

AGNIESZKA HANKUS

Centrum Leczenia Zaburzeń OUN i Wspierania Rozwoju Dzieci „Kangur” w Sosnowcu

DAWID LARYSZ

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Oddział w Gliwicach

Centrum Leczenia Zaburzeń OUN i Wspierania Rozwoju Dzieci „Kangur” w Sosnowcu

Zaburzenia neurologopedyczne i neurorozwojowe w dyskraniach syndromicznych na przykładzie zespołu Aperta Przegląd literatury i opis trzech przypadków

ABSTRACT: In this article the authors present one of the most frequent clinical syndroms connected with complex dyscrania – the acroce phalosyndactylia of A type, i.e. Apert syndrom. Authors present cases of three children touched by this illness and they will show the disorders of cognitive and communicative functions that are significant as regards the work of speech neurotherapist.

KEY WORDS: dyscrania, complex craniosynostosis, Apert syndrom, the disorder of cognitive functions, neurologopedical therapy

Wstęp

Dyskranie są grupą zaburzeń dotyczących nieprawidłowego rozwoju czaszki, obejmujących szerokie spektrum wad wrodzonych – zarówno mózgowczone, jak i twarzoczone. Etiologia dyskranii jest bardzo zróżnicowana. Odnosi się m.in. do wad chromosomalnych, mutacji genowych, wpływu toksyn i innych środowiskowych czynników teratogennych, wad metabolicznych, zaburzeń hormonalnych, niedoborów witamin, procesów zapalnych. Dodatkowo dyskranie mogą być spowodowane anomaliami anatomicznymi miednicy kobiet w ciąży, a także nieprawidłową opieką i postępowaniem pielęgnacyjnym nad noworodkami i niemowlętami¹. Grupą często występujących dyskranii – wymagających najczęściej leczenia operacyjnego – jest kraniosynostozą (craniosynostosis – CSO), czyli przedwczesne zarośnięcie jednego bądź wielu szwów czaszkowych. Wada ta zazwyczaj ujawnia się już w chwili porodu, a częstość jej występowania jest szacowana na około jeden przypadek na 2 tys. żywych urodzeń. Przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych prowadzi do deformacji zarówno sklepienia, jak i podstawy

¹ *The Clinical Management of Craniosynostosis*. Eds. R. HAYWARD, B. JONES, D. DUNAWAY, R. EVANS. London, Mac Keith Press 2004, s. 12–45.

mózgoczaszki (w części przypadków również zaburzeń w obrębie twarzoczaszki). Te zmiany mogą spowodować wystąpienie miejscowego nadciśnienia śródczaszkowego, a co za tym idzie – zaburzeń rozwoju psychoruchowego pod postacią zaburzeń wyższych czynności nerwowych, takich jak np. mechanizmy nabywania mowy – zarówno biernej, jak i czynnej, słuchu fonematycznego, złożonych funkcji wzrokowo-przestrzennych, mechanizmów kojarzenia itd. Dodatkowo mogą im towarzyszyć zaburzenia emocjonalne związane z nieprawidłowym kształtem czaszki i – w jego następstwie – problemy o charakterze społecznym, mogące znacząco obniżać jakość życia w wieku późniejszym. W skrajnych przypadkach przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych doprowadza do zespołu ostrego nadciśnienia śródczaszkowego z zaburzeniami widzenia i następowym wodogłowiem wewnętrznym, które w zaawansowanych przypadkach powoduje ostry stan zagrożenia życia dziecka. Wyróżnia się kraniosynostozy izolowane (inaczej sporadyczne) oraz kraniosynostozy syndromiczne. Kraniosynostozy izolowane – stanowiące około 90% przypadków – nie są związane ze znanymi zespołami genetycznymi. O wiele rzadszą grupą – obejmującą około 10% przypadków – są kraniosynostozy syndromiczne, związane z mutacjami genowymi. Jest to bardzo heterogenna grupa chorób, złożona z ponad 80 zespołów klinicznych (niektórzy autorzy podają nawet do 200 zespołów)². Charakterystyczną cechą tych chorób jest – poza przedwczesnym zarośnięciem szwów czaszkowych (najczęściej wada dotyczy obustronnie szwów wieńcowych lub jednocześnie większości szwów sklepienia czaszki – tzw. pansynostoza) – zarośnięcie wielu szwów podstawy czaszki, a w szczególności szwów masywu klinowego. Te nieprawidłowości znajdują odzwierciedlenie w budowie szkieletu twarzoczaszki, który często jest hipoplastyczny i dysmorficzny³. W części przypadków nieprawidłowości dotyczą dodatkowo budowy szkieletu osiowego i szkieletu kończyn. Nieprawidłowości w budowie twarzoczaszki powodują wiele zaburzeń funkcjonalnych, takich jak wytrzeszcz gałek ocznych na skutek płytkich, szeroko rozstawionych oczodołów, zmniejszenie objętości górnych dróg oddechowych spowodowane hipoplazją twarzoczaszki i/lub żuchwy, co może powodować zespół bezdechu sennego i następową hipoperfuzję mózgowia. U dzieci z zespołowymi kraniosynostozami występują nieprawidłowości w budowie jamy ustnej, takie jak: nieprawidłowe uzębienie, nieprawidłowa budowa struktur kostnych i miękkich jamy ustnej, np. rozszczepów warg i podniebienia, skutkujących problemami z karmieniem. Wszystkie te nie-

² M.L. CUNNINGHAM, M.L. SETO, C. RATIOONTORN, C.L. HEIKE, A.V. HING: *Syndromicraniosynostosis: from history to hydrogen bonds*. „OrthodCraniofac Res.” 2007, Vol. 10 (2), s. 67–81; D.P. RICE: *Clinical features of syndromicraniosynostosis*. „Front Oral Biol.” 2008, Vol. 12, s. 91–106.

³ G.V. CARNEIRO, J.G. FARIAS, F.A. SANTOS, P.L. LAMBERTI: *Apert syndrome: review and report a case*. „Braz Journal Otorhinolaryngol.” 2008, Vol. 74 (4), s. 640; *Neurosurgery*. Eds. C. LUMENTA, J. HAASE, C. DI ROCCO, J. MOOIJ. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag 2010, s. 522–528; *Craniosynostoses. Molecular Genetics, Principles of Diagnosis, and Treatment*. Eds. M. MUENKE, W. KRESS, H. COLLMANN, B. SOLOMON. Karger AG, Basel 2011, s. 67–89.

prawidłowości morfologiczne zazwyczaj w znacznym stopniu wpływają na zaburzenia komunikacji tych dzieci, a w szczególności oddziałują na funkcje mowy.

