

## Napadowa ataksja typu 2 – opis przypadku

### Episodic ataxia type 2 – case report

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, WSS im. M. Kopernika

<sup>2</sup> Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego UM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź,  
e-mail: neurol@skwam.lodz.pl, tel.: 042 639 35 90

Adres do korespondencji: ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 042 689 53 61, e-mail: neurol\_ewa@o2.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Napadowa ataksja typu 2 (EA-2) jest rzadką chorobą, dziedziczącą się w sposób autosomalnie dominujący, zaliczaną do tzw. kanałopatii. Jest spowodowana mutacją w genie kanału wapniowego *CACNA1A* na chromosomie 19p13. Charakteryzuje się napadami samoograniczających się zaburzeń mózdkowych, które są często prowokowane stresem, wysiłkiem fizycznym, zmęczeniem, spożyciem alkoholu. W okresach międzynapadowych jako wyraz utrwalonego deficytu neurologicznego występuje izolowany oczopląs. Autorzy przedstawiają przypadek 22-letniej chorej, hospitalizowanej z powodu napadowych silnych zawrotów głowy i zaburzeń równowagi. Podobne objawy występowały okresowo od 18. roku życia, pojawiały się średnio raz na pół roku, były prowokowane wysiłkiem fizycznym. Z odchyień w badaniu neurologicznym w trakcie napadu obserwowano nasiloną ataksję chodu i tułowia, oczopląs poziomy przy patrzeniu w lewo. Podczas hospitalizacji wykonano szereg badań dodatkowych, które pozwoliły na wykluczenie innych chorób mogących być przyczyną ataksji. Pacjentka dobrze zareagowała na leczenie acetazolamidem, zaburzenia równowagi wycofały się. W okresie międzynapadowym obserwowano jedynie oczopląs poziomy przy patrzeniu w lewo. Uzyskanie wywiadu rodzinnego okazało się niemożliwe, ponieważ chora była dzieckiem adoptowanym. Pacjentka pozostaje pod naszą opieką ambulatoryjną. Od momentu hospitalizacji do chwili obecnej nie wystąpiły u niej napady ataksji. Dotychczas nie opisano w Polsce przypadku napadowej ataksji typu 2.

**SŁOWA KLUCZOWE:** ataksja napadowa, kanałopatie, oczopląs, acetazolamid, zawroty głowy

### Summary

Episodic ataxia type 2 (EA-2) is a rare neurological disorder of the autosomal dominant inheritance classified to the channelopathies (mutation in the calcium channel gene *CACNA1A* located on chromosome 19p13). EA-2 is characterized by episodes of the ataxia commonly triggered by physical and emotional stress, exercises, fatigue, alcohol. Between episodes of the ataxia the most common neurologic finding is isolated nystagmus. The authors report 22-year-old women hospitalized because of vertigo and gait imbalance. Exercise-induced attacks of incoordination recurred at least once a half-year, since age 18 years. On examination during an acute episode patient exhibited ataxia and horizontal nystagmus. During hospitalization we ruled out the diseases, which may cause episodic ataxia. The ataxia withdraw after treatment of acetazolamide, gait imbalance abated. Between attacks the horizontal nystagmus were found on neurological examination. The history of the patient family was uncompleted because she was adopted. The follow-up is continued and the patient hasn't new attacks of ataxia. This EA-2 is the first case reported in Poland.

**KEY WORDS:** episodic ataxia, channelopathies, nystagmus, acetazolamide, vertigo

## WSTĘP

**T**ermin „ataksja”, czyli niezborność lub bezład, jest używany przez klinicystów na określenie zespołu zaburzeń równowagi i koordynacji, obejmujących chód i kończyny oraz mowę. Ataksja jest zwykle związana z patologią mózdzku, ale może być również wynikiem uszkodzenia wstępujących dróg czuciowych do mózdzku<sup>(1)</sup>. Wśród przyczyn uwarunkowanych genetycznie możemy wyróżnić, obok częstszych ataksji rdzeniowo-mózdkowych, również wyodrębnione od niedawna ataksje napadowe.

