

SINDROM MLOHAVOG DOJENČETA

NINA BARIŠIĆ*

Sindrom mlohavog dojenčeta (floppy infant) nije rijedak dijagnostički problem u novorođenačkoj odnosno dojenačkoj dobi. Klinička dijagnoza osniva se na oskudnosti spontane motorike, izrazitoj hiperekstenzibilnosti zglobova te smanjenom otporu pri izvođenju pasivnih pokreta. Sindrom mlohavog novorođenčeta/dojenčeta može biti uzrokovan bolestima središnjeg živčanog sustava, neuromuskularnim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, endokrinološkim poremećajima te kromosopatijama i različitim metaboličkim bolestima. Od dijagnostičke je važnosti pozitivna obiteljska anamneza, oslabljeni intrauterini fetalni pokreti te polihidroamnion. Najčešći uzrok sindroma mlohavog dojenčeta su nasljedne bolesti mišića: kongenitalna miopatija, mišićna (KMD) i miotona distrofija (MD). Simptomi hipoksičnog i ishemičnog oštećenja mozga mogu biti udruženi sa različitim nasljednim i stečenim neuromuskularnim bolestima koje se očituju kao sindrom hipotonog dojenčeta. Nasljedne mišićne bolesti mogući su uzrok respiratornog distres sindroma te respiratorne insuficijencije u novorođenačkoj dobi. Dijagnostička obrada takvih bolesnika obuhvaća određivanje vrijednosti mišićnih enzima, osnovnu metaboličku obradu, elektromiografiju (EMNG), biopsiju mišića i živca, imunocitokemiju, kariotip i molekularno genetsku analizu. Elektroencefalografija (EEG), ultrazvuk (UZV), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MRI) mozga kao i psihometrijska ispitivanja su također indicirani radi utvrđivanja znakova cerebralnog oštećenja u okviru sindroma mlohavog dojenčeta.

Deskriptori: HIPOTONIJA; DOJENČE; NOVOROĐENČE; NEUROMUSKULARNE BOLESTI

UVOD

Sindrom mlohavog dojenčeta (floppy infant) je uobičajen dijagnostički problem u novorođenačkoj odnosno dojenačkoj dobi. Klinička dijagnoza navedenog sindroma osniva se primarno na oskudnosti spontane motorike odnosno neobičnim položajima ekstremiteta u odnosu na trup (položaj žabe), zatim izrazitoj hiperekstenzibilnosti zglobova te smanjenom otporu pri izvođenju pasivnih pokreta. Sindrom mlohavog novorođenčeta/dojenčeta može biti uzrokovan bolestima središnjeg živčanog sustava (SŽS) (malformacije, poremećaji migracije, encefalopatije), neuromuskularnim bolestima (Tablica 1.), zatim bolestima vezivnog tkiva (Ehlers-Danlos, Marfan sindrom), nasljednim endokri-

nološkim poremećajima (Prader-Wili, kongenitalni hipotireoidizam) kromosopatijama (Sindrom Downi, trisomija 18, trisomija 13, 4p sindrom) i različitim metaboličkim bolestima (organske acidemije, poremećaj glikozilacije-CDG, renalne tubularne acidoze).

Metaboličke su bolesti vrlo rijedak uzrok kongenitalne hipotonije u novorođenačkoj dobi (1, 2). Kongenitalna hipotonija može biti (vrlo rijetko) uzrokovana i upalnim procesima. Mijelitis kao posljedica intrauterinih infekcija ili Guillain-Barre sindrom mogu biti uzrokom sindroma mlohavog dojenčeta odnosno novorođenčeta. Izrazita hipotonija u novorođenačkoj dobi može biti uzrokom respiratornoj insuficijenciji koja zahtijeva umjetnu ventilaciju odmah po rođenju. Veliku važnost u dijagnostici tih bolesti u novorođenačkoj odnosno dojenačkoj dobi treba dati obiteljskoj anamnezi (postojanje miotone distrofije ili mijastenije gravis u majke). Intrauterini fetalni pokreti su odsutni ili vrlo oskudni kod novorođenčadi s ekstremnom hipotonijom. Polihidroamnion je jedan od

simptoma u novorođenčadi koja boluju od kongenitalne miotone distrofije.

Fenotipska obilježja kao facijalna diplegija, fascikulacije jezika odnosno artrogripoza upućuju na prisustvo nasljednih neuromuskularnih bolesti. Slabost lične muskulature izražena je u kongenitalnim miopatijama ali je odsutna u spinalnim mišićnim atrofijama. Otežano sisanje i gutanje je prisutno kod teških spinalnih mišićnih atrofija sa zahvaćanjem bulbarno inervirane muskulature kod kongenitalne miotone distrofije, miotubularne miopatije i novorođenačke mijastenije, ali i kod Prader-Willi sindroma te kod perinatalne asfiksije. Zahvaćanje okularne muskulature izraženo je kod mitohondrijskih bolesti zatim kongenitalnih miopatija i miotone distrofije. Kontraktura su kod poroda izražene kod kongenitalne mišićne distrofije te kongenitalne miotone distrofije (3).

