ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ДЕТСКАТА ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Е. Родопска[1], В. Божинова[1,2], Н. Топалов[2,3], И. Александрова[1,2], Д. Денева[1], А. Асенова[1,2], М. Колева[1], Е. Славкова[1], В. Томов[1]

[1] Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум" София
[2] Медицински Университет – София
[3] Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св.Наум" София

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CEREBRAL PALSY

E. Rodopska[1], V. Bojinova[1,2], N. Topalov[2,3], I. Aleksandrova[1,2], D. Deneva[1], A. Asenova[1,2], M. Koleva[1], E. Slavkova[1], V. Tomov[1]

[1] Clinic of Child Neurology, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St.Naum"
[2] Medical University, Sofia
[3] Departement of radiology, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St.Naum"

ABSTRACT

Cerebral palsy comprises a group of non-progressive residual symptoms with movement manifestations (paresis, muscle tone disturbances, coordination problems, posture changes and involuntary movements) due to non-development or brain damage in the prenatal, perinatal and postnatal periods. Symptomatic epilepsy, intellectual deficits, speech impairment, learning and cognitive impairment, including attention deficit and hyperkinetic or autistic spectrum disorders, are often present.

The differential diagnosis of the disease in children with motor disorders, combined with mental retardation and epilepsy is a challenge in pediatric practice. Many inherited metabolic, slowly progressive degenerative diseases and genetic syndromes have been initially diagnosed as cerebral palsy. Establishing an early diagnosis is extremely important for the subsequent motor and intellectual development of the child, because certain metabolic diseases have specific therapy and its early initiation leads to improvement of the neurological deficit and reduction of the lesions in the brain.

Unfortunately, some neurodegenerative diseases and genetic syndromes do not have therapy yet, but the proof of a genetic defect has an important role in preventing the birth of another affected child in the family using prenatal diagnosis.

The diagnosis of these diseases has been improved significantly in recent years thanks to the development of imaging studies - MRS, genetic testing and metabolic studies.

The paper presents the differential diagnosis of various forms of cerebral palsy.

KEY WORDS: cerebral palsy, differential diagnosis, neurogenerative diseases, MRS, metabolic studies, genetic testing

РЕЗЮМЕ

Детската церебрална парализа (ДЦП) обединява група от непрогресиращи остатъчни симптоми с двигателни прояви (парези, нарушения на мускулният тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения) поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталният, перинаталният и постнаталният период. Често са налице симптоматична епилепсия, интелектуален дефицит, говорни увреждания, обучителни и когнитивни нарушения, включително дефицит на вниманието и хиперкинетично разстройство или такова от аутистичният спектър.

Диферерренциалната диагноза на деца с двигателен дефицит, в съчетание с умствена изостаналост и епилепсия остава предизвикателство в педиатричната практика. При много наследствени метаболитни, бавно прогресиращи дегенеративни заболявания и генетични синдроми първоначално е поставена диагноза ДЦП. Поставянето на ранна диагноза е от изключително важно значение за последващото двигателно и нервно-психично развитие на детето, тъй като при някои метаболитни заболявания има специфична терапия и ранното й започване води до подобряване на неврологичният дефицит и спиране на увреждания в главният мозък.

За съжаление при някои невродегенеративни заболявания и генетични синдроми все още няма терапия, но доказването на генният дефект има съществена роля за превенция, т.е да предотврати раждането на друго увредено дете в семейството като предварително се направи пренатална диагностика.

Поставянето на диагноза при тези заболявания значително се подобри през последните години благодарение на развитието на образните изследвания – магнитно-резонансната спектроскопия, молекулярната генетика и метаболитните изследвания.

Представя се диференциалната диагноза на различните форми на церебрална парализа.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: церебрална парализа, диференциална диагноза, невродегенеративни заболявания, МРС, метаболитни изследвания, генетичен анализ

Въведение: Вродени деформации на краката се споменават още в митологията и в описанията на Хипократ. За пръв път Детската церебрална парализа (ДЦП) като клиничен синдром е описана от William Little през 1840 г., а по-късно от Sigmund Freud в периода 1891-1897 г., който описва и различни етиологични категории на ДЦП. През последните години една от най-подробните дефиниции и класификации на ДЦП са следствие на труда на Rosenbaum и сътр. (24)

ДЦП обединява група от непрогресиращи остатъчни симптоми с двигателни прояви (парези, нарушения на мус-

кулният тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения) поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталният, перинаталният и постнаталният период. Често са налице симптоматична епилепсия, интелектуален дефицит, говорни увреждания, когнитивни нарушения, дефицит на вниманието, хиперкинетично или от аутистичният спектър разстройство (5).