Napadowe ataksje są grupą rzadko występujących, dziedziczących się autosomalnie dominująco chorób, które zalicza się do tzw. kanałopatii. Charakteryzują się one samoograniczającymi się incydentami zaburzeń mózdkowych z niewielkimi utrwalonymi lub postępującymi objawami neurologicznymi<sup>(2-4)</sup>. Dotychczas wyodrębniono 6 form napadowych ataksji. Typ 2 napadowej ataksji z oczopląsem (*episodic ataxia type 2*, EA-2) jest spowodowany mutacją w genie specyficznej dla mózgu podjednostki 1A kanału wapniowego *CACNA1A*, zlokalizowaną na chromosomie 19p13<sup>(2)</sup>. W chorobie tej epizody przemijających zaburzeń mózdkowych mogą trwać od kilku godzin do nawet kilkunastu dni. Występują nie częściej niż raz dziennie, mogą być prowokowane stresem, wysiłkiem fizycznym, zmęczeniem lub spożyciem alkoholu. Wiek zachorowania waha się od okresu niemowlęcego do 40. r.ż., jednak najczęściej choroba rozpoczyna się przed 20. r.ż. W trakcie napadu obok ataksji i zawrotów głowy można obserwować takie objawy neurologiczne, jak: obfite pocenie się, nudności, wymioty, dyzartrie, opadnięcie powiek, porażenie gałkoruchowe<sup>(2,5)</sup>. U ponad połowy chorych występujące w trakcie epizodu bóle głowy spełniają kryteria migreny<sup>(2)</sup>. W okresach międzypadowych jako utrwalony deficyt neurologiczny obserwuje się izolowany oczopląs<sup>(2,5)</sup>. W celu złagodzenia napadów polecany jest acetazolamid. Jego działanie opiera się na zmianie wewnątrzkomórkowego pH i tym samym zmianie potencjałów błonowych komórek nerwowych. Blisko 70% pacjentów dobrze reaguje na leczenie acetazolamidem, choć efekt jego działania nie zawsze jest trwały<sup>(3,5-8)</sup>. W piśmiennictwie pojawiły się także dane na temat korzystnego efektu terapeutycznego przy zastosowaniu 4-aminopirydyny, która działa poprzez blokowanie kanałów potasowych i zmniejszanie pobudliwości komórek Purkiniego w mózdzku<sup>(9)</sup>. Ostatnio obserwowaliśmy przypadek młodej kobiety, która naszym zdaniem spełnia kliniczne kryteria napadowej ataksji z oczopląsem.

## OPIS PRZYPADKU

We wrześniu 2007 roku do Oddziału Klinicznego Propeudeytyki Neurologicznej WSS im. M. Kopernika w Ło-

dzi została przyjęta chora O.M., lat 22, nr historii choroby 335684/07.

Pacjentka skarżyła się na trwające od tygodnia silne zawroty głowy oraz zaburzenia równowagi, utrudniające sprawne poruszanie się i powodujące częste upadki. Incydenty o takim samym charakterze występowały u chorej od 5 lat, średnio raz na 6 miesięcy. Trwały zwykle około tygodnia. Od roku napadowe zaburzenia równowagi zwiększyły swą częstotliwość, pojawiały się raz na miesiąc. Zazwyczaj były prowokowane wysiłkiem fizycznym, jeden z incydentów pojawił się po spożyciu niewielkiej ilości alkoholu. Do tej pory kobieta nie leczyła się z powodu żadnych chorób przewlekłych.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu zwracały uwagę liczne, drobne sińce na kończynach i tułowiu, będące wynikiem częstych upadków. Z odchyień w badaniu neurologicznym stwierdzono: niedowład nerwu odwodzącego po stronie lewej, oczopląs poziomy przy patrzeniu w lewo, mowę nosową, silnie wyrażoną ataksję tułowia, ataksję i dysmetrię kończyn górnych i dolnych, ograniczenie ruchomości biernej i czynnej w obu stawach biodrowych (wynikające z wady wrodzonej), przy próbie Romberga padanie do tyłu, chód chwiejny, na szerokiej podstawie.

