

Zespół Nicolaidesa-Baraitsera w ocenie interdyscyplinarnego zespołu

Nicolaides-Baraitser syndrome in the assessment of an interdisciplinary team

Agata Michalska^{1,2}, Janusz Wendorff³, Mariola Uranowska¹, Michał Linowski¹, Aleksandra Baran¹, Agnieszka Szawracka¹

¹ Ośrodek Rehabilitacyjno-Edukacyjno-Wychowawczy w Kielcach
Dyrektor Ośrodka: Ewa Boksa

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Dziekan WNoZ: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

³ Klinika Neurologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janusz Wendorff

Studia Medyczne 2013; 29 (2): 180–184

Słowa kluczowe: zespół Nicolaidesa-Baraitsera, objawy kliniczne, terapia.

Key words: Nicolaides-Baraitser syndrome, clinical symptoms, therapy.

Streszczenie

Zespół Nicolaidesa-Baraitsera (NBS) to rzadka jednostka chorobowa (26 przypadków na świecie, jeden w Polsce) o nieznanym etiologii. Charakteryzuje się głęboką niepełnosprawnością intelektualną, ograniczeniem lub brakiem mowy czynnej oraz obecnością padaczki. Fenotypowo NBS objawia się niskim wzrostem, rzadkimi włosami, charakterystyczną budową twarzy, brachydaktylią, powiększonymi stawami międzypaliczkowymi i szerokimi paliczkami dalszymi. Autorzy przedstawiają przypadek obecnie 25-letniej pacjentki z NBS wraz z oceną aktualnego stanu zdrowia i wszystkich sfer rozwoju.

Abstract

Nicolaides-Baraitser syndrome (NBS) is a rare entity (26 cases in the world, one in Poland) of an unknown aetiology. It is characterised by a profound intellectual disability, limited or no active speech and the presence of epilepsy. From a phenotype perspective, NBS manifests itself in short height, thinning hair, a characteristic shape of the face, brachydactyly, enlarged interphalangeal joints of fingers and wide distal phalanges. The authors present a case of a patient with NBS who is presently 25 years old, assessing her current state of health along with all spheres of development.

Wstęp

Pierwsze doniesienie o pacjencie z upośledzeniem umysłowym, padaczką oraz charakterystycznymi cechami fenotypowymi: niskim wzrostem, rzadkimi włosami i dysmorfia twarzy, przedstawiono w 1993 roku [1]. Podobne cechy u pacjenta zaobserwował zespół Krajewskiej-Walasek, ogłaszając to w drugim w kolejności doniesieniu, z 1996 roku [2]. Do 2011 roku rozpoznano 26 przypadków o podobnych cechach i zaproponowano nazwę zespół Nicolaidesa-Baraitsera (*Nicolaides-Baraitser syndrome* – NBS) [3, 4]. Etiologia NBS nie została poznana, choroba występuje zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. W opisywanych przez Sousa i wsp. 23 przypadkach NBS analiza chromosomów ujawniła prawidłowy kariotyp u wszystkich pacjentów, a badanie *microarray* u 14 pacjentów dało wynik prawidłowy. Prawdopodobnie NBS jest spowodowane drobnymi mikroaberracjami lub innymi heterogennymi mutacjami *de novo* w pojedynczym genie [4]. Badania obrazowe ośrodkowego

układu nerwowego (OUN) w większości przypadków nie wykazują patologii. Obraz NBS nie jest jednorodny, nie występuje złoty standard objawów, dlatego rozpoznanie opiera się głównie na doświadczeniu klinicznym. Wśród cech znamienych dla NBS wymienia się łagodne opóźnienie wzrostu w okresie prenatalnym i postnatalnym, głęboką niepełnosprawność intelektualną, ciężkie zaburzenia mowy, padaczkę i mikrocefalię. W wyglądzie zewnętrznym zwracają uwagę rzadkie włosy, charakterystyczna budowa twarzy, postępujące zgrubienie paliczek dalszych oraz stawów międzypaliczkowych [4].