Диференциалната диагноза на деца с церебрална парализа, в съчетание с умствена изостаналост и епилепсия остава предизвикателство в педиатричната практика. Диагнозата на деца с двигателен дефицит в ранна детска възраст включва прецизна анамнеза за бременността, раждането, постнаталният период, начало и вид на изоставането в моторното (двигателното развитие), дали

Табл. 1. Неврогенетични разстройства имитиращи спастична церебрална парализа (1, 2, 3, 4, 10, 18):

Спастични разстройства	**Ген(и)**	**Отличителни характеристики**	**Невроизобразяващи находки**	**Диагностични тестове**	**Лечение**
Наследствена спастична параплегия	SPG, L1CAM, ATL1, *ADAR, ATAD3A, BICD2, REEP2, SPAST, AP4B1 AP4E1, DDHD2* и др.	Прогресивна спастична параплегия, при комплицираните форми са налице когнитивни нарушения, катаракта, атаксия, епилепсия и др.	Церебеларна атрофия (SPG11), тънък corpus callosum (SPG7)	Генетичен анализ	Няма
Левкодистрофия - болест на Alexander	GFAP	Регрес в развитието, спастицитет, макроцефалия, гърчове	Демиелинизация с фронтална и стволова доминантност, хиперинтензности в таламусите и базалните ганглии, перивентрикулни хипоинтензности	Невроизобразяващо изследване, генетичен анализ	Няма
Левкодистрофия - болест на Krabbe	GALC	Бърз регрес в развитието при кърмачета, прогресивен спастицитет, полиневропатия	Обширна демиелинизация, таламични хиперинтензности	Ензимен анализ - снижена β-галактоцериброзидаза, генетичен анализ	Няма
Метахроматична левкодистрофия - инфантилна форма	ARSA PSAP	Регрес в НПР, прогресираща квадрипареза, церебеларен и епилептичен синдром, полиневропатия	МРТ - обширна левкоенцефалопатия	Снижена арилсулфатаза, генетичен анализ	Няма
Левкодистрофия - болест на Pelizaeus-Merzbacher)	PLP1, GJA12	Регрес в двигателното и нервнопсихично развитие, спастицитет, дистония, ранен нистагъм, церебеларен синдром гърчове, вроден преходен стридор	Обширна хипомиелинизация	Невроизобразяващо изследване и генетичен анализ	Няма
х-свързана ходроцефалия с акведуктна стеноза	LICAM	Спастична парапареза, погледна парализа нагоре	Стеноза на Силвиевият акведукт, хидроцефалия	Невроизобразяващо изследване и генетичен анализ	Ендоскопска вентрикулостомия на трети вентрикул
Синдром на Aicardi-Goutieres	TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, SAMHDI1, *RNASEH2C, RNASEH2B, IFIH1*	Регрес в развитието, микроцефалия, хепатомегалия	Калцификати в базалните ганглии и в бялото вещество, хиперинтензитет перивентрикулно и церебрална атрофия	Невроизобразяващо изследване и генетичен анализ	Няма
Септо-оптична дисплазия	HESX1, OTX1, SOX1	Хипоплазия на зрителния нерв и хипофизата, спастицитет, нистагъм, гърчове, когнитивни проблеми	Хипоплазия на зрителния нерв и хипофизата, хипоплазия на corpus callosum, липса на septum pellucidum	Невроизобразяващо изследване	Няма
Хемимегаленцефалия	PIK3CA, AKT3, MTOR	Макроцефалия, хемипареза, гърчове, когнитивни проблеми	Едностранно уголемена церебрална хемисфера с ипсилатерална кортикална дисплазия, абнормен сигнал в бялото мозъчно вещество, вентрикуломегалия	Невроизобразяващо изследване и генетичен анализ	Няма
Аргиназен дефицит	ARG1	Спастична диплегия, когнитивни нарушения, хиперамонемия, гърчове	Церебрална атрофия	Изследване на аргинина в плазма, и генетичен анализ	Няма
Sjogren-Larson syndrome	ALDH3A2	Спастична диплегия, миопия, когнитивни наушения	Хиперинтензности в бялото мозъчно вещество	Генетичен анализ, магнитно-резонансна спектроскопия	Няма
Сулфит оксидазен дефицит/молибден - кофактор дефицит	SUOX	Аксиална хипотония с периферна хипертония, гърчове, когнитивни нарушения	Хиперинтензности в базалните ганглии и бялото вещество, церебеларна хиполазия, кистична енцефаломалация	Изследване на аминокиселини в плазма и урина, изследване на органични киселини в урина, генетичен анализ	Няма

има стационират или прогресират ход, щателно неврологично изследване с оглед уточняване на вида на парезата (централна или периферна).