W badaniu TK głowy przy przyjęciu uwidoczniło się w prawym płacie mózdzku drobne, pięciomilimetrowe ognisko hipodensyjne. W celu weryfikacji wykonano badanie NMR głowy, w którym nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych w OUN. W trakcie hospitalizacji wykonano nakłucie lędźwiowe. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego, wskaźnik IgG oraz poziom przeciwciał przeciwko boreliozie (w klasie IgG i IgM) nie odbiegały od normy. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, jak również w kierunku chorób autoimmunologicznych, zapalenia naczyń, chorób metabolicznych, zakażeń, hipowitaminozy nie wykazywały istotnych odchyień od normy (morfologia, OB, koagulogram, elektrolity, badanie ogólne moczu, mocznik, kreatynina, kwas moczowy, poziom witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, czynnik reumatoidalny, poziom TSH, poziomy przeciwciał przeciwko chlamydiom, mikoplazmie, boreliozie). Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, przeprowadzonych badań dodatkowych i przebiegu klinicznego wysunięto podejrzenie uwarunkowanej genetycznie napadowej ataksji typu 2. W celu wykluczenia miokimii występujących w EA-1 wykonano badanie elektroneuromiograficzne, które wypadło prawidłowo. Podjęto decyzję o leczeniu acetazolamidem w dawce 2×250 mg, uzyskując poprawę stanu neurologicznego: wycofały się zawroty głowy, mowa nosowa, niedowład nerwu odwodzącego, ataksja tułowia i chodu. Po dwóch tygodniach przy wypisie z odchyień od stanu stwierdzano jedynie oczopląs poziomy przy patrzeniu w lewą stronę i śladową ataksję z kończyn górnych i dolnych. W stanie ogólnym i neurologicznym dobrym pacjentka została wypisana do domu. Chora pozostaje pod opieką przy-

szpitalnej Poradni Neurologicznej, napady nie występują od 15 miesięcy.

## OMÓWIENIE

Pierwszy opis przypadku napadowych zaburzeń równowagi mogący odpowiadać EA-2 został opublikowany przez Parkera i wsp. w 1946 roku<sup>(10)</sup>. Strupp w 2004 roku opisał trzy przypadki pacjentów z EA-2, wśród których dwóch miało zidentyfikowaną mutację w genie *CACNA1A*. Pacjentka numer 1 to 18-letnia kobieta, u której napady ataksji i zaburzeń równowagi występowały od 2. roku życia. Pojawiały się prawie codziennie, trwały kilka godzin, były prowokowane stresem lub wysiłkiem fizycznym. Czasami atakom towarzyszyły nudności. Pacjentka numer 2 to 26-letnia kobieta, u której od 2. do 9. r.ż. występowały napady nieświadomości. Od 14. r.ż. cierpiała z powodu nawracających zaburzeń równowagi i ataksji z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami. Trwały wiele godzin. Napady były indukowane ćwiczeniami fizycznymi, częstość napadów była zależna od aktywności fizycznej (średnio 1 napad/tydzień). Pacjent numer 3 to 51-letni mężczyzna, u którego napady ataksji i zaburzeń chodu rozpoczęły się w wieku 17 lat. Nasilenie, częstość i czas trwania napadów zwiększyły się znacząco po 30. r.ż. Częstość napadów wynosiła średnio 5 na tydzień. U wszystkich chorych obserwowano pomiędzy atakami niewielkie zaburzenia równowagi i oczopląs. W każdym przypadku odnotowano dobrą reakcję na acetazolamid<sup>(9)</sup>.

Napadowe ataksje są chorobami, które nie zagrażają życiu, ale zaburzają normalne funkcjonowanie, gdy są nieleczone lub gdy leczenie jest nieskuteczne bądź źle tolerowane.