Dijagnostička obrada takvih bolesnika obuhvaća određivanje vrijednosti mišićnih enzima, osnovnu metaboličku obradu (laktat, karnitin, amonijak, mioglobin, organske kiseline, aminokiseline

* Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju,

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Nina Barišić
Klinički bolnički centar Zagreb,
Klinika za pedijatriju,
10 000 Zagreb, Kišpatičeva 12,
E-mail: nina.bariscic@zg.hinet.hr

Tablica 1.
Neuromuskularni uzroci sindroma mlohavog dojenčeta

Table 1
Neuromuscular causes of floppy infant syndrome

Spinalne mišićne atrofije tip 1 i 2
Kongenitalna mišićna distrofija/miotona distrofija
Kongenitalni mijastenički sindrom/neonatalna mijastenija
Kongenitalne miopatije (najčešći uzrok) (nemalinska, miotubularna miopatija, bolest centralnih jezgara)
Metaboličke miopatije (glikogenoza tip II, III, mitohondrijske bolesti)

u serumu i urinu, vrlo dugolančane masne kiseline), zatim elektromiografiju (EMNG), biopsiju mišića i živca, imunocitokemiju, kariotip i molekularno genetsku analizu. Potrebno je svakako učiniti elektrokardiogram (EKG) te ultrazvuk (UZV) srca u bolesnika s nasljednim mišićnim bolestima. Obzirom da je kod neke djece s kongenitalnom hipotonijom izražena simptomatologija povezana sa središnjim živčanim sustavom obrada uključuje elektroencefalografiju (EEG), ultrazvuk, kompjutoriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MRI) mozga kao i psihometrijska ispitivanja.

Spinalne mišićne atrofije (SMA)

U dječjoj su dobi među najčešćim neuromuskularnim bolestima proksimalne SMA. Najteži oblik SMA je tip I (Werdnig-Hofman) koji se očituje već u dobi do 3. mjeseca života s izrazitom generaliziranom hipotonijom, arefleksijom i letalnim ishodom do kraja prve godine života. Incidencija bolesti je 1,2 na 100000. Donji ekstremiteti su uvijek jače zahvaćeni nego gornji, a proksimalna muskulatura jače nego distalna. Ta djeca nikada ne nauče sjediti. Srčani mišić nije nikada zahvaćen. Mentalni razvoj je normalan.

SMA tip II se klinički manifestira značajnom hipotonijom od 3. mjeseca života. Djeca sa SMA tip II nauče sjediti ali ne prohodaju samostalno (osim rijetko uz pomoć ortoza). Iako srčani mišić nije nikada zahvaćen degenerativnim procesom, EKG pokazuje "tremorozan" izgled zbog fascikulacija skeletne mu-

skulature. SMA tip III ili Kugelberg-Welanderova bolest manifestira se tek kada dijete prohoda otežanim gegajućim hodom u dobi od 2-3 godine života, sporo progredirajućeg je tijeka. Značajan test kojim se potvrđuje slabost proksimalne muskulature je Gowersov test, pri čemu bolesnik ne može ustati iz čučnja bez pridržavanja za okolne predmete odnosno upirući se o svoja koljena i natkoljenice. Tetivni refleksi su normalni ili oslabljeni. Bolest se dijagnosticira pomoću elektromiografije koja ukazuje na neurogeni leziju s fibrilacijama uz u pravilu normalne brzine provodljivosti.

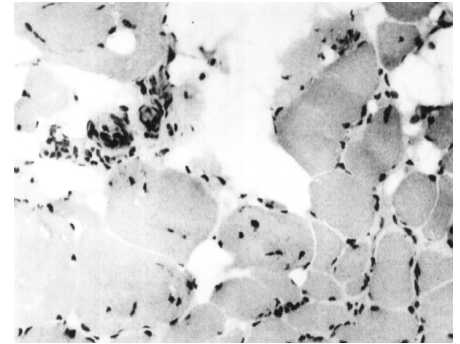
Biopsija mišića ukazuje na neurogene atrofije difuzno ili u smislu grupiranja atrofičnih vlakana. Bolest je uzrokovana mutacijom kromosoma 5q11-13. Naslijeđuje se autosomno recesivno (AR), ali su opisani i autosomno dominantno (AD) ili vrlo rijetko X vezani nasljedni oblici. Postoje 2 genska kandidata NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein) i SMN (survival motor neuron). Provodi se analiza eksona 5 gena NAIP te 7 i 8 na SMN. Za SMN deleciju analizu implementirane tehnike u rutini su PCR/RFLP ili SSCP analiza te semikvantitativni PCR i test međusobne povezanosti za otkrivanje prenositelja bolesti (4). Moguća je rana prenatalna dijagnostika.