W grupie analizowanej przez Sousa i wsp. 10 pacjentów z 22 miało mniejszą masę urodzeniową, a 13 z 23 niższy wzrost. Mikrocefalię różnego stopnia stwierdzono u 5 z 14 noworodków, a w wieku późniejszym u 19 pacjentów. Charakterystyczna budowa twarzy może być mniej widoczna w młodszym wieku. Występuje wtedy podobieństwo do zespołu Wil-

liamsa (4 pacjentów było badanych w tym kierunku). Twarz osoby z NBS jest trójkątna, szpary powiekowe są wąskie, rzęsy często gęste i długie, grzbiet nosa wąski, podstawa szeroka z cienkimi nozdrzami, rynienka podnosowa zazwyczaj długa i szeroka, usta szerokie z cienką górną wargą i grubą, wywiniętą dolną. Wraz z wiekiem dolna część twarzy poszerza się, zachodzą także zmiany w skórze, pojawia się obwisła skóra pod dolną powieką oraz zmarszczki na policzkach lub szyi. Utrudniają one ocenę wieku pacjenta, który wydaje się starszy, niż jest w rzeczywistości.

Wydaje się, że najbardziej charakterystyczną cechą NBS jest rzadkie owłosienie głowy. U noworodków zaznacza się niska przednia linia włosów oraz nadmierne owłosienie na twarzy, zwłaszcza w okolicach skroni. Wraz z wiekiem następuje redukcja owłosienia, przy czym stopień utraty włosów jest osobniczo zmienny. Owłosienie łonowe rozwija się prawidłowo. Skóra osób z NBS często jest blada i wrażliwa, podatna na stany zapalne. Typowe są krótkie kości śródreżca i śródstopia oraz stopniowe pogrubienie paliczków dalszych dłoni i stawów międzypaliczkowych. Podobne zmiany, lecz o mniejszym natężeniu, dotyczą palców stóp, zwłaszcza piątego, oraz stawu kolanowego [4]. Wszyscy pacjenci są upośledzeni, zazwyczaj w stopniu głębokim. Deficytom intelektualnym towarzyszy ograniczenie, zanik lub brak mowy. Kamienie milowe rozwoju motorycznego osiągnięte są o czasie lub z nieznacznym opóźnieniem. Osoby z NBS opisywane są przez opiekunów jako szczęśliwe i przyjazne, choć mogą pojawiać się u nich wahania nastroju z okresami agresji. Zauważa się u nich cechy autystyczne, krótką koncentrację uwagi, spowolnienie ruchowe oraz wysoki próg bólu. U większości występuje padaczka (u 16 z 23), pojawiająca się w wieku około 1,6 roku. Schorzenie często bywa lekooporne, wymaga politerapii, która jest przyczyną regresji rozwoju [4].