W niniejszym artykule przedstawiony zostanie jeden z najczęstszych zespołów klinicznych związanych ze złożonymi dyskraniami – akrocefalosyndaktylia typu I, czyli zespół Aperta. Na przykładzie 3 dzieci dotkniętych tą chorobą zanalizowane będą zaburzenia funkcji kognitywnych oraz komunikacyjnych, mające znaczenie w pracy neurologopedy.

Zespół Aperta

Zespół Aperta (ZA), czyli akrocefalosyndaktylia typu pierwszego (ACS1), jest rzadko występującą chorobą genetyczną, a zarazem jedną z najcięższych kraniosynostoz złożonych. Charakterystyczne objawy zespołu zostały opisane po raz pierwszy w roku 1906 przez francuskiego neurologa i pediatrę Eugène'a Aperta⁴.

Częstość występowania ZA szacuje się na 15–16 przypadków na milion żywych urodzeń. Dziedziczenie jest autosomalne dominujące z równą częstością występowania u chłopców i dziewczynek⁵. Choroba stanowi wynik mutacji w obrębie długiego ramienia chromosomu dziesiątego (10q), w obrębie genu *FGFR2* kodującego receptor czynnika wzrostu fibroblastów. Dziedziczona jest autosomalnie dominująco. Gen jest stabilny ekspresyjnie i ma pełną penetrację. Chorobę uaktywniają dwie różne mutacje: Ser 252Trp i Pro 253Arg⁶. Mutacja w obrębie genu receptora *FGF2* prowadzi do nadmiernej syntezy składników macierzy zewnątrzkomórkowej (glikozaminoglikanów, kolagenu typu I i III, fibronektyny) przez fibroblasty. Istotą mutacji w genie *FGFR2* jest zamiana aminokwasu seryny na tryptofan (oznaczona S252W) i/lub proliny na argininę (P253R). Obserwuje się korelację między genotypem a fenotypem: mutacja Ser 252Trp ma związek ze zmianami w obrębie twarzoczaszki, natomiast Pro253Arg odpowiada za syndaktylię⁷.

⁴ M.E. APERT: *De l'acrocephalosyndactylie*. „Bull. Mem. Soc. Med. Hop.” [Paris] 1906, No. 23, s. 1310–1330.

⁵ M.M. COHEN JR., S. KREIBORG, E.J. LAMMER, J.F. CORDERO, P. MASTROIACOVO, J.D. ERICKSON, P. ROEPER, M.L. MARTÍNEZ-FRÍAS: *Birthprevalence study of the Apert syndrome*. „Am Journal Med. Genet.” 1992, Vol. 1, No. 42 (5), s. 655–659.

⁶ A.O. WILKIE, S.F. SLANEY, M. OLDRIDGE, M.D. POOLE, G.J. ASHWORTH, A.D. HOCKLEY, R.D. HAYWARD, D.J. DAVID, L.J. PULLEYN, P. RUTLAND et al.: *Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome*. „Nat. Genet.” 1995, No. 9 (2), s. 165–172.

⁷ Ibidem; R.K. PANDEY, M. BAJPAI, A. ALI, S. GAYAN, A. SINGH: *Mutational identification of fibroblast growth factor receptor 1 and fibroblast growth factor receptor 2 genes in craniosynostosis in Indian population*. „Indian Journal Hum. Genet.” 2013, No. 19 (4), s. 449–453.

W większości przypadków choroba powstaje *de novo* na skutek spontanicznej mutacji w genie. Rzadkość pojawienia się postaci rodzinnej tłumaczy się częstotnością występowania zaburzeń rozwoju, zmniejszającą prawdopodobieństwo rozmnażania się pacjentów z tym zespołem⁸. W pierwszych publikacjach opisywano transmisję zmutowanego genu od matek do dzieci⁹. Judith E. Allonson opisała występowanie ZA u dwóch sióstr zdrowych rodziców, co sugeruje ZA mozaicyzmu germinalny¹⁰. W najnowszych badaniach Dominique M. Moloney i współpracownicy dowodzą na podstawie analizy 57 rodzin z ZA, iż w każdej z badanych rodzin zmutowane geny były dziedziczone w linii ojcowskiej. Na podstawie tych badań oraz dalszych prac wydaje się prawdopodobne, iż na występowanie ZA kluczowy wpływ może mieć wiek ojców¹¹.

Zespół Aperta definiowany jest jako kraniosynostoza złożona o typie akrocefalii, brachysfenocefalii lub brachyturricefalii, hipoplazja twarzoczaszki oraz bardzo charakterystyczna syndaktylia, czyli zrośnięcie palców dłoni i/lub stóp¹². Palczost obejmuje z reguły 2, 3 i 4 palce, kciuk pozostawiając wolny. Wady ręki mogą przybierać różną postać – od prostego palczostu, obejmującego tylko tkanki miękkie, do tzw. ręki łyżkowatej, nazywanej również ręką Aperta, w której obserwuje się niedorozwój całej ręki z palczostem złożonym, tzn. kostnym. Wady stopy również mogą mieć różny zakres i nasilenie. Ujawniają się jako zrosty kości stępu, kości śródstopia, stawów śródstopno-paliczkowych i/lub międzypaliczkowych. Najczęściej występuje obustronna syndaktylia kostna zwłaszcza palców II–IV lub wszystkich palców rąk i stóp.

Jeśli kciuki są połączone, to trzeba je rozłączyć około 6. miesiąca życia, gdyż pełną one funkcję podstawową dla rozwoju funkcji ręki. Fotografia 1. przedstawia syndaktylię dłoni i stopy jednomiesięcznego dziecka z zespołem Aperta.

⁸ M.M. COHEN Jr., S. KREIBORG: *Genetic and family study of the Apert syndrome*. „Journal Craniofac Genet Dev Biol.” 1991, No. 11 (1), s. 7–17; *Craniosynostoses. Molecular Genetics...*, s. 67–89.

⁹ C.E. BLANK: *Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly) – observations on a British series of thirty-nine cases.* „Ann Hum. Genet.” 1960, No. 24, s. 151–64.

¹⁰ J.E. ALLANSON: *Germlinal mosaicism in Apert syndrome*. „Clinical Genetics” 1986, Vol. 29 (5), s. 429–33.