MIŠIĆNE DISTROFIJE (MD)

Kongenitalna mišićna distrofija (KMD)

Kongenitalna mišićna distrofija manifestira se klinički već kod rođenja simptomima različite kliničke težine: od teške generalizirane hipotonije koja zahtijeva respiratornu potporu odnosno umjetnu ventilaciju do isključivo samo deformacije stopala u smislu obostranog ekvinusa ili artrogripozom, dok se mišićna slabost različitog stupnja očituje kasnije tijekom prve godine života (5). Neki bolesnici međutim napreduju u razvoju motorike te u određenoj dobi počinju hodati samostalno. Naslijeđuje se autosomno recesivno. Dijeli se na merozin (laminin M) pozitivnu i merozin negativnu kongenitalnu mišićnu distrofiju.

Merozin negativna distrofija uzrokovana je mutacijom na kromosomu 6 q. Kreatin kinaza (CK) je umjereno povi-



Slika 1.
Mišićna distrofija. Patologija mišićnih vlakana očituje se varijabilnošću veličine mišićnih vlakana i povećanom količinom vezi vnog i masnog tkiva.

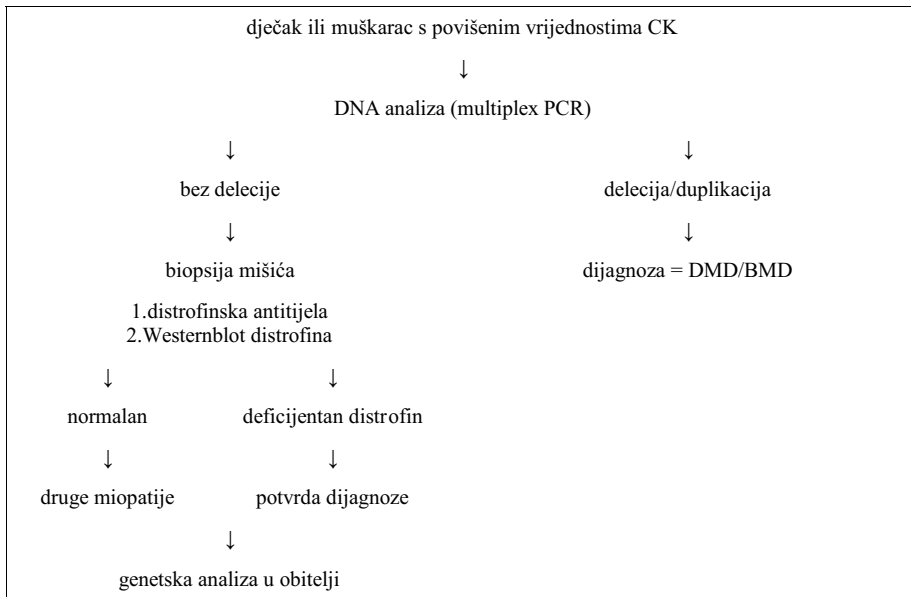
Figure 1
Muscular dystrophy. Pathology of muscle fibers consists of muscle fiber variability and increased content of connective and fat tissue.

šenih vrijednosti ili normalna, dok biopsija mišića pokazuje distrofični proces. EMNG pokazuje miopatski uzorak. Bolest relativno sporo progredira ili je statična, a neki bolesnici čak pokazuju motorički napredak uz izvjesno zaostajanje u motoričkom razvoju. Kongenitalna mišićna distrofija može biti udružena s anomalijama u razvoju središnjeg živčanog sustava i mentalnom retardacijom kao i anomalijama oka (Fukuyama tip, Walker-Warburg-sindrom). Zanimljivo je da se nekoliko mišićnih distrofija patohistološki manifestira značajnom upalom u mišiću između ostalog i KMD, zatim facioskapulohumeralna (FSH) te pojasna (LGMD 2B) i progresivna (Duchenne) mišićna distrofija (Slika 1.). Poznato je da je dijagnoza polimiozitisa u dojenačkoj dobi postavljena djeci s KMD zbog značajnih upalnih infiltrata u mišićnoj biopsiji.

Deficijencija laminina korelira sa teškom slabošću muskulature i nemogućnošću hoda udruženom s leukencefalopatijom, epi napadima, razvojem respiratorne insuficijencije te polineuropatijom. Klinička slika KMD sa normalnim sadržajem merozina može biti udružena sa rigidnom kralješnicom, zatim respiratornom insuficijencijom i mišićnom hipertrofijom. Ulrich tip povezan je s abnormalnošću kolagena. Međutim KMD se može prezentirati neprogresivnim tijekom i normalnim nalazom MR mozga.