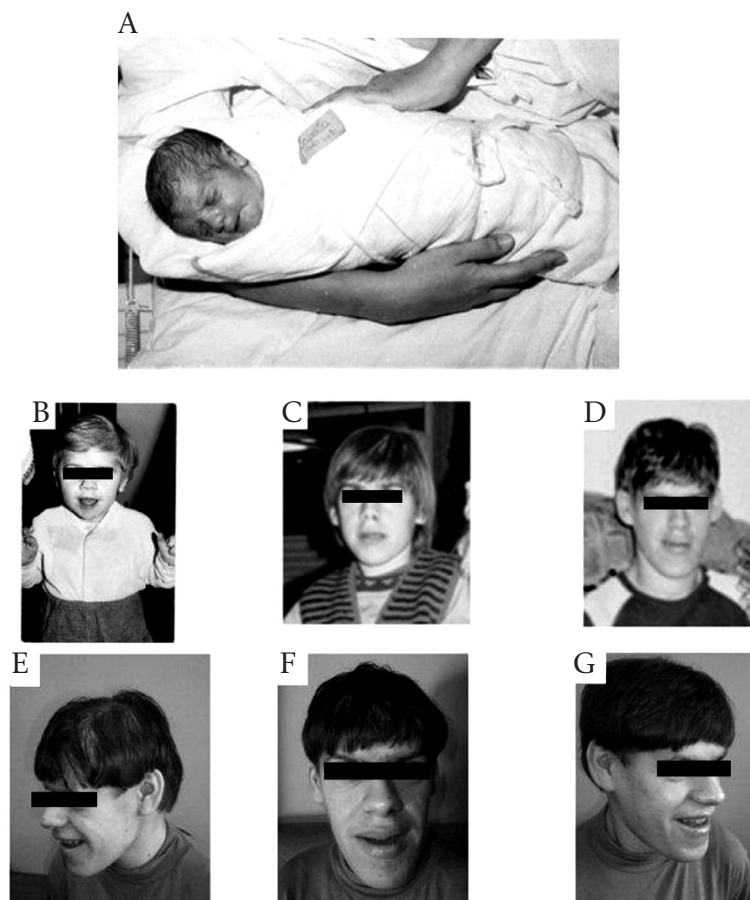
Opis przypadku

Pacjentka to drugie dziecko, urodzone z ciąży drugiej. Poród odbył się siłami natury w 40. tygodniu ciąży, ocena dziecka w skali Apgar wynosiła 10 pkt, masa urodzeniowa 3160 g, długość ciała 54 cm, obwód głowy 32 cm. U noworodka widoczne były cechy hipotroficzne oraz nadmierne owłosienie twarzoczaszki. Zaobserwowano wzmożone napięcie mięśniowe z asymetrią oraz problemy ze ssaniem. Ze względu na hipertonię i cechy dysmorficzne (nadmierne owłosienie, powiększenie gruczołów piersiowych, gotyckie podniebienie) dziecko było konsultowane neurologicznie w 6. miesiącu życia. Rozwój psychoruchowy w pierwszym roku życia przebiegał z nieznacznym opóźnieniem, rozwój fizyczny był w granicach normy dla wieku, z wyjątkiem jednej cechy, bardzo wąskiej twarzy. W wieku 13 miesięcy wystąpił pierwszy napad padaczkowy, który zapoczątkował regres rozwoju intelektualnego. W wykonanym wówczas badaniu elektroencefalograficznym

(EEG) stwierdzono nieprawidłowy zapis, ze zmianami napadowymi uogólnionymi. Rozpoczęto wielokierunkową diagnostykę, która nie wskazała przyczyny opóźnienia rozwoju psychoruchowego (USG OUN, CT głowy w normie, brak zmian w obrazie RTG dłoni i stóp, kariotyp prawidłowy). Odrzucono podejrzenie zespołu Cornelia de Lange ze względu na prawidłowy wzrost i ukształtowanie kończyn. W wieku 3 lat wykryto przepuklinę rozworu przełykowego, nie podjęto jej leczenia. Pacjentka jest pod opieką poradni neurologicznej z powodu rozpoznanej w 2. roku życia padaczki. Stosowana monoterapia (w kolejności: karbamazepina, kwas walproinowy) nie przynosiła zadowalających efektów. Do 7. roku życia dziecko było często hospitalizowane z powodu nawracających drgawek w przebiegu infekcji. Obecnie jest leczona okskarbamazepiną, z dobrą kontrolą napadów. Ponowne badania diagnostyczne wykonano w 2010 roku po wysunięciu podejrzenia NBS ze względu na cechy dysmorfii, zmiany kostne w stawach międzypaliczkowych, małogłowie oraz niepełnosprawność intelektualną. Wyniki badań genetycznych (kariotyp, badania w kierunku większości aberracji chromosomowych, w tym submikroskopowych) oraz badań w kierunku częstszych chorób metabolicznych nie wykazały nieprawidłowości.

Obecnie 25-letnia pacjentka odbierana jest jako osoba bardzo spokojna, pogodna i przyjazna. Na podstawie wyglądu zewnętrznego trudno jest ocenić jej wiek i płeć, sprawia wrażenie osoby starszej niż w rzeczywistości. Ostatni pomiar obwodu głowy wynosi 50,5 cm, co odpowiada $-3,50$ SD. U pacjentki wyrażnie zaznaczają się następujące cechy dysmorfii: wąska i podłużna twarz, ustawiona w protrakcji żuchwa, słabo zaznaczona rynienka podnosowa, duże usta, wywinięta dolna warga. Występuje charakterystyczne dla NBS owłosienie – gęste brwi, długie rzęsy, rzadkie owłosienie głowy, zaznaczone głównie w okolicy czołowo-ciemieniowej, jednak u pacjentki gęstsze niż w innych przypadkach [4]. Dodatkowo widoczne są nadmierne owłosienie twarzy i karku oraz zmarszczki na szyi (ryc. 1).

W postawie zwracają uwagę okrągłe plecy z barkami ustawionymi w protrakcji oraz miednica ustawiona w pozycji przodopochylenia. Kończyny dolne charakteryzują się ubytkiem masy mięśniowej podudzi. Ustawione są w zgięciu, co w pozycji stojącej daje obraz pochylenia całej sylwetki do przodu (ryc. 2). Obserwuje się wąską klatkę piersiową, małe, szeroko rozstawione gruczoły piersiowe oraz otyłość brzuszna. Stopy o ustawieniu płasko-koślawym mają obfitą podściółkę tłuszczową. Na stronie podeszwy, na wysokości głowy i kości śródstopia widoczne są duże modzele będące efektem nadmiernego obciążenia przyśrodkowego brzegu stopy (ryc. 3). W obrębie stóp zwraca także uwagę poszerzenie nasad paliczków przy proporcjonalnie cienkich trzonach. Podobne cechy, ale mniej wyraźne, widoczne są w kościach paliczków środko-