¹¹ D.M. MOLONEY, S.F. SLANEY, M. OLDRIDGE, S.A. WALL, P. SAHLIN, G. STENMAN, A.O. WILKIE: *Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome*. „Nat. Genet.” 1996, No. 13 (1), s. 48–53; *Craniosynostoses. Molecular Genetics...*, s. 67–89; O.A. IBRAHIMI, E.S. CHIU, J.G. MCCARTHY, M. MOHAMMADI: *Understanding the molecular basis of Apert syndrome*. „Plast. Reconstr. Surg.” 2005, No. 115 (1), s. 264–270.

¹² M. COHEN Jr.: *An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes*. „Birth Defects Orig. Art. Ser.” 1973, No. 11 (2), s. 137–189.



FOTOGRAFIA 1. Syndaktylia dłoni i stopy jednomiesięcznego chłopca z zespołem Aperta

ŹRÓDŁO: Zbiory własne autora [D.L.].

Kliniczne cechy zespołu Aperta można podzielić na kilka klas:

- zaburzenia wzrostu i rozwoju ciała,
- nieprawidłowości w narządach wewnętrznych,
- zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
- zaburzenia rozwojowe i neuropsychologiczne,
- nieprawidłowości czaszkowo-twarzowe,
- zaburzenia szkieletowe
- objawy skórne¹³.

Charakterystycznym objawem ZA są zaburzenia wzrostu głowy. Pomimo występowania złożonej kraniosynostozy związanej z przedwczesnym zarośnięciem wielu szwów czaszkowych dla ZA charakterystyczny jest nieprawidłowo duży obwód głowy, deformacja jej wysokości oraz objętości, prowadzące do megalencefalii¹⁴. W najnowszych badaniach sugeruje się w przypadku zespołu Aperta zastąpienie terminu „przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych” terminem „agenezja szwów czaszkowych”, wydaje się bowiem, iż otwarte szwy najprawdopodobniej w ogóle nie występują u tych dzieci, w takiej sytuacji nie mogą zatem także przedwcześnie zarastać.

Nieprawidłowości te występują już w chwili porodu. W większości przypadków masa urodzeniowa, długość ciała oraz urodzeniowy obwód głowy dzieci z ZA przekracza 50 centyl. Cohen podaje, iż masa urodzeniowa 16% dzieci z ZA przekracza 4000 g, co stanowi znaczący wzrost w porównaniu z około 5% populacji generalnej¹⁵. Te cechy mogą mieć negatywne znaczenie w kontekście niewspółmier-

¹³ *Craniosynostoses. Molecular Genetics...*, s. 67–89.

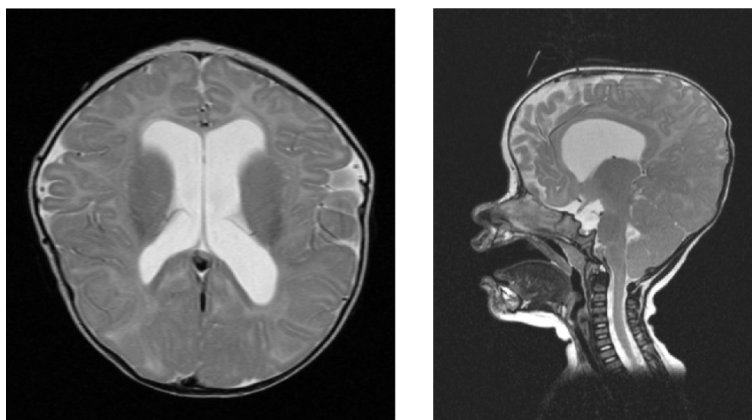
¹⁴ M.M. COHEN JR., S. KREIBORG: *Visceral anomalies in the Apert syndrome*. „Am Journal Med. Genet.” 1993, No. 45(6), s. 758–760.

¹⁵ *Ibidem*.

ności płodowo-macicznej oraz w przypadku konieczności rehabilitacji ruchowej niemowlęcia z powodu zaburzeń napięcia siły mięśniowej.

Wady układu sercowo-naczyniowego w zespole Aperta występują u około 10% dzieci. Złożone i wielokrotne wady serca są związane często z wysokim odsetkiem śmiertelności we wczesnym dzieciństwie¹⁶. U 3% dzieci z ZA stwierdza się wodonercze, a u 4,5% – niezstąpienie jąder¹⁷. Występowanie wad układu oddechowego i/lub żołądkowo-jelitowego dotyczy 1,5% dzieci.

W obrębie ośrodkowego układu nerwowego można skonstatować szereg nieprawidłowości, takich jak – najczęściej występujące – poszerzenie układu komorowego (wentrikulomegalia). W badaniach A. Hanieh i D.J. Davida stwierdzono je u 12 na 13 badanych dzieci, a w badaniach M.M. Cohena i współpracowników – u 26 na 28 dzieci¹⁸. Fotografia 2. przedstawia poszerzenie układu komorowego u dziecka z zespołem Aperta.



FOTOGRAFIA 2. Poszerzenie nadnamiotowego układu komorowego mózgu (wentrikulomegalia) u sześciomiesięcznej dziewczynki z ZA.

Uwagę zwracają nieprawidłowy kształt czaszki oraz ciasnota w obrębie tylnego dołu czaszki z towarzyszącym wpuklaniem się migdałków mózgdźki do otworu wielkiego kości potylicznej oraz hipoplazja ciała modzelowatego

ŹRÓDŁO: Zbiory własne autora [D.L.]

Bardzo ważne jest uświadomienie – tak charakterystycznej dla ZA – etiopatogenezy wentrikulomegalii. W literaturze przedmiotu istnieje wciąż wiele kontrowersji na ten temat. Omówienie w pełni tego zagadnienia przekracza jednak zakres niniejszego opracowania. Jednym z najbardziej prawdopodobnych mechanizmów

¹⁶ Ibidem.

¹⁷ Ibidem.

¹⁸ A. HANIEH, D.J. DAVID: *Apert's syndrome*. „Childs Nerv. Syst.” 1993, No. 9 (5), s. 289–291; M.M. COHEN JR., S. KREIBORG: *The central nervous system in the Apert syndrome*. „Am Journal Med. Genet.” 1990, No. 35 (1), s. 36–45.