Tablica 2.
Algoritam obrade bolesnika s visokim vrijednostima CK i mišićnom slabošću

Table 2
Diagnostic algorithm in patients with high CK values and muscle weakness



DMD = Duchennova mišićna distrofija; BMD = Beckerova mišićna distrofija

Mišić-oko-mozak sindrom

Poseban entitet predstavljaju Fukuyama, Santavouri i Walker-Warburgov sindrom. Ti sindromi obuhvaćaju giralne malformacije, dezorganizaciju korteksa odnosno poremećaj neuronalne migracije. Klinički se očituju hipotonijom, epileptičkim napadima i mentalnom retardacijom. Očne abnormalnosti obuhvaćaju prednji segment (katarakta, mikrokornea i defekti leće) kao i stražnji segment (ablaciju retine, displaziju tj. atrofiju optičkog živca). CK su varijabilno abnormalni, a smrt nastupa u dojenačkoj dobi. Fukuyama MD povezana je s mutacijama na kromosomu 9 q31 čiji je proteinski produkt AR fukutin.

Ekspresija proteina je izražena u mišiću i mozgu. Karakterizira ih vrlo heterogena klinička slika koju dijelimo na blagu i tešku. Simptomi vezani za SŽS obuhvaćaju mikrocefaliju, mentalnu retardaciju, epilepsiju, progresivni hidrocefalus, poremećaj giracije, hipomijelinizaciju te zahvaćanje talamičkih jezgara i malog mozga. Očna simptomatologija očituje se retinalnom hipoplazijom i optičkom atrofijom. CK su lagano povećanih vrijednosti uz razvoj kontraktura. U blagom obliku bolesti dijete samostalno sjedi i hoda.

Pojasne mišićne distrofije (LGMD)

Pojasne mišićne distrofije su vrlo heterogena skupina bolesti koje su fenotipski vrlo slične s izraženom slabošću primarno proksimalne muskulature ramenog i zdjeličnog obruča. Incidencija je 40 na 100000. Dijagnoza se postavlja pomoću elektromiografije, određivanjem mišićnih enzima (CK, LDH), pregledom biopsije mišića pomoću svjetlosnog mikroskopa, zatim imunocitokemijskom analizom biopsije te molekularno genetskom analizom. Kod svakog bolesnika s povišenim vrijednostima CK potrebno je provesti analizu distrofina i molekularno genetsku analizu DMD/BMD gena.

Algoritam obrade obuhvaća primarno isključenje distrofinske deficijencije (Tablica 2.) (6). Neke neurogene amiotrofije kao SMA III mogu imati značajno povišen CK. Ako je nalaz distrofinskih antitijela u bioptu normalan traga se za jednom od sarkoglikanopatija (alfa-eta), zatim kalpainskom odnosno disferlinskom deficijencijom. Pri tome se primarno određuje alfa sarkoglikanska deficijencija pomoću odgovarajućih antitijela.

Distro ili sarkoglikanski kompleks je transmembranski proteinski kompleks na koji se s jedne strane vezuje subsarkolemalno smješten distrofin vezan za intracelularni aktin, a s druge strane za laminin. Pet podjedinica gradi taj kompleks, a svaka podjedinica je određena drugim genom. Dijagnoza se provodi određivanjem distrofina odnosno pojedinih dijelova sarkoglikana imunocitokemijom. Poznato je 9 AR i 5 AD oblika pojasnih mišićnih distrofija. Osam gena je mapirano ili klonirano. Dokazane su abnormalnosti kalpaina, disferlina, kaveolina, teletonina te alfa, beta, gama, delta i eta sarkoglikana. LGMD 1C uzrokuje abnormalnost kaveolina 3 (mutacija 3p 25).

Autosomno recesivna LGMD 2A uzrokovana je mutacijom gena na kromosomu 15q koji se naziva CANP 3 i uzrokuje deficit kalpaina. Kalpain spada u skupinu intracelularnih proteaza, može se dokazati kvantitativno pomoću Western blota te molekularnom genetikom sekvencionirajući gen na kromosomu 15. LGMD 2B uzrokovana je mutacijom kromosoma 2p 13 uzrokujući deficit disferlina. Disferlin se nalazi u membrani mišićnog vlakna. Sudjeluje u spermatogenezi i otogenezi te njegov manjak može uzrokovati infertilnost odnosno tzv. "nesindromsku" gluhoću.

Klinički se očituje od 7. do 10. godine života osim tipičnom slikom proksimalne pojasne mišićne distrofije i distalnom tzv Myoshi miopatijom. Primarno zahvaća donje ekstremitete i sporo je progresivnog tijeka. Karakterizirana je vrlo visokim vrijednostima CK. Neobičan početak bolesti u smislu bolnog otoka mišića potkoljenice nije rijedak. LGMD 2C je gama sarkoglikanopatija povezana s mutacijom kromosoma 13 q.

LGMD 2D uzrokuje alfa sarkoglikanopatiju čiji je gen na kromosomu 17q. LGMD 2E je beta sarkoglikanopatija, a gen se nalazi na kromosomu 4q. LGMD2F je deltasarkoglikanopatija uzrokovana mutacijom gena na kromosomu 5q. LGMD 2G povezana je s deficitom proteina teletonina, uzrokovanog mutacijom na 17 q 11-q12. LGMD2H povezana je s mutacijom na kromosomu 9q.