Rycina 1. Progresja dysmorfii twarzy opisywanej pacjentki z NBS (zdjęcie A – po urodzeniu, B – 1 rok, C – 8 lat, D – 13 lat, E–G – 23 lata)

Figure 1. Dymorphism progression of the face of the patient with the NBS (picture A – at birth, B – 1 year, C – 8 years, D – 13 years, E–G – 23 years)



Rycina 2. Postawa pacjentki z NBS

Figure 2. Posture of the patient with the NBS



Rycina 3. Dłonie i stopy pacjentki z NBS
Figure 3. Hands and feet of the patient with the NBS

wych i dalszych palców rąk. Dłonie z krótkimi palcami (zwłaszcza paliczkiem dalszym) i poszerzonymi stawami międzypaliczkowymi (ryc. 3). W badaniu biernego zakresu ruchu stawów dłoni stwierdzono ich znaczną hipermobilność. W badaniu neurologicznym nie zauważono cech niedowładów i objawów ogniskowych.

Omówienie

Od 5 lat pacjentka jest pod stałą opieką zespołu terapeutycznego Ośrodka Rehabilitacyjno-Edukacyjno-Wychowawczego w Kielcach. W jego skład wchodzi specjalista pediatrii i neurologii dziecięcej, specjalista rehabilitacji medycznej, fizjoterapeuta, psycholog, oligofrenopedagog oraz logopeda. Zespół systematycznie ocenia stan zdrowia oraz funkcjonowanie kobiety i w miarę potrzeb modyfikuje plan terapii. Do momentu rozpoznania NBS pacjentkę uznawano za osobę z głęboką niepełnosprawnością intelektualną o nieznaną etiologię. Według zespołu terapeutycznego pacjentka jest osobą pogodną, niedomagającą się uwagi. Rozpoznaje znane jej osoby (rodzinę, opiekunów), reaguje na własne imię, uśmiecha się. Nie czuje się komfortowo w towarzystwie obcych osób. Sporadycznie nawiązuje kontakt wzrokowy i dotykowy, podtrzymuje je na krótko, kontrolując intensywność i długość. Jej zainteresowanie otoczeniem, skupienie uwagi mimowolnej są krótkotrwałe, co jest charakterystyczne dla osób z głęboką niepełnosprawnością intelektualną. Lubi słuchać muzyki, kołysząc się w jej rytm. Wykazuje zachowania stereotypowe, kołysze całym ciałem lub głową, uderza nią o materac, wysuwa rytmicznie język, wydając zwiłokrotnione, nieartykułowane dźwięki, dmucha sobie w nozdrza. Preferuje okresowo pewne wybrane miejsca lub przedmioty. Zachowanie pacjentki zależy od stanu zdrowia, warunków atmosferycznych i fazy cyklu miesięczkowego. Dość często jest pobudzona, choć w sprzyjających warunkach może osiągnąć krótkotrwałe odprężenie. W ciągu ostatniego półrocza zaobserwowano pogorszenie stanu psychicznego (stany lękowe, depresję), które ustąpiły po wprowadzeniu farmakoterapii (olanzapina). Pacjentka ma podwyższony próg bólowy (zgłaszany przez rodziców brak sygnalizacji po-

ważnych zranień i złamania). Okresowo występują u niej trudności z zasypianiem i bezsenność. W czynnościach dnia codziennego jest całkowicie zależna od innych osób. Potrzebuje pomocy podczas ubierania, czynności higienicznych (nie sygnalizuje potrzeb fizjologicznych), jedzenia oraz picia. Karmiona jest rozdrobnionym pokarmem stałym ze względu na brak funkcji gryzienia i żucia. Pacjentka nie komunikuje się w sposób werbalny. Wydaje jedynie nieartykułowane dźwięki o typie sylabopodobnym, bez kontekstu znaczeniowego. Sprawność aparatu artykulacyjnego jest znacznie obniżona. Język jest przerośnięty, mało ruchomy, w pozycji spoczynkowej zajmuje miejsce za łukiem zębowym. Wargi są sztywne, o małej ruchomości. Podniebienie wysoko wysklepione (gotyckie), co upośledza funkcję oddechową i prowadzi do nawykowego oddychania przez usta. Najlepiej rozwinięta jest sfera ruchowa. Pacjentka potrafi samodzielnie, pewnie siedzieć, chodzić, biegać i pokonywać przeszkody. Chód o poszerzonej podstawie ze względu na brak pełnego wyprostu w stawach kolanowych wykazuje cechy chodu kucznego. W obrębie motoryki małej pacjentka osiągnęła umiejętność chwytania i manipulowania przedmiotami, choć przeważają ruchy stereotypowe. Okresowo obserwuje się nadwrażliwość dłoni i niechęć pacjentki do wykonywania czynności manipulacyjnych.