При много наследствени метаболитни, бавно прогресиращи дегенеративни заболявания и генетични синдроми първоначално е поставена диагноза ДЦП. Поставянето на ранна диагноза е от изключително важно значение за последващото двигателно и нервно-психично развитие на детето, тъй като при някои метаболитни заболявания има специфична терапия и ранното й започване води до подобряване на неврологичният дефицит и спиране на уврежданията в главният мозък.

За съжаление при някои невродегенеративни заболявания и генетични синдроми все още няма терапия, но доказването на генният дефект има съществена роля за превенция, т.е да предотврати раждането на друго увредено дете в семейството като предварително се направи пренатална диагноза.

Табл. 2. Неврогенетични разстройства, имитиращи дискинетична церебрална парализа (1, 2, 10, 18):

Дискинетични разстройства	**Ген(и)**	**Отличителни характеристики**	**Невроизобразяващи находки**	**Диагностични тестове**	**Лечение**
Hallervorden-Spatz syndrome (пантетонат киназа асоциирана невродегенерация)	PANK2	Прогресивна дистония, дизартрия, загуба на зрение, психиатрични проблеми	Двустранни хиперинтензности в globus pallidus, хипоинтензности в предните/латерални региони „око на тигър“	Невроизобразяващо изследване и генетичен анализ	Няма
Допа-чувствителна дистония (DRD) болест на Segawa	GCH1, DYT5	Прогресивна дистония, трудности при ходене, нисък biopterin, neopterin в ликвор	Няма специфични находки	Генетичен анализ, анализ на ликвор	Levodopa
Глутарична ацидурия, тип I	GCDH	Макроцефалия, дистония	Фронтотемпорална атрофия, хиперинтензности в путамен и глобус палидус, темпорални кисти	Анализ на органични киселини, ензимен анализ, генетичен анализ	Карнитин и холин; рестрикция на лизин
Монокарбоксилат 8 транспортер дефицит на тироидните хормони	SLC16A2	Хипотония, дистония, висок T3, нисък T4, нормален TSH, когнитивни нарушения	Хиперинтензности в бялото вещество	Висок T3, генетичен анализ	Няма
Lesch-Nyhan syndrom	HPRT1	Когнитивен регрес, дистония, хиперурицемия	Няма специфични находки	Повишена пикочна киселина, ензимен анализ, генетичен анализ	Няма
Болест на Wilson	ATP7B	Чернодробно увреждане, дистония, психоза, пръстен на Kayser-Fleischer	Хиперинтензности в путаменте, маламусите и substantia nigra	Нисък церулоплазмин в серума, увеличена екстреция на мед, генетичен анализ	Penicillamine
Дефицит на глюкозния 1 транспортер (GLUT1 syndrom)	SLC2A1	Гърчове, атаксия, микроцефалия, дистония, хипотония, спастицитет, когнитивни нарушения	Няма специфични находки	Ниско ниво на глюкоза в ликвор генетичен анализ	Кетогенна диета
Leigh синдром	SURF1 и др.	Прогресивна дистония, енцефалопатия, загуба на слуха и зрението, повръщане, гърчове	Хиперинтензности в базални ганглии, малък мозък (n. dentatus) и ствол	Невроизобразяващо и генетично изследване	Няма
Дефицит на янтерна семиалдехид дехидрогеназа	ALDH5A1	Прогресивна дистония, хореоатетозни движения, гърчове, атаксия, хипотония	Хиперинтензности в субкортикалното бяло вещество, двустранно в globus paliddus, dentate, nuclei subthalamic	Изследване на органични киселини, ензимен анализ и генетичен анализ	Няма
Понто-церебеларна хипоплазия тип I	TSEN54	Хорея, дистония, прогресивна микроцефалия	Церебеларна атрофия, плосък мост, изтънен corpus callosum, забавена миелинизация	Невроизобразяващо изследване, генетичен анализ	Няма
Болест на урина като кленов сироп	BCKDHAB, DBT, DLD	Дистония, хипотония, когнитивни нарушения, сладък мирис на урината	Хиперинтензности в базалните ганглии и маламусите	Аминокиселинен анализ в плазма	Да се избягват разклонените аминокиселини
Некетогенна хиперглицемия	GLDC	Изоставане в двигателното и НПР, гърчове, хиперкинези апнея, летаргия	Хиперинтензности в бялото вещество, агенезия на corpus callosum	Висок глицин в ликвор, генетичен анализ	Няма
Пропионова ацидемия	PCCA, PCCB	Енцефалопатия, хипотония, когнитивни нарушения, хиперамониемия, гърчове	Хиперинтензности в globus pallidus	Анализ на органични киселини в урина, ензимен анализ, ацетилкарнитинов анализ, генетичен анализ	Ограничаване на изолевцин, метионин
Дефицит на ароматна L-амино киселинна декарбоксилаза (AADC)	DDC	Окулогирични кризи, автономна дисфункция, птоза, атетоза, хипотония	Няма спецефични ензимен анализ, генетичен анализ	Фолиева киселина, Pyrodoxal phosphate, pramipexole	