MIOTONI SINDROMI

Kongenitalna miotona distrofija

Miotona mišićna distrofija (MD) se klinički očituje miotonim fenomenima u vidu produljene faze relaksacije miškulature, udružene sa miotonim izbijanjima u EMNG. Bolesnici vrlo sporo mogu ekstenzirati prste nakon što čvrsto stisnu šaku, taj fenomen iščezava uzastopnim kontrakcijama šake. Steinertova miotona distrofija primarno se očituje u starije djece i odraslih. Međutim, kongenitalna MD očituje se vrlo rano, u novorođenačkoj dobi.

Novorođenčad i dojenčad s kongenitalnom miotonijom imaju izraženu generaliziranu hipotoniju, teškoće pri hranjenju, slabost lične miškulature i ekskavirana stopala, udruženom sa teškoćama pri ventilaciji i hranjenju. Majka ne mora biti klinički manifestna. Međutim postoji podatak o polihidramniju u trudnoći. Izražena je visoka smrtnost u novorođenačkoj dobi sa dijagnozom respiratornog distresa. Izražena je facijalna diplegija, udružena s trokutaškim ustima, hipoplazijom dijafragme i tankim rebrima.

U obiteljskoj anamnezi postoji nekada podatak o operaciji katarakte, slabosti fleksora vrata ili slabosti distalne miškulature u nekih članova obitelji. EMNG u djeteta može biti normalan međutim kasnije pokazuje tipična miotona izbijanja. Biopsija nije od značajnije važnosti ili pokazuje selektivnu atrofiju tipa I vlakana, dok je kasnije prisutna tipična varijabilnost vlakana. Ako je kod majke provedena DNA analiza pozitivna tada EMNG nije potreban u djeteta već samo DNA analiza. EKG može biti abnormalan.

Postoji i udruženost s gastrointestinalnom hipotonijom odnosno megakolonom. Mentalna retardacija je nerijetko izražena u bolesnika s kongenitalnom miotonijom. Kod novorođenčadi s MD se često razvijaju intrakranijalne hemoragije i ventrikularna dilatacija. Smetnje gutanja i sisanja nestaju do 12. mjeseca, ali mogu biti prisutne i dalje. Dijete napreduje, ali nakon 3. godine započinje progresivna motorička i mentalna regresija (7).

Mutacija obuhvaća abnormalnu ekspanziju trinukleotidnih kompleksa (CTG-rep). Normalno postoji oko 38 CTG rep, a u MD od 50 do nekoliko tisuća. Produkt gena je miotonin. Slična dinamička mutacija uzrokuje Huntingtonovu horeu, Fragilni X sindrom te X vezanu spinalnu mišićnu atrofiju (Kennedy). U obiteljima s MD postoji fenomen anticipacije tj. pojavljivanja u sve ranijoj dobi odnosno raniji početak u kasnijim generacijama. Moguća je prenatalna dijagnoza u horionskim resicama. Kod bolesnika s miotonom distrofijom je vrlo visok rizik komplikacija anestezije sa tiopentalom koja može rezultirati u iznenadnoj smrti.

Kongenitalne miopatije

Klinički je gotovo nemoguće razlikovati kongenitalne miopatije jer su fenotipski vrlo slične. Mogu se očitovati već vrlo rano, kod rođenja ili kao sindrom mlohavog dojenčeta (floppy infant), a kasnije se mogu prezentirati različitim oblicima mišićne slabosti ili samo pojačanim zamorom kod napora odnosno bolovima u mišićima. U neke djece slabost može biti primarno izražena u proksimalnoj miškulaturi čime su vrlo slične pojavnim mišićnim distrofijama. Kod nekih oblika je mišićna slabost generalizirana te zahvaća i bulbotornu miškulaturu (kao kod miotubularne miopatije). Teški oblici (na primjer nemalinske miopatije) zahvaćaju i respiratornu miškulaturu već u novorođenačkoj dobi.

Pretrage bolesnika sa sumnjom na kongenitalnu miopatiju obuhvaćaju određivanje CK, LDH koji međutim mogu biti i u granicama normalnih vrijednosti. Elektromiografija također može dati normalan nalaz ili samo blage miopatske promjene. Dijagnoza pojedinih kongenitalnih miopatija osniva se isključivo na pregledu biopti mišića svjetlosnim i elektronskim mikroskopom te imunocitokemijskom analizom. U kongenitalne miopatije ubrajamo i metaboličke miopatije, a koje je klinički gotovo nemoguće razlikovati.

Bolest centralnih jezgara

Klinički se očituje kao blaga neprogresivna proksimalna slabost muskula-

ture sa povremeno bolovima u mišićima nakon napora, iako klinička slika može varirati od vrlo rane manifestacije u dojenačkoj dobi do kasnije izražene generalizirane mišićne slabosti. Često je udružena s kongenitalnom luksacijom kukova. Naslijeđuje se AD zahvaljujući mutaciji na kromosomu 19q13, što ima za posljedicu deficit riodaninskih receptora.

