

až ťažkú hypotóniu a poruchy dýchania charakteru hyperpnoe s apnoickými pauzami, ktoré môžu byť život ohrožujúce. Neexistuje špecifická liečba, účinné je podávanie methylxantínov alebo kofeínu, deti vyžadujú kardiopulmonálne monitorovanie a často aj podpornú ventiláciu. Dýchacie ťažkosti sú najvýraznejšie prvých 6 mesiacov života, ale poruchy pretrvávajú aj v neskoršom veku a spolu s poruchami spánku dominujú v klinickom obraze JS. Okulomotorická apraxia je prítomná už pri narodení, ale je zjavnejšia neskôr, keď sa deti naučia pohybovať očami laterálne, časté sú progresívne pigmentové zmeny sietnice, polycystické obličky (10%) alebo fibróza pečene. Psychomotorická retardácia je prítomná u väčšiny detí, je oneskorený vývin reči, deti majú poruchy spávania s impulzívnou a agresívnou tendenciou k automutiláciám. Liečba JS je komplexná, farmakoterapia porúch spávania, rehabilitácia motoriky a reči, kardiopulmonálne monitorovanie.

Existuje viacero iných vývojových anomálií s hypogenezou vermis, niekedy označované ako cerebello-okulo-renálne syndrómy (11). Sú vzácnymi vývojovými anomáliami. *Arima syndróm* je autozómovo-recesívne ochorenie pozostávajúce z hypoplázie vermis, kongenitálnej retinopatie a cystických obličiek. *Senior-Loken syndróm* pozostáva z hypoplázie vermis, retinopatie a nefronoftýzy so začiatkom v adolescencii, *COACH syndróm* z hypoplázie vermis cerebelli, psychomotorickej retardácie, kongenitálnej ataxie, kolobómu a fibrózy pečene, u niektorých detí boli popísané aj poruchy dýchania a poruchy okulomotoriky (11).

Kompletná **agenéza mozočka** je vzácna a je skôr dôsledkom jeho deštrukcie ako pravej aplázie, ale existujú genetické mutácie (EN-2 gén), pri ktorých vzniká súčasná hypoplázia cerebella, mesencefala a rastálneho ponsu (9). Globálna **cerebellárna hypoplázia** môže byť dôsledkom rôznych exo- aj endogénnych faktorov a autozómovo-recesívnej dedičnosti. Klinicky sa manifestuje psychomotorickou retardáciou, generalizovanou svalovou hypotóniou, fixačným nystagmom a v ťažkých stavoch mikrocefáliou a kŕčmi. V neskoršom veku je vždy prítomná ataxia a intenzívny tremor. Boli popísané dva syndrómy pontocerebellárnej hypoplázie s autozómovo-recesívnou dedičnosťou (1). Selektívna aplázia vermis môže byť geneticky podmienená alebo získaná. Je dôsledkom rôznych teratogénov, ktoré pôsobia na vývoj mozgu v 7.–8. gestačnom týždni. **Hypoplázia vermis** sa vyskytuje sporadicky alebo v rámci Joubertovej a Dandy-Walkerovej syndrómu. Hypoplázia vermis cerebelli bola popísaná v mnohých prípadoch detského autizmu, ale kauzálny vzťah nie je celkom jasný (8). Selektívna aplázia vermis môže byť súčasťou **rhombencephalosynapsis** s fúziou mediálnej časti hemisfér mozočka a nucleus dentatus s plytkou

a vysokou IV. komorou. Deti sú mentálne retardované s mozočkovým deficitom. Selektívna **agenéza mozočkových hemisfér** so zachovaným vermis cerebelli je spojená so sekundárnou degeneráciou cerebellofugálnych a cerebellopetálnych dráh, abnormalitami bazálnych ganglií, mikrocefáliou a mentálnou retardáciou. Celková dezorganizácia mozočkového kortexu je súčasťou závažných malformácií ako napr. holoprozencefalie (8).

Je všeobecne známe, že nádory CNS sú u detí častejšie lokalizované infratentoriálne, najmä vo veku 1–12 rokov, kedy až 85% nádorov je lokalizovaných v ZJ. Mozoček môže byť miestom rôznych neoplastických procesov a tri z nich patria u detí medzi najčastejšie. Ide o PCA (28,3% všetkých nádorov ZJ), PNET/MB (primárny neuroektodermálny nádor/medulloblastóm) (32,4%) a ependymóm (12%) (2, 4).