– najkrócej rzecz ujmując – jest występowanie nadciśnienia żylnego w obrębie zatok żylnych czaszki, związane z progresywnym zarastaniem szwów czaszkowych i narastającą w ten sposób dysproporcją pomiędzy nadmiernie dużym i wciąż wzrastającym mózgowiem a objętością jamy czaszki. Nadciśnienie żyłne wpływa na upośledzenie naturalnych procesów absorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) w ziarnistościach pajęczynówki sklepiści. Hanieh i David podają częstość występowania ostrego wodogłowia wewnętrznego – 7,3%¹⁹. Wyniki te są zgodne z częstością obserwowaną przez D. Reniera w szpitalu Neckera w Paryżu²⁰.

Niezwykle ważne dla funkcjonowania poznawczego dzieci z ZA są zaburzenia w budowie ciała modzelowatego (*corpus callosum*, CC). Renier analizując grupę 60 dzieci z zespołem Aperta, stwierdził częstość hipoplazji ciała modzelowatego wynoszącą 27%, a agenezji ciała modzelowatego – 3%²¹. Autorzy korelują te wyniki z badaniami ilorazu inteligencji, stwierdzając IQ > 70 u 50% badanych dzieci bez zaburzeń w obrębie budowy CC oraz jedynie u 1,7% dzieci z hipoplazją lub agenezją CC. W innych badaniach ilorazu rozwojowego u 25 dzieci, które podane zostały zabiegowi cranioplastyki, średnio w 3. miesiącu życia, stwierdzono średni IR – 73,6 (zakres 52–89)²². Według Reniera czynnikiem najbardziej wpływającym na iloraz rozwoju i funkcjonowanie poznawcze dzieci z zespołem Aperta jest czas podjęcia leczenia operacyjnego. IQ > 70 stwierdzano u 50% dzieci operowanych przed ukończeniem 1. roku życia, ale tylko u 8% dzieci operowanych później²³. Wyniki te są w opozycji do nowszych badań przeprowadzonych przez A. Yacubian-Fernandes i współpracowników na grupie 18 pacjentów. Autorzy badali dzieci z ZA za pomocą baterii testów psychologicznych, nie stwierdzając korelacji zarówno z wiekiem w chwili wykonania zabiegu, jak i – co wydaje się bardzo ciekawe – z częstością występowania nieprawidłowości morfologicznych w budowie OUN. Badacze sugerują natomiast, iż na rozwój psychoruchowy dzieci z ZA wpływa poziom funkcjonowania rodziny oraz wykształcenie rodziców²⁴.

Wśród zaburzeń czaszkowo-twarzowych najważniejszą patologiczną cechą morfologiczną jest zniekształcona, wieżowata, skrócona w wymiarze przednio-tylnym czaszka (acrocefalia lub turribrachycefalia). Głowa jest długa z wysokim, wydatnym czołem, z patologicznymi bruzdami nadczołowymi. Potylicy uległa

¹⁹ Ibidem.

²⁰ D. RENIER, E. ARNAUD, G. CINALLI, D. MARCHAC, L. BRUNET, G. SEBAG, C. SAINTE-ROSE, M. ZERAH: *Mental prognosis of Apert syndrome*. „Arch. Pediatr.” 1996, No. 3 (8), s. 752–760.

²¹ Ibidem.

²² A. LEFEBVRE, F. TRAVIS, E.M. ARNDT, I.R. MUNRO: *A psychiatric profile before and after reconstructive surgery in children with Apert's syndrome*. „Br. Journal Plast. Surg.” 1986, No. 39 (4), s. 510–513.

²³ D. RENIER, E. ARNAUD, G. CINALLI, D. MARCHAC, L. BRUNET, G. SEBAG, C. SAINTE-ROSE, M. ZERAH: *Mental prognosis of Apert syndrome...*

²⁴ A. YACUBIAN-FERNANDES, A. PALHARES, A. GIGLIO, R.C. GABARRA, S. ZANINI, L. PORTELA, M.V. SILVA, G.B. PEROSA, D. ABRAMIDES, J.P. PLESE: *Apert syndrome: factors involved in the cognitive development*. „Arq. Neuropsiquiatr.” 2005, No. 63 (4), s. 963–968.

spłaszczeniu. Oczodoły są płaskie i płytkie. Charakterystyczna budowa oczodołów skutkuje wytrzeszczem gałek ocznych. Szpary powiekowe ustawione są skośnie w dół (antymongoloidalnie). Do charakterystycznych cech zespołu należy także hiperteloryzm – powiększenie odstępu między wewnętrznymi kątami szpar powiekowych. Zdarza się, że powieki – ze względu na znaczny stopień wytrzeszcz – nie domykają się. Środkowa część twarzy oraz zuchwa są hipoplastyczne i dysmorficzne. Nos najczęściej jest mały o zapadniętej nasadzie. Aż 94% pacjentów ma wysokie i zwężone podniebienie²⁵, a 41% pacjentów – rozszczep podniebienia, samego języczka lub dodatkowo wargi. Te zaburzenia mogą skutkować m.in. częstszym występowaniem zapalenia ucha środkowego. Często opisywanym zaburzeniem jest opóźnione wyrzynanie się zębów oraz ich nieprawidłowe ustawienie, co skutkuje wadami zgryzu (zgryz krzyżowy lub otwarty). Małżowiny uszne mogą być nisko osadzone, nie jest to jednak regułą.



FOTOGRAFIA 3. Nieprawidłowa, zwężona i hipoplastyczna budowa szczęk, połączona z rozszczepem podniebienia twardego i miękkiego u jednomiesięcznego chłopca z zespołem Aperta

ZRÓDŁO: Zbiory własne autora [D.L.].

Zespół Aperta można diagnozować prenatalnie. Uwidacznia się w badaniu ultrasonograficznym już w drugim trymestrze ciąży. U 25-tygodniowego płodu widać pewne cechy mogące wskazywać na chorobę genetyczną: poszerzenie komór bocznych mózgowia, kolpocefalię, mogącą sugerować agenezję ciała modzelowatego, nieprawidłowe wzrastanie istoty białej, syndaktylię palców rąk, nieprawidłową budowę stóp. Po 28 tygodniu widać zmieniony kształt czaszki oraz cechy dysmorfii twarzy, takie jak: wydatte czoło, szeroki otwarty szew czołowy, hiperteloryzm oraz hipoplazję środkowej części twarzy. Czasem już w pierwszym trymestrze widać poszerzenie przezierności fałdu karkowego (NT – *nuchaltranslucence*), które jest jednak niecharakterystyczne. Potwierdzeniem rozpoznania ZA u płodu jest bada-

²⁵ *Craniosynostoses. Molecular Genetics...*

nie cytogenetyczne oraz analiza molekularna genu FGFR2 u płodu na komórkach wyizolowanych z płynu owodniowego lub komórkach z krwi pępowinowej pobranej drogą kordocentezy, ujawniającą mutację w egzonie 7 (S242W).