Važno je znati da je bolest udružena s mogućim razvojem sindroma maligne hipertermije koji se očituje ako se takav bolesnik uvodi u opću narkozu pomoću sukcinilholina i halotana. Tada dolazi do razvoja hipertermije preko 40°C, poremećaja srčanog ritma i kardijalnog aresta. Ta po život opasna situacija može se izbjeći ako se kod bolesnika dokaže odgovarajućim testom kontrakcije mišićnih vlakana izlaganjem kafeinu i halotanu sklonost takvoj reakciji odnosno primarno izbjegavanjem sukcinilholina i halotana u narkozi takvih bolesnika te primjenom dantrolena ukoliko dođe do takve reakcije.

Nemalinska miopatija
(bolest štapićastih tjelešaca)

Može se očitovati također blago progresivnom kliničkom slikom ili ranim razvojem respiratorne insuficijencije. Teškoće kod hranjenja i respiratorna insuficijencija uočavaju se kod ranog početka simptoma. Može biti udružena s različitim pratećim koštanim deformacijama - kifoskoliozom, pilećim prsima, ekskaviranim stopalom, vrlo dugim licem. Osim toga imaju tremor ruku poput bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom, te dilatativnu kardiomiopatiju. Smetnje ventilacije vezane za noćnu hipoksiju u te djece zahtijevaju ponekad primjenu kisika noću ili intermitentne umjetne ventilacije (3).

Kognitivni poremećaji nisu rijetki. Ukoliko prežive ranu dob tada je ishod bolji i smetnje manje. Djeca koja pate od noćnih hipoventilacijskih smetnji po danu su pospana i imaju glavobolje. Bolest se dokazuje patohistološkim nalazom te molekularnom genetskom analizom kromosoma 1 q21 23, 2q21 i 19q13 koje izazivaju mutacije aktina, nebulina i troponina .

Centronuklerana (miotubularna) miopatija

Naslijeđuje se AR, AD, te spolno X vezano. Od simptoma izraženi su polihipoamniion, usko lice, dugi prsti, oftalmoplegija, ptoza, rana smrt do 5. mjeseca, a djeca koja prežive često su ovisna o respiratoru. Ponekad imaju različite druge udružene anomalije: sferocitozu, stenozu pilorusa, žučne kamence, sklonost krvarenjima, hepatalnu disfunkciju. Miotubularna X vezana miopatija može biti uzrokom teške hipotonije kod poroda te respiratorne insuficijencije zbog slabosti respiratorne muskulature i teškoća gutanja. Bolest je vezana za Xq28 i dostupna je prenatalnoj dijagnostici (koja se kod nas ne provodi). Bolest može biti udružena s ventrikulomegalijom na UZV mozga te artrogripozom.

Prolazna novorođenačka mijastenija

Prolazna novorođenačka mijastenija nastaje kao posljedica transplacentarnog prijenosa cirkulirajućih antitijela na acetilholinske receptore (anti-AchR) od strane majke koja boluje od mijastenije gravis. Najčešće majke imaju generaliziranu mijasteniju, ali težina majčine bolesti nije u korelaciji s težinom bolesti u novorođenčeta (3). Također nema sigurne korelacije visine titra antitijela i pojavnosti kliničkih simptoma u novorođenčeta. Klinički se generalizirana slabost očituje u prvim satima po rođenju odnosno u prvim danima nakon rođenja. Prvo se očituje otežano hranjenje, zatim generalizirana mišićna slabost i hipotonija, teškoće disanja, slab plač, slabost lične muskulature te vrlo rijetko ptoza.

Bolest se dokazuje edrofonij testom 1 mg i.m. ili i.v. počevši s 0,03 mg/kg, a zatim svake 3-4 min do maksimum 0,15 mg/kg i.v. Ako je test negativan daje se i.m. prostigmin 0,05 mg ili piridostigmin 0,3 mg. Sumnja se može potvrditi ili opovrći s EMNG testom repetitivne stimulacije na 2-5 Hz. Djeca s teškom hipotonijom zahtijevaju umjetnu ventilaciju. Hranjenje se provodi nazogastričnom sondom uz 4-10 mg piridostigmina na sodnu svaka 4 sata.

Kod teških slučajeva provodi se i plazmafereza. Novorođenački oblik mijastenije sponatno regredira unutar 2-3

tjedna, no može potrajati i dulje. Majke koje boluju od mijastenije mogu roditi djecu s artrogripozom i respiratornom insuficijencijom zatim hidroamnijem u trudnici i većom incidencijom novorođenačke smrtnosti odnosno mrtvorodjenjem (3)

Kongenitalni mijastenički sindrom (KMS)

Kongenitalni mijastenički sindrom je vrlo heterogena skupina bolesti koju čine poremećaji presinaptičkog, sinaptičkog (kongenitalni deficit acetilholinesteraze) ili postsinaptičkog dijela neuromuskularne spojnice. Vrlo je rijedak sindrom s učestalošću 1:500000. Bolesnici imaju okularne i bulbarne simptome uz slabost muskulature ekstremiteta, u različitim kombinacijama, različitog stupnja zahvaćenosti. Intermitentne krize s razvojem respiratorniog aresta povezane su sa presinaptičkim defektom (8).