W omawianym przypadku zwraca uwagę, że pacjentka zgłosiła się do lekarza dopiero wtedy, gdy napady występowały z tak dużą częstotliwością, że utrudniały jej prawidłowe funkcjonowanie. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań dodatkowych oraz przebiegu klinicznego rozpoznano u chorej napadową ataksję typu 2. Za taką diagnozą przemawiały: napadowość objawów, brak istotnych deficytów neurologicznych między napadami, a także dobra reakcja na leczenie acetazolamidem. Prawidłowy wynik badania EMG, w którym nie stwierdzono miokimii, pozwolił na wykluczenie napadowej ataksji typu 1. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę również inne choroby, które mogły być przyczyną ataksji, takie jak: zmiany demielinizacyjne, choroba drobnych naczyń, zaburzenia rozwojowe, zakażenie, choroby metaboliczne. Początkowo nie było możliwe uzyskanie wywiadu rodzinnego, ponieważ pacjentka była dzieckiem adoptowanym i nie знаła swoich biologicznych rodziców. Wywiad został uzupełniony po wyjściu chorej ze szpitala. U matki i babci chorej od dzieciństwa występowały napadowe zawroty głowy i zaburzenia równowagi trwające kilka dni i ustę-

pujące samoistnie, co potwierdzało wcześniejsze podejrzenie o rodzinnym występowaniu choroby. Do tej pory zidentyfikowano ponad 50 różnych defektów w genie *CACNA1A* odpowiedzialnych za występowanie napadowej ataksji typu 2<sup>(11-13)</sup>. W chwili obecnej w Polsce nie jest możliwe przeprowadzenie badań genetycznych w kierunku mutacji odpowiedzialnych za napadowe ataksje. W piśmiennictwie opisano również przypadki pacjentów z klinicznymi objawami napadowej ataksji z oczopląsem, u których nie zidentyfikowano mutacji w genie *CACNA1A*<sup>(9,14,15)</sup>. Przedstawiony przez autorów przypadek spełnia opublikowane w literaturze kliniczne kryteria dla EA-2<sup>(12)</sup>. Dotychczas nie opisano w Polsce przypadku napadowej ataksji typu 2.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

- Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. (red.): Neurologia w praktyce klinicznej. Zasady diagnostyki i postępowania. Tom 1, Czelej, Lublin 2006: 349-357.
- Jen J.C., Graves T.D., Hess E.J. i wsp.: CINCH investigators: Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2007; 130: 2484-2493.
- Strupp M., Zwergal A., Brandt T.: Episodic ataxia type 2. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 267-273.
- Kaunisto M.A., Harno H., Kallela M. i wsp.: Novel splice site *CACNA1A* mutation causing episodic ataxia type 2. *Neurogenetics* 2004; 5: 69-73.
- Bressman S.B., Saunders-Pullman R.J., Rosenberg R.N.: Ataksje dziedziczne. W: Rowland L.P. (red.): Neurologia Merritta. Wyd. 2 polskie, red. wyd. polskiego Kwieciński H., Kamińska A.M., Urban & Partner, Wrocław 2008: 803-820.
- Klockgether T.: Ataxias. W: Goetz C. (red.): Textbook of Clinical Neurology. Saunders, Philadelphia 2003: 741-757.
- Griggs R.C., Moxley R.T. 3<sup>rd</sup>, LaFrance R.A., McQuillen J.: Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology* 1978; 28: 1259-1264.
- Harno H., Hirvonen T., Kaunisto M.A. i wsp.: Acetazolamide improves neurological abnormalities in a family with episodic ataxia type 2 (EA-2). *J. Neurol.* 2004; 251: 232-234.
- Strupp M., Kalla R., Dichgans M. i wsp.: Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004; 62: 1623-1625.
- Parker H.L.: Periodic ataxia. W: Hewlett R.M., Nevling A.B., Minor J.R. (red.): Collected Papers of the Mayo Clinic. WB Saunders, Philadelphia 1946: 642-645.
- Denier C., Ducros A., Vahedi K. i wsp.: High prevalence of *CACNA1A* truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology* 1999; 52: 1816-1821.
- Jen J., Kim G.W., Baloh R.W.: Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004; 62: 17-22.
- Wan J., Carr J.R., Baloh R.W., Jen J.C.: Nonconsensus intronic mutations cause episodic ataxia. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 131-135.
- Griggs R.C., Nutt J.G.: Episodic ataxias as channelopathies. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 285-287.
- Hirose H., Arayama T., Takita J. i wsp.: A family of episodic ataxia type 2: no evidence of genetic linkage to the *CACNA1A* gene. *Int. J. Mol. Med.* 2003; 11: 187-189.