Zaburzenia mowy i komunikacji dzieci z zespołem Aperta

Zaburzenia mowy i komunikacji u dzieci z ZA mają wieloczynnikową etiopatogenezę i dlatego powinny być diagnozowane z pełnym zrozumieniem każdego z nich. Na pierwszy plan w trakcie diagnozy wysuwają się nieprawidłowości w budowie struktur układu kostno-szkieletowego mózgowcowej czaszki i twarzy. Nieprawidłowa, często bardzo zdeformowana budowa aparatu mowy w jednoznaczny sposób zaburza funkcje mowy. U dzieci występuje często malokluzja III klasy, która jest wtórna do hipoplazji środkowego piętra twarzy i powoduje prognatyzm żuchwowy. Przedni zgryz otwarty (*anterioropenbite*) dotyczy aż 73% dzieci z ZA, natomiast obustronny zgryz krzyżowy (*bilateralcrossbite*) – 63%, a jednostronny – 22%. Często stwierdza się opóźnione wyrzynanie zębów – u 68% dzieci z ZA. Powszechnie występują słoczenia, które zazwyczaj dotyczą szczęk – u 96% dzieci z ZA, rzadziej żuchwy – 87%. Podniebienie twarde jest wysoko sklepienie, zwężone. Możliwy jest tzw. pseudoroższczep (*pseudocleft*). Roższczep podniebienia może występować u blisko 3/4 dzieci. Charakterystyczne jest także skrócone podniebienie twarde oraz wydłużone, pogrubiałe podniebienie miękkie. Struktury nosogardła są znacząco zmniejszone – zarówno w wymiarze pionowym, jak i poziomym, co powoduje często znaczne zmniejszenie objętości dróg oddechowych. Z tymi nieprawidłowościami budowy aparatu mowy jest związana nieprawidłowa artykulacja. Skutkują one także zaburzeniami rezonansu i pasażu powietrza w trakcie mówienia. Uniemożliwiają prawidłową realizację głosek.

Obstrukcja górnych dróg oddechowych związana ze zmniejszeniem objętości jamy nosowej oraz jamy gardła często powoduje zaburzenia oddechowe. Do najczęstszych z nich należy zespół bezdechu sennego (*obstructivesleepapnea*, OSA). Nierzadko stwierdza się wręcz zaburzenia oddychania wymagające zaopatrzenia tracheostomią. W przypadku dodatkowej atrezji nozdrzy tylnych objawy mogą dotyczyć znacznego stopnia męczliwości oraz niedotlenienia mózgowia, powodując przewlekłe zaburzenia rozwojowe, a w późniejszym wieku – neuropsychologiczne, a nawet neurologiczne.

W zespole Aperta mogą występować przewodzeniowe zaburzenia słuchu. Zaburzenia słuchu o podłożu neurologiczno-sensorycznym, w tym zaburzenia centralne słuchu, pojawiają się rzadko, choć częściej niż w populacji generalnej. Wpływ zaburzeń słuchu na procesy mowy był wielokrotnie opisywany. Głębokość zaburzenia ma związek ze stopniem deformacji podstawy czaszki (tam zlokalizo-

wane są struktury ucha wewnętrznego) oraz twarzoczaszki. Uważa się, że ważne są – w kontekście wyników leczenia – okres wystąpienia pierwszych objawów niedosłuchu oraz prędkość postępowania ich głębokości. Zaburzenia słuchu lub wręcz głuchota we wczesnych etapach rozwoju mogą skutkować brakiem rozwoju procesu nabywania mowy.

Płytkie, nieprawidłowo ustawione oczodoły bardzo często są przyczyną zaburzeń widzenia. U małych dzieci zaburzenia widzenia powodują brak prawidłowej percepcji twarzy rodziców i innych ludzi, przedmiotów, obrazów. Bodźce wzrokowe są ważne w pierwszych etapach rozwoju, m.in. w kontekście rozwoju koordynacji wzrokowo-przestrzennej oraz prawidłowej motoryki. Zaburzenia tych procesów wpływają negatywnie na procesy nabywania mowy. Dlatego jest to ważny czynnik ryzyka zaburzeń komunikacji u dzieci z ZA. Poprzez występowanie palczozrostów, ale także przez ich leczenie, rozwój motoryki precyzyjnej *a priori* jest zaburzony, co także wpływa negatywnie na rozwój procesów komunikacji i języka.

Zarówno zespół nadciśnienia śródczaszkowego, brak odpowiedniej stymulacji sensorycznej, jak i agenezja bądź hipoplazja ciała modzelowatego oraz zaburzenia komunikacji międzypółkulowej powodują brak bądź nieprawidłowy rozwój mowy – i czynnej, i biernej.

Podsumowując rozważania nad wieloprofilową patogenezą zaburzeń mowy i komunikacji u dzieci z ZA, należy zdać sobie sprawę również z aspektów psychologiczno-społecznych. Jak wykazują badania, na opóźnienie mowy oraz uczenie się języka wpływa wiele negatywnych czynników psychologicznych i społecznych. Dzieci z ZA są często bywalcami placówek służby zdrowia, poddawane wielokrotnym zabiegom operacyjnym nie tylko w obrębie sklepienia czaszki i twarzy, ale także w obrębie kończyn. Już samo leczenie powoduje izolację społeczną i poczucie „inności”, a do tego dochodzi wieloprofilowa rehabilitacja oraz – w pewnym wieku – uświadomienie sobie różnic w wyglądzie i funkcjonowaniu w stosunku do rówieśników.

Leczenie dzieci z ZA stanowi ogromne wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. U dzieci tych stwierdza się szereg zaburzeń neurologopedycznych i neurorozwojowych, najczęściej negatywnie wpływających na rozwój mowy i komunikacji. Dlatego w terapii dzieci z ZA konieczne jest wieloprofilowe podejście zindywidualizowane według potrzeb konkretnego pacjenta.