Dijagnoza se postavlja na temelju morfoloških, elektrofizioloških i genetskih istraživanja. Bolesnici od simptoma najčešće imaju ptozu ili značajnu oftalmoparezu. Tensilonski test je pozitivan kod većine KMS osim kod bolesti sporih kanala i kod deficita holinesteraze. Dекреšendo amplituda evociranih mišićnih potencijala na repetitivnu stimulaciju s 2-3 Hz i negativna antitijela na AchR su važni za dijagnozu iako navedene abnormalnosti nisu prisutne u svim ispitivanim mišićima.

Za postavljanje ispravne dijagnoze KMS koriste se vrlo složeni postupci koji se ne provode u našoj zemlji. U okviru dijagnostičkog postupka provodi se određivanje broja Ach receptora po završnoj pločici, svjetlosno te elektronsko mikroskopska analiza završne pločice kao i elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pomoću mikroelektroda čime se procjenjuje presinaptički defekt u otpuštanju kvanta Ach zatim promijenjeni postsinaptički odgovor, a također se registrira struja koja teče kroz pojedine Ach receptorske kanale.

Svi su sindromi, osim sindroma sporih kanala, vezani za autosomno recisivni oblik naslijeđivanja. Poznata je 21 mutacija acetilholinesteraze i 74 mutacije podjedinica Ach receptora. Podjela KMS osniva se na obliku naslijeđivanja,

kliničkim simptomima i genetskim kriterijima.

Botulizam

Klinički se simptomi kod botulizma mogu manifestirati od 10. dana života te u dojenačkoj dobi generaliziranom hipotonijom, teškoćama gutanja, opstipacijom, te respiratornim distresom neobjašnjive etiologije koji često zahtijeva primjenu umjetne ventilacije. Dokazuje se *in vivo* pomoću toksina iz stolice. EMG pokazuje deficit neuromuskularne transmisije, sa niskim M potencijalima i posttetaničkom facilitacijom. Klinička slika podsjeća na GBS sindrom (9-11).

Hereditarne senzorne i motorne neuropatije (HSMN)

Nasljedne neuropatije su klasificirane u 3 velike skupine: nasljedne motorne i senzorne neuropatije (HSMN), hereditarne senzorne neuropatije (HSN) i autonomne neuropatije (HSAN). Učestalost nasljednih perifernih neuropatija u Europi iznosi 40 na 100000. Klinički i genetski su nasljedne neuropatije izrazito heterogene i obuhvaćaju 50 do 100 različitih entiteta.

Charcot-Marie-Toothova (CMT) bolest je najčešća nasljedna demijelinizirajuća motorna i senzorna polineuropatija. Klinički se manifestira progresivnim razvojem slabosti distalne muskulature gornjih i donjih ekstremiteta te arefleksijom. Poremećaj osjeta u nekim tipovima HSMN dovodi do razvoja trofičkih ulkusa. Često se klinički uočava razvoj ekskaviranog stopala i skolioze. Invaliditet se može razviti već u mladoj dobi iako je češći od 3. desetljeća. EMNG nalaz govori za oštećenje mijelina uz usporene brzine provodljivosti.

Histološki u biopsiji perifernog živca nalazimo područja demijelinizacije i remijelinizacije. Danas je poznato oko 25 genetskih lokusa vezanih sa HSMN. CMT 1A se naslijeđuje AD i uzrokovana je mutacijom - duplikacijom na kromosomu 17p11.2, čiji je produkt PMP 22 protein. Međutim još barem 30 gena posjeduju gen za PMP 22. Točkaste mutacije P₀ proteina, PMP 22 i koneksina 32 (Cx) također klinički imaju fenotip koji se značajnije ne razlikuju, a nalaze na kromosomima 1, 8 i X.

Osim P₀, PMP 22 i Cx32 identificirani su slijedeći proteini: early growth response (ERG2), neurofilament light chain (NEFL/NF-C), Nmyc i NDRG-1 (down stream regulated gen) i myotubularin gen (MTMR 2) te tyrozina kinaza A receptor (TRKA/NTRK1). Razlikuju se CMT 1B, koja je vezana za kromosom 1q22-23 odnosno za P₀ protein, CMT 4B (12), CMT 1C nepoznatog gena i proteina. CMT X1 vezana je za mutaciju gena na kromosomu Xq13, čiji je produkt koneksin 32, te CMT 4C, CMT 2A, CMT 2B. CMT 2 je aksonalni oblik sa 5 genetskih podtipova za koje ne postoje genetski testovi. Stoga je dijagnostika pomoću EMNG izuzetno važna za klasifikaciju neuropatija (13).