Табл. 3. Неврогенетични разстройства имитиращи атаксична/хипотонична церебрална парализа (1, 2, 3, 4, 10, 18):

Атаксични разстройства	Ген(и)	Отличителни характеристики	Невроизобразяващи находки	Диагностични тестове	лечение
Атаксия - телеангиектазия (Louis Bar)	ATM	Имунен дефицит, атаксия, хорео-атетоза, неоплазми, окуломоторна апраксия, конюктивални и кожни телеангиектазии	Церебеларна атрофия	Серумен алфа-фетопротеин, генетичен анализ	Няма
Наследствен дефицит на витамин Е	TTPA	Атаксия, сензорна невропатия	Няма специфични находки	Изследване нивата на вит. Е, генетичен анализ	Вит.Е
Dandy-Walker малформация	FOXC1, ZZIC1, ZIC4, FGF17	Хидроцефалия, атаксия, гърчове, симптоми на повишено вътречерепно налягане, изоставане в моторното и невропсихично развитие	Кистична дилатация на четвърти вентрикул, хипоплазия на церебеларния вермис	Невроизобразяващо изследване	Неврохирургично
Joubert syndrome	NPHP1, AHI1, CEP290, KIAA0586 TCTN и др.	Атаксия, окуломоторна апраксия, изоставане в моторното и невропсихичното развитие	Белег на „къпника“, хипоплазия и дисплазия на церебеларния вермис	Невроизобразяващо изследване	Няма
Болест на Niemann-Pick, тип С	NPC1, NPC2	Атаксия, вертикална погледна парализа, регрес в развитието, дистония, хепатоспленомегалия, психиатрични проблеми	Перивентрикулни хиперинтензности в бялото мозъчно вещество, церебрална и церебеларна атрофия	Генетичен анализ	Няма
MELAS syndrom	MT-TL1, MT-MD5, MT-TH	Атаксия, гърчове, когнитивни проблеми, лактатна ацидоза, инсулти	Инсулти (предимно окципитални), церебеларна атрофия	Генетичен анализ	Няма
MECP2 дубликация синдром	MECP2	Атаксия, епилепсия, спастицитет, умствена изостаналост, рекурентни инфекции	Церебеларна хипоплазия, перивентрикулни хиперинтензности в бялото мозъчно вещество	Генетичен анализ	Няма
Дефицит на тиаминовия транспортер	SLC119A3	Атаксия, офталмоплегия, нистагъм, гърчове	Двустранни и медиални таламусни и периакведуктални хиперинтензности, субкортикални лезии в бялото вещество	Невроизобразяващо изследване, генетичен анализ	Тиамин
Биотинидазен дефицит	BTD	Атаксия, хипотония, гърчове, парапареза, алопеция, кожен обрив, загуба на слух, оптична атрофия	Хиперинтензности в базалните ганглии	Изследване на биотинидазната активност в серум, генетичен анализ	Биотин
Пируват дехидрогеназен дефицит	PDHA1, PDHX, PDHB, PDP1, DLAT	Атаксия, слабост, гърчове, ацидоза, регрес в развитието	Кортикална атрофия, агенезия на corpus callosum, дилатирани вентикули	Изследване на лактат и пируват в плазма и ликвор, генетичен анализ	Кетогенна диета, цитрат
Фумеразен дефицит	FH	Изоставане в моторното и двигателното развитие, микроцефалия, гърчове, левкопения, хипотония	Церебрална атрофия, аганезия на corpus callosum, полимикрогерия	Анализ на органични киселини в урина, ензимен анализ, генетичен анализ	Няма
Растройтва в метаболизма на креатина	AGAT, GAMT	Хипотония, гърчове, поведенчески нарушения, изоставане в моторното и интелектуално развитие	Хиперинтензности в globus pallidus, липса на кретинов пик на MRS	Невроизобразяващо изследване, генетичен анализ	Креатин, орнитин, рестрикция на аргинин
Невронална цероид липофусциноза – ранни и късни инфантирни форми	PPT1, TPP1 CLN1, CLN2, CLN5, CLN6, CLN8, MFSD8	Регрес в развитието, атаксия, гърчове, миклонус, амавроза	Хиперинтензности в перивентрикулното бяло вещество, церебрална и церебеларна атрофия, таламични хипоинтензности	Генетичен анализ	Няма
GM1 и GM2 ганглиозидоза	GLB1, GM2A	Хипотония, хепатосплено мегалия, слепота, регрес	Хипомиелинизация, хиперинтензности в базалните ганглии	Ензимен анализ, генетичен анализ	Няма
Angelman syndrome	UBE3A	Атаксична походка, липса на реч, аутистично поведение, гърчове	Хиперинтензности в бялото вещество	Генетичен анализ	Няма
Vanishing white matter disease (gemcka атаксия с централна хипомиелинизация)	EIF2B	Атаксия, спастицитет, гърчове, оптична атрофия, прогресиращ двигателен дефицит	Левкоенцефалопатия-хиперинтензности в бялото вещество, кисти в темпоралния дял и бялото вещество	Невроизобразяващо изследване и генетичен анализ	Няма
L-2-хидрокси-глутарична ацидурия	L2NGDH	Атаксия, микроцефалия, гърчове, регрес	Субкортикални хиперинтензности, хиперинтензитет в nuclei dentate	Изследване за органични ацидурии в урина и генетичен анализ	Няма
4H синдром	POLR3APOLR3B	Атаксия, хипотония, забавен растеж, нарушения в дентицията, хипогонадотропен хипогонадизъм	Хипомиелинизация, церебеларна атрофия	Генетичен анализ	Няма