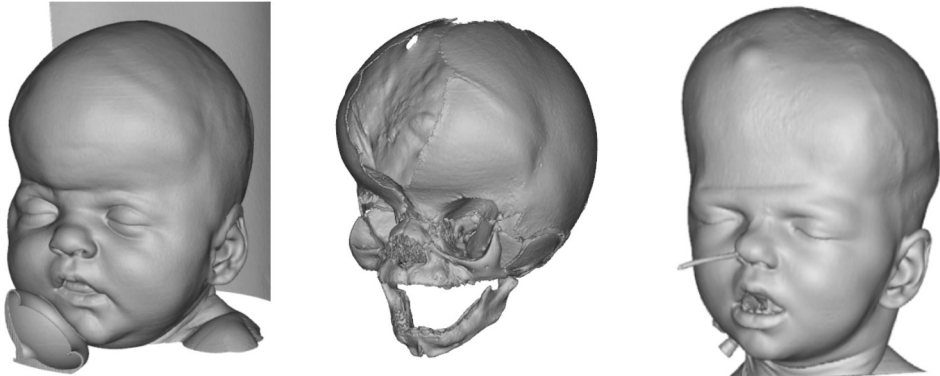
Opisy przypadków

Pacjentka N.M.

23-miesięczna dziewczynka z zespołem Aperta została przyjęta do Centrum „Kangur” w celu wieloprofilowej terapii. W chwili przyjęcia pacjentka miała już

wykonaną pierwszą operacją dystrakcji wewnętrznej środkowego piętra twarzy i oczekiwała na operację rozdzielenia palców w prawej ręce. Mimo przeprowadzonej operacji czaszki u dziecka nadal stwierdzano cechy lokalnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Dziewczynka zakwalifikowana została do dalszego wieloetapowego leczenia operacyjnego.

Fotografia 4. przedstawia trójwymiarowe rekonstrukcje głowy oraz czaszki pacjentki w stanie wyjściowym (przed leczeniem operacyjnym) oraz po dystrakcji środkowego piętra twarzy.



FOTOGRAFIA 4. Symulacja wyglądu głowy oraz trójwymiarowa rekonstrukcja czaszki pacjentki N.M. w wieku 2 tygodni życia – przed leczeniem operacyjnym, oraz symulacja wyglądu głowy w 2. roku życia – po wykonaniu częściowej dystrakcji środkowego piętra twarzy.

Zwraca uwagę patologiczny wzrost wysokości głowy dziecka. Symulacje wykonano w oprogramowaniu MimicsInnovation Suite v.16.0 Materialise.

Źródło: Zbiory własne autora [D.L.].

W badaniu neurologopedycznym na początku terapii stwierdzano dysmorfie twarzy, charakteryzującą się typowymi cechami zespołu, jednak bez rozszczepu podniebienia. Pomimo tego ze względu na nieprawidłową budowę środkowego i dolnego piętra twarzy zauważalne były cechy mowy nosowej. Motoryka duża była zaburzona, umiejętności ruchowe – nabywane z opóźnieniem w stosunku do normy rozwojowej. Dziewczynka podejmowała próby samodzielnego chodzenia. Widoczna znaczna asymetria utrudniała nabywanie funkcji samoobsługowych, organizowanie przestrzeni życiowej, ruchy ręki odpowiedzialne za właściwą podaż pokarmu (co dodatkowo zakłócały syndaktylia rąk oraz zaburzenia sensoryczne w obrębie dłoni i twarzy). Pacjentka miała bardzo dużą potrzebę stymulacji oralnej. Syndaktylia zaburzała jednak motorykę precyzyjną, uniemożliwiając wskazywanie przedmiotu palcem wskazującym, sprawne trzymanie narzędzia piśmiennego, manipulację przedmiotami. Dziewczynka rekompensowała sobie te problemy całą dłonią. Ze względu na całościowe problemy motoryczne oraz nieprawidłowości w budowie anatomicznej głowy, twarzoczaszki, w tym aparatu artykulacyjnego,

ruchomość języka, warg, podniebienia oraz policzków była zaburzona i bardzo obniżona. Skutkiem tego występowały trudności artykulacyjne.

Po czterech miesiącach pracy terapeutycznej udało się uzyskać artykulację trzech samogłosek: *a*, *o*, *u*. Ich trening ułatwiony był przez ich „optyczną budowę”. Dziewczynka naśladuje dźwięki wydawane przez trzy zwierzęta oraz umie naśladować czynność związaną z ruchem, jaką jest jazda samochodem. Jej słuch jest, jak dotąd, prawidłowy. Dziecko dobrze reaguje na bodźce słuchowe. Zainteresowanie tego typu zabawami świadczy o potrzebie stymulacji słuchowej. Funkcje wzrokowe wydają się obniżone, o czym świadczą problemy w zakresie percepcji wzrokowej. Dziewczynka najlepiej radzi sobie z bitową podażą materiału. Nieprecyzyjnie kieruje wzrok, chcąc skupić się na danym przedmiocie.

Dziecko rozpoczęło terapię neurologopedyczną w wieku 18 miesięcy. Diagnoza wykazała opóźniony rozwój mowy czynnej oraz biernej. Pacjentka nie realizowała wyrażen dźwiękonaśladowczych, skąpo wokalizowała samogłoskami i sylabami. Dłuższe łańcuchy sylabowe w słowniku dziecka pojawiały się sporadycznie. Dziewczynka nie potrafiła łączyć dwóch sylab. W swoim słowniku nie posiadała sylab o sensownym znaczeniu. Prośby komunikowała gestem. Nie wypowiadała prostych wyrazów. Posługiwała się dźwiękami wołania, ale za każdym razem realizowała je w inny sposób. Rozpoznawała na rysunkach rzeczy, które miały wysoką frekwencję w jej życiu. Zapytana szuka znajomej osoby, rozpoznaje i kojarzy najbliższe osoby z otoczenia, różnicuje osobę mamy i taty, ale ich nie nazywa. W pewnym stopniu reaguje na zakazy, nie wynika to jednak z zaburzonego rozumienia prostych poleceń, tylko z aspektów wychowawczych. Potrafi wyrazić gestem sprzeciw i aprobatę. Ma problem z poleceniami złożonymi, zbudowanymi z dwóch członów. Może to wynikać z problemów z rozumieniem mowy, ale może być też podyktowane bardzo krótką uwagą i koncentracją. Obecnie obserwacji podawane jest rozumienie przez nią mowy bez kontekstu sytuacyjnego. W zależności od nastroju i stopnia atrakcyjności zadania wykonuje proste polecenia. Umie na prośbę podać przedmiot bliskiej osobie. Podczas wizyt jest pogodna, ale cały czas zachowuje dystans w stosunku do terapeuty. Z relacji mamy wynika, że taki nastrój dominuje u dziecka. Dziewczynka obserwuje nowe otoczenie, skupiając się na pojedynczych przedmiotach, wykazuje potrzebę trzymania czegoś w rękach. Przy próbie odebrania przedmiotu sprzeciwia się. Dziecko przejawia krótkotrwałą uwagę, często zmienia obiekt zainteresowania. Pacjentka naśladuje zachowania dorosłych. Dzieli uwagę w czasie wykonywanych zadań czy zabawy kierowanej. Pracę terapeutyczną utrudniają częste nieobecności dziecka na zajęciach, podyktowane licznymi infekcjami lub wizytami szpitalnymi.