W opracowanym przez zespół indywidualnym programie edukacyjno-terapeutycznym postawiono za cele wspomaganie rozwoju na miarę indywidualnych możliwości, kompensowanie dysfunkcji, rozwijanie autonomii, personalizację i socjalizację oraz kształtowanie umiejętności mowy czynnej i biernej. W zakresie sprawności motorycznej celem jest utrzymanie istniejącego stanu funkcjonowania. Praca z fizjoterapeutką ukierunkowana jest na kształtowanie orientacji w schemacie własnego ciała, utrzymanie prawidłowej postawy podczas lokomocji, poprawę umiejętności manipulacyjnych oraz zapobieganie ograniczeniom ruchomości poszczególnych stawów. W zakresie funkcji poznawczych specjaliści koncentrują się na kształtowaniu poczucia własnego ciała i odczuwania siebie, rozwijaniu zdolności relaksacji oraz rozwijaniu koncentracji uwagi. W ramach zajęć

logopedycznych utrwalane są umiejętności rozumienia mowy czynnej (reagowanie na własne imię) oraz rozumienia wyuczonych komunikatów (komunikatu „nie”). Założone cele realizowane są poprzez stosowanie metody porannego kręgu, programu aktywności Knillów, metody ruchu rozwijającego Weroniki Sherborne, metody integracji sensorycznej, terapii ręki oraz specjalistycznych metod fizjoterapeutycznych [5].

Wnioski

Współczesna medycyna poszukuje nieustannie nowych, bardziej doskonałych metod diagnostycznych umożliwiających wczesne rozpoznawanie wad genetycznych i rozwojowych. Każdą z nich traktowaną pojedynczo należałoby uznać za chorobę rzadką, jednak sumarycznie wady wrodzone stanowią istotny problem zdrowotny. Czy ustalenie rozpoznania w wieku 24 lat, podobnie jak w przypadku przedstawionej pacjentki, należy uznać za istotne wydarzenie z punktu widzenia klinicysty? Niewątpliwie poprzez porównanie z innymi przypadkami może to ułatwić ustalenie rokowania pacjenta oraz wybór optymalnych metod postępowania leczniczo-terapeutycznego. Może także wspomóc i przyspieszyć proces diagnostyczny, zredukować liczbę zbędnych badań u osób z podejrzeniem danego zespołu, a poprzez obserwację prospektywną może dostarczyć informacji o potrzebach w zakresie opieki specjalistycznej. Z punktu widzenia rodziców może wyciszyć lęk przed nieznanym i przekształcić go w konstruktywną pomoc dziecku, bo „lepsze zło znane niż nieznanie”.

Podziękowania

Autorzy pragną złożyć podziękowania rodzicom pacjentki za zaangażowanie i pomoc w przygotowaniu opracowania.

Piśmiennictwo

1. Nicolaidis P, Baraitser M. An unusual syndrome with mental retardation and sparse hair. *Clin Dysmorphol* 1993; 2: 232–236.
2. Krajewska-Walasek M, Chrzanowska K, Cermiska-Kowalska A. Another patient with an unusual syndrome of mental retardation and sparse hair? *Clin Dysmorphol* 1996; 5: 183–186.
3. Gana S, Panizzon M, Fongaro D et al. Nicolaidis-Baraitser syndrome: two new cases with autism spectrum disorder. *Clin Dysmorphol* 2011; 2: 38–41.
4. Sousa SB, Abdul-Rahman OA, Bottani A et al. Nicolaidis-Baraitser syndrome: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1628–1640.
5. Domarecka-Malinowska E. Edukacja osób niepełnosprawnych intelektualnie w stopniu głębokim – próba oceny dokonań pedagogicznych. *Szkoła Specjalna* 2005; 2: 93–101.

Adres do korespondencji:

Agata Michalska
Ośrodek Rehabilitacyjno-Edukacyjno-Wychowawczy
ul. Chęcińska 23, 25-020 Kielce
tel. +48 41 361 47 96, faks +48 41 361 47 96
e-mail: agata.michalska@psouu.org.pl