Атаксични разстройства	Ген (и)	Отличителни характеристики	Невроизобразяващи находки	Диагностични тестове	лечение
Болест на Salla (болест на натрупване на сиалова киселина)	SLC17A5	Гърчове, атаксия, транзиторен нистагъм хипотония, атетоза, спастицитет, хепатомегалия, кардиомегалия	Хипомиелинизация, хипоинтензности в talamus и n.dentatus, хипоплазия на corpus callosum, церебрална атрофия	Изследване на сиалова киселина в урина, генетичен анализ	Няма
Спиноцеребеларна атаксия	ATXN1, ATXN2, ATXN3,ATXN7, KCNC3, KNLN1S PPPL1R2B И ДР.	Малкомозъчна атаксия, дизартрия, нистагъм, забавено моторно и когнитивно развитие, пирамидни белези, епилепсия	Малкомозъчна атрофия, атрофия на ствола или на мозъчната кора	Генетичен анализ	Няма
Болест на Canavan	ASPA	Хипотония, макроцефалия, регрес в развитието	Демиелинизация, таламични хиперинтензности, NAA пик на MRS	Ензимен и генетичен анализ	Няма
Мускулна дистрофия с мерозинов дефицит	LAMA2	Хипотония, слабост, увеличена кретинкиназа	Хиперинтензности в бялото мозъчно вещество	Мускулна биопсия и генетичен анализ	Няма
Абеталипо-протеинемия	MTTP	Атаксия, сензорна невропатия, пигментозен ретинит, стеаторея	Няма специфични находки	Серумен холестерол и генетичен анализ	Вит.Е, рестрикция на триглицериди
Болест на Gausher тип II и тип III	GBA	Хепатоспленомегалия, разстройство в очните движения, миоклонични гърчове, атаксия	Няма специфични находки	Ензимен и генетичен анализ	Заместителна с ензима глюко-цереброзидаза
Вродени дефекти на гликолизирането	PMM2 и др.	Атаксия, хипотония, мултиорганно засягане	Инсулти, кисти в бялото вещество, церебеларна хипоплазия, атрофия и понтинна хипоплазия	Генетичен анализ	Няма
Метилмалонова ацидурия	MMA	Хиперамонемия, хипотония, гърчове, изоставане в двигателното и нервнопсихично развитие.	Хиперинтензости в globus pallidus	Ензимен и генетичен анализ	Диета с ниско съдържание на протеини, карнитин и кобаламин
Rett и Rett-подобни синдроми	MECP2, CDKL5, FOXG1 и др.	Регрес в развитието, гърчове, микроцефалия, диспраксия на походката, стериотипии с ръцете, апнея	Церебрална атрофия с доминантност в париеталното сиво вещество	Генетичен анализ	Няма
фенилкетонурия	PAH	Хипотония, гърчове, аутистично поведение, изоставане в двигателното и нервнопсихичното развитие	Хиперинтензности в окципиталното бяло вещество	Скрининг при новородени на фенилаланин в плазма, генетичен анализ	Диета с ниско съдържание на фенилаланин; BH4
галактоземия	GALT	Хипотония, изоставане в двигателното и НПР, катаракта, сепсис	Церебеларна атрофия, хиперинтензности в бялото вещество	Ензимен и генетичен анализ	Елиминиране на лактоза и галактоза в диетата