Terapia neurologopedyczna na tym etapie rozwoju polega na stymulacji dziecka i pracy nad umiejętnościami oczekiwanymi rozwojowo. Umożliwia kontrolę rozwoju dziecka i szybkie zapobieganie negatywnym następstwom choroby. Połączenie logoterapii z rehabilitacją motoryki dużej oraz z w miarę systematyczną pracą z psychologiem, który kontroluje umiejętności poznawcze i ogólnorozwojowe

dziecka, pozwala na interdyscyplinarne podejście do problemu choroby genetycznej. Tylko tak zbudowane, wieloetapowe usprawnianie funkcji rozwojowych dziecka gwarantuje uzyskanie pożądaných efektów terapeutyczno-rehabilitacyjnych, które znacząco wpływają na jakość życia dziecka i ich rodziców.

Pacjent R.K.

Dwuletni chłopiec z zespołem Aperta przyjęty został do Centrum „Kangur” celem wieloprofilowej diagnostyki i terapii. W okresie ciąży-porodowym obciążony był przyjmowaniem przez matkę leków przeciwpadaczkowych. Na podstawie rozmowy z matką można przyjąć, iż posiada ona cechy encefalopatii padaczkowej, co w znacznym stopniu wpływa zarówno na społeczno-psychologiczny aspekt rozwoju dziecka, jak i na sposób postępowania terapeutycznego.

Na pytania dotyczące przebiegu ciąży oraz okresu okołoporodowego matka nie potrafiła udzielić odpowiedzi – twierdziła, że nie pamięta. W związku z nawracającymi infekcjami dziecka i oczekiwaniem na operację matka na własną rękę postanowiła wstrzymać rehabilitację dziecka. Od roku chłopiec nie jest objęty żadną rehabilitacją.

Matka nie potrafi powiedzieć, jak do tej pory przebiegał rozwój motoryczny chłopca. Nie pamięta, kiedy zaczął siadać i chodzić. Dziecko nie raczkowało. Upřednio często miało infekcje górnych dróg oddechowych.

W badaniu neurologopedycznym stwierdzono słabą sprawność i ruchomość narządów artykulacyjnych. Chłopiec miał podniebienie gotyckie oraz rozdwojony języczek (prawdopodobnie rozszczep podśluzówkowy). Pacjent w 2. roku życia posiadał dopiero 3 zęby: 2 dolne i jeden górny siekacz. Stwierdzić zatem można u niego opóźnione wyrzynania się zębów. Pacjent utrzymuje nieprawidłową pozycję spoczynkową języka – jego język leży na dnie jamy ustnej lub pozostaje lekko wysunięty na dolną wargę. Chłopiec chodzi i śpi z otwartą buzią. Najprawdopodobniej jest to związane z niewielką objętością jego dróg oddechowych, co sugeruje jednocześnie wysokie ryzyko zespołu bezdechu sennego. W badaniu stwierdzono dodatkowo zaburzenia percepcji w obrębie jamy ustnej. Chłopiec ma wygórowany odruch wymiotny, który mieści się na środku języka i na podniebieniu. Stwierdza się nieprawidłowy tor oddechowy. Dziecko oddycha przez usta (zwiężone przewody nosowe, atrezja nozdrzy tylnych).

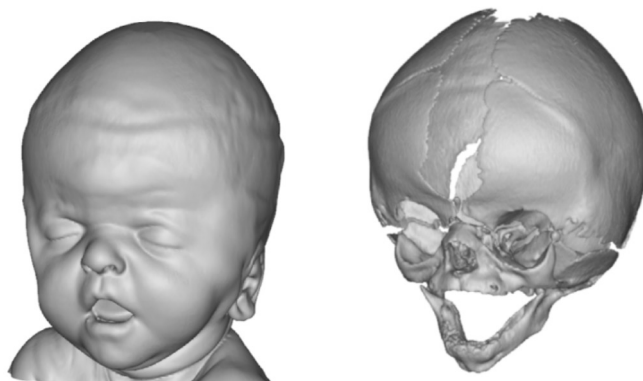
W dalszym badaniu zdiagnozowano nieprawidłowe funkcje pokarmowe. Chłopiec pomimo zaburzeń oddechowych dostaje smoczek na noc. Pije z butelki ze smoczkiem. Nie potrafi pić z kubka. Według matki pije bardzo mało, nie ma bowiem ochoty na picie. Je pokarmy o gładkiej konsystencji, karmiony łyżeczką. Nie toleruje konsystencji mieszanej, grudkowatej. Biszkopty ściera o dolne zęby. Czeką, aż stały pokarm rozpuści mu się w buzi. Praktycznie nie stara się go rozcierać dziąsłami. Nie krztusi się.

W relacji matki w zakresie rozwoju mowy czynnej chłopiec mówi „mama”, „tata”, „opa”, „ama”, „nie”, „tak”, „daj”. Realizuje niektóre onomatopeje. W trakcie badania

wypowiedział „mama” ze zrozumieniem. Nie łączy rzeczownika z czasownikiem. Gdy czegoś chce, bierze za rękę, prowadzi i pokazuje. Pomimo wielu zaburzeń charakteryzuje go duża chęć komunikacyjna. Rozumie proste polecenia, które najczęściej wymagają podparcia wzrokowego. Reaguje na emocje innych. Lubi się bawić klockami, zabawkami, które się poruszają, np. autami (przesuwa autka po podłodze), komórką i pilotem. Szybko się nudzi. W badaniu stwierdza się także zaburzenia emocji. Nie jest jednak jednoznaczne, czy wynikają one z nieprawidłowego procesu wychowawczego, opóźnionego rozwoju czy też zaburzeń organicznych.