Genetsko savjetovanje je od ograničene vrijednosti zbog nedostatka osjetljivosti DNA analize. Molekularna analiza CMT 1A uključuje utvrđivanje duplikacije u 17p11.2 rabeći Southernovu metodu otiska STR (short tandem repeats) i semikvantitativna PCR (SQ-PCR) analiza (14). Molekularna analitika uključuje višebojnu fluorescentnu hibridizaciju (FISH) za CMT 1 A/HNPP regiju 17p11.2.

Kongenitalna hipomijelinizacijska neuropatija (CMT 4E) je teška bolest koja je često fatalna i javlja se kao uzrok vrlo rane hipotonije u novorođenačkoj dobi. Moguće je da se radi o varijanti CMT tip III. Vrlo često je udružena s

artrogripozom. Terapija se, osim fizikalne, sastoji u primjeni ortopedskih zahvata te primjeni ortoza. Eksperimentalna istraživanja osnivaju se na primjeni neurotrofnih faktora i genske terapije odnosno imunoterapije u liječenju CMT.

ZAKLJUČAK

Najčešći uzrok sindroma mlohavog dojenčeta su nasljedne bolesti mišića: kongenitalna miopatija te kongenitalna mišićna distrofija. Simptomi hipoksičnog i ishemičnog oštećenja mozga te novorođenačke konvulzije mogu biti udruženi s različitim nasljednim i stečnim neuromuskularnim bolestima koje se očituju kao sindrom hipotonog dojenčeta. Nasljedne mišićne bolesti mogući su uzrok respiratornog distres sindroma te respiratorne insuficijencije u novorođenačkoj dobi.

LITERATURA

1. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001; 25 (1): 32-7.
2. Erazio-Toricelli R. Neonatal hypotonia. *Rev Neurol* 2000; 31 (3): 252-62.
3. Dubowitz V. *Neuromuscular disorders in childhood*, 2. izd. London: WB Saunders, 1995.
4. Crawford TO. From enigmatic to problematic: the new molecular genetics of childhood spinal muscular atrophy. *Neurology* 1996; 46 (2): 335-40.
5. Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ* 1998; 317 (7164): 991-5.
6. Darras BT, Jones HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. *Pediatr Neurol* 2000; 23 (4): 289-300.
7. Verrijn Stuart AA, Huisman M, van Straaten HL, Bakker JC, Arabin B. "Shake hands"; diagnosing a floppy infant-myotonic dystrophy and the congenital subtype: a difficult perinatal diagnosis. *J Perinat Med* 2000; 28 (6): 497-501.
8. Engel AE. 73rd ENMC International Workshop: congenital myasthenic syndromes. 22-23 October, 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2001; 11 (3): 315-21.
9. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shaffer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med* 1976; 295 (14): 770-2.
10. Cornblath DR, Sladky JT, Sumner AJ. Clinical electrophysiology of infantile botulism. *Muscle nerve* 1983; 6: 448-452.
11. Jackson AH, Baquis GD, Shah BL. Congenital Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11 (5): 407-10.
12. Shy ME, Balsamo J, Lilien J, Kamholz J. Inherited demyelinating neuropathies: clues to pathogenesis. *Acta Myologica* 2001; 20: 9-20.
13. Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, Van Broeckhoven C, Rautenstrauss B. Molecular genetics and biology of inherited peripheral neuropathies: a fast-moving field. *Neurogenetics* 1999; 2 (3): 137-48.
14. Mendell JR. Charcot-Marie-Tooth neuropathies and related disorders. *Semin Neurol* 1998; 18 (1): 41-7.

Summary

THE FLOPPY INFANT SYNDROME

N. Barišić

Floppy infant syndrome is common diagnostic problem in newborns and infants. Clinical diagnosis is based on restriction of spontaneous motor activity, joint hypermobility and lack of resistance on passive movements examination. Floppy infant syndrome might be caused by central nervous system, neuromuscular, connective tissue, endocrinological, chromosomal, genetic and metabolic disorders. Data on positive family history, decreased fetal movements and polyhydramnios are relevant for diagnosis. The most common causes of the floppy infant syndrome are congenital myopathies, muscular dystrophy and myotonic dystrophy. Symptoms of hypoxic and ischemic cerebral lesions may be associated with different inherited and acquired neuromuscular disorders presenting as floppy infant syndrome. Inherited muscular disorders might cause respiratory distress syndrome and respiratory insufficiency in neonatal period. Diagnostic procedures include creatine kinase estimation, metabolic screening tests, electromyoneurography, muscle and nerve biopsy, immunocytochemistry, chromosomal and molecular genetic analysis. Electroencephalography (EEG), brain ultrasound, computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scans and psychometry are indicated for determination of cerebral lesions in the frame of floppy infant syndrome.

Descriptors: FLOPPY INFANT; NEWBORN; NEUROMUSCULAR DISORDERS