Поставянето на диагноза на тези заболявания значително се подобри през последните години благодарение на развитието на образните изследвания – магнитно- резонансна спектроскопия (MPC), молякулярната генетика и метаболитните изследвания.

Целта на статията е представяне на диференциалната диагноза на различните форми на церебрална парализа.

Класифицирането на различните типове церебрална парализа се базира на клиничното описание на типа, топографията и тежестта на моторните увреждания, като у нас в клиничната практика по-често се използва модела на F. Stanley и съавт. (27). Според този модел ДЦП може да бъде разделена по клинична картина в зависимост водещите двигателни нарушения на: 1. Спастична, 2. Дискинетична (атетоидна), 3. Атаксична/хипотонична и 4. Смесена форма. Класификацията по топография се прилага при спастичната форма, тъй като при другите форми е включено цялото тяло. През последното десетилетие се утвърди класификацията на Rosembaum P. и съавт. (24), която дава цялостен поглед върху състоянието на церебралната парализа. В нея освен клиничната картина и формите се обръща внимание и на функционалните възможности, невроизобразяващите отклонения, свързаните увреждания, които имат съществено значение при изработване на рехабилитационна програма.

За диференциална диагноза на детската церебрална парализа ще използваме модела на Stanley и съавт. (24), където тя може да бъде класифицирана по клинична картина в зависимост от водещите двигателни нарушения.

Повечето специалисти класифицират ДЦП съгласно доминиращата форма, но разделянето на формите е условно, тъй като при спастичната форма, може да се установи и екстрапирамидна симптоматика, както и малкомозъчна.

Спастичната церебрална парализа се характеризира със задържане на примитивните рефлекси по-дълго, отколкото е нормално, спастично повишен мускулен тонус, оживени сухожилно-надкостни рефлекси, клонуси и патологични рефлекси от групата на Бабински (25). Най-честите находки в МРТ при спастична диспареза и квадриспареза са перивентрикулни лезии в бялото ве-

щество, особено изразени при преждевременно родени деца. При хемипаретичната форма лезиите при недоносените деца също са в бялото вещество, най-често перивентрикулни, докато при доносените най-чести са малформациите, исхемичните инсулти и хеморагиите (13). Най-честите „имитатори" на спастична церебрална парализа са представени на Табл. 1 (1, 2, 3, 4, 10, 18).

Дискинетичната ЦП се характеризира с абнормни движения, с променлив тонус и поза. Клиничните находки включват дистония, хорея, атетоза и/или хемибализъм. (16,21). Около 70% от лезиите в МРТ при дискинетичната церебрална парализа са в таламусите и базалните ганглии, но се намират и лезии с други локализации, в съвсем малък процент не се открива нищо. Най-честите причини са хипоксия, тежка ХИЕ и керниктер (6, 12). В табл. 2 представяме неврогенетични разстройства, имитиращи дискинетична церебрална парализа. (1, 2, 10, 18)

Атаксичната форма е по-малко срещана в сравнение с останалите типове церебрална парализа, около 5-10% от случаите. При атаксичната форма децата обикновено са хипотонични през първата година, а атаксията става очевидна през втората година, като с времето тя може да се подобри. Често се асоциира с гърчове, тремор, слухови и речеви нарушения. (26). Важно е да се изключат някои невродегенеративни заболявания преди да се постави диагноза атаксична форма на церебрална парализа (Таблица 3) (1, 2, 3, 4, 10, 18).

