előfordulhat, hogy progresszív gyengeség nem is alakul ki.

2. A perifériás idegek megbetegedései

A perifériás idegek betegségei ritkán okoznak hypotoniát csecsemőkorban. A Charcot-Marie-Tooth betegség, amely egy örökletes motoros

és szenzoros neuropathia, előfordulhat csecsemőkorban és a pozitív családi anamnézis irányíthatja rá a figyelmet. Molekuláris genetikai teszttel állítható fel a diagnózis.

3. A neuromuscularis átmenet betegségei

A csecsemőkori hypotonia differenciál-diagnosztikája során gondolni kell myastheniára is. Ez a motoros egység egyetlen hypotoniához vezető megbetegedése, amelyben az ínreflexek kiválthatók.

Ritkán találkozunk újszülöttkori myastheniával, amely autoimmun myasthenia gravisban szenvedő anyák újszülöttjeiben alakul ki az acetilkolin receptorok elleni antitestek transplacentaris átjutása következtében.

A kongenitális myasthenia különböző formái hypotoniát, fáradékony-ságot és késlekedő mozgásfejlődést eredményeznek (3. ábra), háttérükben a neuromuscularis átmenet egyes komponenseinek genetikai defektusai állnak. A klinikai tüneteken kívül segíthet a diagnózis felállításában a kóros EMG. Az acetilkolin receptort kódoló génekben a leggyakoribb a mutáció, de a transzmisszió egyéb elemeit is érinthetik különböző gén-defektusok.

3. ábra. Kongenitális myasthenia az acetilkolin receptor egyik komponensét kódoló gén mutációjának következtében. Szembetűnő a ptosis és a nyitott száj az arcizmok gyengesége miatt



4. Primér izombetegségek

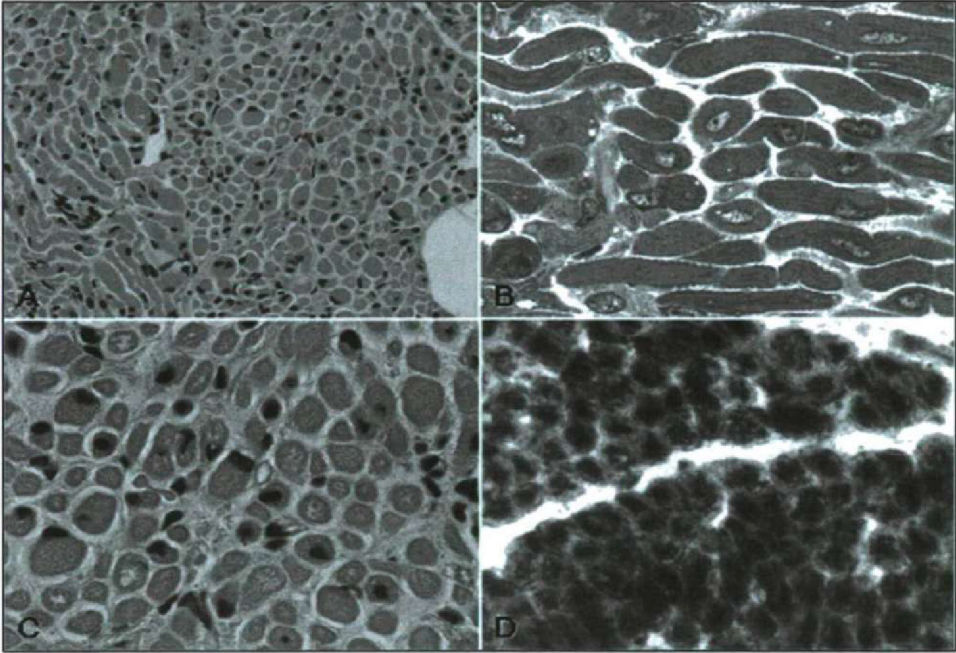
A csecsemőkori hypotonia gyakori oka az izom szerkezetének és működésének rendellenessége. Csecsemőkorban nem dystrophinopathiával (Duchenne/Becker izomdystrophia) kell elsősorban számolnunk, hanem kongenitális myopathiával.

A kongenitális myopathiák a veleszületett izombetegségek olyan formái, amelyek lassan progrediálnak. Számos formájuk van, amelyek csak izombiopsziával különíthetők el: pl. „central core” betegség, nemaline myopathia, centronuclearis myopathia (4. ábra). A legtöbb esetben a molekuláris genetikai háttér is ismert.

A kongenitális izomdystrophiák nagyon súlyos veleszületett izombetegségek. A biopsziás mintában dystrophiára utaló patológiai elváltozá-

sok láthatók. Társulhatnak agyi rendellenességgel is. Az *izomdystrophiákban* általában emelkedett a CK enzim szintje a szérumban, míg kongenitális myopathiában nincs enzim-szint emelkedés.

Kifejezett hypotoniával jár a dystrophia myotonica (5. ábra). A súlyos veleszületett formában általában egyszerű klinikai vizsgálattal (kézfogás) felismerhető, hogy a gyermek anyja myotoniás.



4. ábra. Centronuclearis myopathia.

Figyelemre méltó, hogy a sejtmagvak a rostok közepén helyezkednek el a normális perifériás, subsarcolemmás lokalizáció helyett

5. ábra. Kongenitális dystrophia myotonica. Súlyos hypotonia, jellegzetes arcvonalások (megnyúlt arc, nyitott száj az arcizmok gyengesége miatt, strabismus), megkésett motoros és szellemi fejlettség. Klinikailag egyelőre csak az anya myotoniája észlelhető, de a molekuláris genetikai vizsgálat a gyermekben is igazolta a dystrophia myotonica diagnózisát