Dziecko rozpoczęło wieloprofilową terapię. Jest zakwalifikowane do wieloetapowego leczenia operacyjnego, które będzie polegało na dystrykcji kości potylicznej, następnie przemodelowaniu sklepienia czaszki oraz zwiększeniu jej objętości i objętości oczodołów poprzez wysunięcie podstawy przedniego dołu czaszki do przodu. W trzecim etapie planowana jest osteotomia LeFort III i następową dystrykcja środkowego piętra twarzy. W przyszłości konieczne będzie także leczenie ortodontyczne i najprawdopodobniej zabieg ortognatyczny.

Fotografia 5. przedstawia trójwymiarowe rekonstrukcje głowy oraz czaszki pacjenta.



FOTOGRAFIA 5. Symulacja wyglądu głowy oraz trójwymiarowa rekonstrukcja czaszki pacjenta R.K. w wieku 2 tygodni – przed leczeniem operacyjnym.

Symulacje wykonano w oprogramowaniu MimicsInnovation Suite v.16.0 Materialise

ZRÓDŁO: Zbiory własne autora [D.L.].

Pacjent K.K.

Ośmioletni chłopiec przyjęty został do Centrum „Kangur” celem wieloprofilowej diagnostyki i terapii z powodu zespołu Aperta. Chłopiec przebył dotąd cztery zabiegi plastyki czaszki. W 3. miesiącu życia dokonano u niego wysunięcia obramowania oczodołów oraz przeprowadzono plastykę kości czołowej, następnie w 10. miesiącu życia – plastykę sklepienia czaszki. Ze względu na narastający stopniowo zespół nadciśnienia śródczaszkowego w 4. i 6. roku życia wykonano dodatkowo

dwa zabiegi dystrykcji kości potylicznej. Chłopiec od 2. roku życia leczony był z powodu napadów padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych. W wykonanych badaniach elektrofizjologii wzroku (VEP/VER) stwierdzono cechy przebytego zespołu nadciśnienia śródczaszkowego. W badaniu przesiewowym neuropsychologicznym testem MoCA (Montrealaska Bateria Oceny Poznawczej) nie ustalono nieprawidłowości. Chłopiec pozostawał w normie intelektualnej. Słuch miał prawidłowy. W badaniu okulistycznym stwierdzono u niego wadę wzroku +4 i obustronny astygmatyzm. Znajduje się pod stałą opieką logopedyczną. W relacji matki chętnie uczęszcza do szkoły i nie ma problemów z nauką. Jest bardzo ciekawy świata. Interesuje się pociągami. W badaniu jednak stwierdza się zaburzenia koncentracji uwagi. Dziecko szybko się rozprasza. W wykonanym badaniu testem DUM (Diagnostyka Uszkodzeń Mózgu), analizującym procesy uwagi, pamięci wzrokowo-przestrzennej, uczenia się oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej, uzyskano wynik nieprawidłowy, świadczący o zaburzeniach każdego z tych procesów. Chłopiec jedynie przez krótki czas potrafi utrzymać kontakt wzrokowy. Ma problemy z rozpoznawaniem oraz interpretacją emocji i intencji innych ludzi. Większy problem sprawia mu zrozumienie zachowania dzieci niż dorosłych. Nie lubi, gdy ktoś żartuje, bo interpretuje to dosłownie i zawsze żarty odnosi do siebie. Przejawia zaburzenia ilościowe i jakościowe dyskursu. W mowie opowieściowej bardzo trudno mu wyhamować, szczególnie jeśli mówi o rzeczach, które traktuje emocjonalnie. Ma przyspieszone tempo mowy, toteż w jego wypowiedziach pojawia się niekiedy lekka nie płynność mówienia (bez logofobii). Chłopiec mówi bardzo głośno. Ma dyskretnie obniżone napięcie mięśni mimicznych oraz artykulacyjnych twarzy, słabą motorykę warg i języka. Stwierdzono u niego brak pionizacji języka, podniebienie gotyckie. Ma język nieprawidłowego kształtu. Utrzymuje



FOTOGRAFIA 6. Symulacja wyglądu głowy oraz trójwymiarowa rekonstrukcja czaszki pacjenta K.K. Zwracają uwagę nieprawidłowa hipoplastyczna budowa szczęk oraz liczne stłoczenia zębów zarówno szczęk jak i żuchwy.

Symulacje wykonano w oprogramowaniu MimicsInnovation Suite v.16.0 Materialise

ZRÓDŁO: Zbiory własne autora [D.L.].

nieprawidłową pozycję spoczynkową języka – trzyma go na dolnych zębach. Ma wadę zgryzu oraz żuchwy. Był w trakcie wymiany garnituru zębowego. Zęby miał rozmieszczone nierówno. Ustalono u niego liczne stłoczenia i nieprawidłowy tor oddechowy. Oddychał przez wciąż otwarte usta, co miało związek ze zwężonymi przewodami nosowymi. Występuje u niego dyskoordynacja oddechowo-fonacyjna. Żuje z otwartymi ustami. Nie krztusi się przy jedzeniu i picciu. Ma zaburzenia percepcji w obrębie jamy ustnej. Nie lubi pokarmów o miękkiej („mymłatej”) konsystencji, wszystkie inne zjada chętnie. Jest nadwrażliwy węchowo. Międzyzębowo realizuje głoski: [t], [d], [n], [l] oraz szeregu syczącego. Deformuje [r] w postaci międzyzębowego [l]. W mowie potocznej wypowiada zniekształcone głoski szeregu ciszącego. Nie ma problemów z czytaniem i pisaniem. Fotografia 6. przedstawia symulację budowy głowy oraz twarzoczaszki chłopca. Pacjent został zakwalifikowany do zabiegu osteotomii LeFort III i dystrakcji twarzy. W dalszym etapie konieczne jest leczenie ortognatyczne i ortodontyczne.

Wieloczynnikowa etiopatogeneza zaburzeń mowy i komunikacji u dzieci z ZA powinna być rozpatrywana i diagnozowana z pełnym zrozumieniem złożoności zagadnienia. każdego z nich. Na pierwszy plan w trakcie diagnozy wysuwają się nieprawidłowości w budowie struktur układu kostno-szkieletowego mózgowcazszki i twarzy. Nieprawidłowa i często bardzo zdeformowana budowa aparatu mowy w jednoznaczny sposób zaburza funkcje mowy.