Заключение: Прогресиращата неврологична симптоматика не е характерна за ДЦП и налага провеждане на невроизобразяващи и метаболитни изследвания, ензимен анализ или генетично изследване. С невроизобразяващите изследвания, в частност МРТ може да се изясни времето на поява на лезията, да ни насочи към етиологията и патогенезата на заболяването (14,17). През 2004 Американската академия по неврология препоръчва невроизобразяващо изследване да бъде част от неврологичната оценка (7). Невроизобразяващите находки трябва да бъдат съобразени и с типа на ДЦП (28). Например спастичната диплегия често се асоциира с перивентрикулна левкомалация, особено характерна при недоносените, хемиплегичната форма на церебрална парализа вследствие на цереброваскуларен инцидент (15), а дискинетичната форма на церебрална парализа със засягане на дълбокото сиво вещество в базалните ганглии и таламусите, в повечето случаи в резултат на тежка хипоксично исхемична енцефалопатия (ХИЕ) (6, 12, 22). Наличието на екстрапирамидна симптоматика не винаги обаче може да се обясни с тежка хипоксия или аноксия, тя може да се срещне и при болни с невродегенеративни заболявания или Паркинсонова болест с ранно начало. Когато обаче в конвенционалната МРТ не се открива нищо е уместно да се направи магнитно-резонансна спектроскопия (МРС) (8). МРС установява метаболитните аномалии, тежестта на патологията и прогресията на заболяването. При активна демиелинизация увеличаването на холин е указание за активен липиден метаболизъм, на мастните киселини за разпадни продукти на миелина, а на лактата за увеличена анаеробна гликолиза. При хипомиелинизация се снижава холина, а при невронална и аксонална дисфункция-N-ацетиласпартат. Според някои изследователи в около 20% от случаите на поставена диагноза церебрална парализа се налага и метаболитен скрининг (11, 19, 29). Развитието на генетичните изследвания - микрочипов анализ, геномни анализи, включващи цялостно екзомно секвениране (WES) и цялостно геномно секвениране (WGS) допринесе за революционни открития и за правилното поставяне на диагнозата (9, 20, 23). Разкриването на всички тези „имитатори" на церебрална парализа е важно от гледна точка на терапията, прогнозата и семейното планиране, възможността за провеждане на пренатална диагностика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В. Смущения в развитието на нервната система. Неврология. Медицина и физкултура, София, 2012, 645-660.
2. Божинова, В. Диагноза и диференциална диагноза при деца с двигателен дефицит. Педиатрия, 2007, 47 (супл.), 9-15.
3. Божинова, В., Димова, П., Миланов, И. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии в детска възраст-съвременна диагностика. Българска Неврология 2013, 3, 126-133.
4. Божинова В., Тодоров Т., Тодорова А., Миланов И., Иванов И. За диференциалната диагноза на левкодистрофиите с ранно начало с представяне на случаи. Педиатрия, 2019, 59, 2 под печат.
5. Божинова, В., Чавдаров, И., Миланов, И. Консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа. Българска неврология, 2019, 20, Допълнение 5, 1-10.
6. Родопска, Е., Божинова, В., Александрова, И., Топалов, Н., Денева, Д., Колева, М., Томов, В. Двустранни таламични лезии при деца с детска церебрална парализа вследствие на хипоксично-исхемична енцефалопатия. Педиатрия, 2018, 3, 46-50.
7. Ashwal, S., Russman, S., Blasco, A., Miller, G., Sandler, A., Shevell, M., et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology, 2004, 62, 6, 851–863.
8. Benini, R., Dagenais, L., Shevell, M.I. Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us? J Pediatr, 2013, 162, 2, 369-74.
9. Bick, D., Dimmock, D. Whole exome and whole genome sequencing. Curr Opin Pediatr, 2011, 23, 6, 594–600.
10. Gupta, R., Appleton, E. Cerebral plasy: not always what it seems. Arsch Dis Child. 2001, 84, 356-360.
11. Heinen, F. Metabolic testing in children with cerebral palsy: less doing and more thinking? Dev Med Child Neurol, 2011, 53, 198–9.
12. Himmelmann, K., Hagberg, G., Wiklund, L.M., et al. Dyskenetic cerebral palsy: apopulation based study of children born between 1991 and 1998. Dev Med Child Neurol, 2007, 49, 4, 246-51.
13. Himmelmann, K., Horber, V., De La Cruz, J., et al. SPCPE Working Group. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy:development, reliability, and recommendations. Dev Med Child Neurol, 2017, 59, 57-64.
14. Himmelmann, K., Uvebrant, P. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study. Dev Med Child Neurol., 2011, 53, 6, 516–521.
15. Kirton, A., deVeber, G. Advances in perinatal ischemic stroke. Pediatr Neurol, 2009, 40, 3, 205–214.
16. Koman, L.A., Smith, B.P., Shilt, J.S. Cerebral palsy. Lancet, 2004, 363, 9421, 1619–1631.
17. Krageloh-Mann, I., Cans, C. Cerebral palsy update. Brain Dev, 2009, 31, 7, 537–544
18. Lee, R., Poretti, A., Cohen, J et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. Neuromol Med, 2014, 16, 821-844.
19. Leonard, J.M., Cozens, A.L., Reid, S.M., Fahey, M.C., Ditchfield, M.R.,

Reddihough, D.S. Should children with cerebral palsy and normal imaging undergo testing for inherited metabolic disorders? Dev Med Child Neurol, 2011, 53, 226–32.
20. Miller, D.T., Adam, M.P., Aradhya, S., Biesecker, L.G., Brothman, A.R., Carter, N.P., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet, 2010, 14, 86, 5, 749-64.
21. Monbalieu, E., de Cock, P., Ortibus, E., Heyrman, L., Klingels, K., Feys, H. Clinical patterns of dystonia and choreoathetosis in partisipants with diskenetic serebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2016, 58, 138-44.
22. Przekop, A., Sanger, T.D. Birth-related syndromes of athetosis and kernicterus. Handb Clin Neurol, 2011, 100, 387–395.
23. Rabbani, B., Tekin, M., Mahdieh, N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. J Hum Genet, 2014, 59, 1, 5–15.
24. Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol. Suppl, 2007, 109, 8-14.
25. Sellier, E., Platt, M.J, Andersen, G.L., et al. Surveillence of cerebral palsy network. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. Dev Med Child Neurol, 2016, 58, 58-92.
26. Shevell, I., Dagenais, L., Hall, N., et al. Comorbidities in cerebral palsy and their relationshipcto neurologic subtype and GMFCS level. Neurology, 2009, 72, 2090-6.
27. Stanley, F. J., Blair, E., Alberman, E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. Clinics in Developmental Medicine No 151, London, Mac Keith Press, 2000.
28. Towsley, K., Shevell, M.I., Dagenais, L., Consortium, R. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol, 2011, 15, 1, 29–35.
29. Whitehouse, W.P. Metabolic testing in children with cerebral palsy: yield could be up to 20% Dev Med Child Neurol, 2011, 53, 12, 1160.

ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

Д. Бецинска[1], П. Колев[1], Р. Кузманова[1,2]

[1] МБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД, гр. София
[2] Медицински Университет - София

PRINCIPLES IN TREATMENT OF EPILEPSY IN ELDERLY

D. Betsinska[1], P. Kolev[1], R. Kuzmanova[1,2]

[1] University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum” - Sofia
[2] Medical University - Sofia

ABSTRACT

Treating epilepsy in elderly carries higher risk than in younger patients. The choice of antiepileptic treatment requires consideration of factors unique to the elderly including lower dosing, pharmacokinetic changes, treatment response, co-morbidities and interactions with other medications. Differences in pharmacokinetics include changes in gastrointestinal and renal systems, decreased plasma protein binding, decreased hepatic function, decreased renal drug clearance, and prolonged elimination half-life. Adding to this complexity is unpredictable variances between individuals due to pharmacogenomic factors in metabolism, transporters, and receptors. Most of the elderly have comorbidities and that increases the probability of drug-drug interactions. Elderly patients have lowest tolerability to antiepileptic drugs, which requires treatment with lowest doses.

KEY WORDS: AED, drug-drug interactions, epilepsy, elderly, pharmacokinetic changes

РЕЗЮМЕ

Лечението на епилепсия при възрастни крие по-големи рискове, отколкото при по-млади пациенти. При избор на антиепилептичен медикамент трябва да се имат предвид специфичните характеристики на тази група пациенти: възможно по-ниска доза, фармакокинетичните особености на конкретния медикамент, коморбидност и взаимодействието с други лекарства, поносимост, ефикасност. При избора на медикамент трябва да се отчитат променената функция на гастро-интестиналния тракт, бъбречната функция, намалената капацитет на чернодробните ензими, по-слабото свързване със серумните протеини и по-дългия полуживот на антиконвулсантите. Много от възрастните пациенти имат и придружаващи заболявания, което налага прием на различни медикаменти. Това повишава риска от взаимодействие между лекарствата и появата на странични действия. Смята се, че възрастните пациенти имат по-слаба поносимост към антиепилептичните медикаменти, което налага използването на по-ниски дози.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: антиепилептични медикаменти, епилепсия, странични ефекти, коморбидност, фармакокинетичните особености

Въведение: Наличието на повече коморбидни заболявания при пациентите с епилепсия (Е) в напреднала възраст често е свързано със затруднения в поставянето на точната диагноза. Антиепилептичното лечение (АЕЛ) е