Astrocytomy vyrastajú z astrocytárnych neuroglálnych buniek vermisu alebo hemisfér. Sú vždy dobre ohraničené, majú tendenciu byť cystické s nádorom tvoriacim malý intramurálny uzlík. Histologicky sa rozlišujú dva typy: pilocytárny a difúzny. Pilocytárny astrocytóm predstavuje 2/3 všetkých astrocytómov v ZJ a zvyčajne vyrastá z hemisféry mozočka a tvorí malý intramurálny uzlík v dobre ohraničenej cyste. Mikroskopicky je charakterizovaný piloidnými (vlasovitými) tumoróznymi bunkami, mikroskopickými cystami a Rosenthalovými vláknami. Difúzne astrocytomy pozostávajú zo spektra astrogliových tumorov s anapláziou od nízkostupňových (fibrilárnych) cez anaplastické až po vysokostupňové multiformné glioblastómy. Tieto nádory predstavujú 12% detských nádorov ZJ. Sú zvyčajne zle ohraničené a infiltrujú do okolitého tkaniva.

PNET/MB je prototypom embryonálneho nádoru mozgu a patrí medzi najmalignejšie nádory v detskom veku. Je to invazívne rastúci nádor vyrastajúci z fetálnej granúlárnej vrstvy prednej alebo zadnej časti medulárneho vela. Makroskopicky je nádor mäkký, fragilný, čiastočne ohraničený. Zvyčajne infiltruje spodinu alebo bočnú stenu IV. komory, vrasť do komory a rastom vyplní foramen magnum a infiltruje meningy. Likvorom metastázuje do subarachnoidálneho priestoru a spinálneho kanála. Histologicky je vysokobunkový s malými okrúhlymi alebo oválnymi bunkami. Prognostickými biologickými markermi je prítomnosť MYC mRNK a TrkC mRNK (7).

Ependymóm je tretím najčastejším nádorom a najčastejšie vyrastá zo spodiny IV. komory. Rastom vyplní IV. komoru, cez foramina Luschkae sa šíri do subarachnoidálneho priestoru alebo prerastá do cisterna magna. Mikroskopicky je tvorený uniformnými bunkami s okrúhlymi alebo oválnymi jadrami a fibrilárnymi výbežkami. Nádor môže rásť invazívne do mozgového kmeňa a veľmi často krváca. Ďalšími

nádormi postihujúcimi mozoček sú nediferencované sarkómy, glioblastómy, hemangioblastómy, xantastrocytómy, gangliogliómy. Neurinómy sluchového nervu sú vzácne a zvyčajne sú manifestáciou neurofibromatózy II. typu.

Všetky tri opísané nádory sa zvyčajne nedajú od seba klinicky odlišiť. V klinickom obraze dominuje syndróm ICP a známky postihnutia mozočka. Včasne sa objavuje bolesť hlavy, ktorá je difúzna alebo lokalizovaná frontálne. Ak je tumor unilaterálny, dieťa drží hlavu uklonenú na stranu nádoru s rotáciou brady na druhú stranu. Vracanie je konštantným príznakom a je dôsledkom zvýšeného ICP, menej často priamym dráždením vagálnych jadier alebo centra vracania. Vracanie je ráno po zobudení bez nauzey, dieťa sa môže neskôr naraňajkovať a v priebehu dňa nemá žiadne ťažkosti. Neskôr sa objavujú príznaky postihnutia mozočka. Poruchy chôdze s neobratnosťou, chôdzou na širokej báze sú príznakom postihnutia vermis. Dysmetria, adiadochokinéza a hypotónia sú príznakom postihnutia hemisfér mozočka. Nystagmus, pri hemisferálnych léziách disociovaný je neskorým príznakom. Jediným príznakom, ktorým sa dajú rozlíšiť tieto tri nádory je trvanie príznakov. Ak trvajú viac ako 12 mesiacov poukazujú najskôr na benígny astrocytóm. MR vyšetrenie staví diagnózu a pravdepodobný typ nádoru. PNET/MB je centrálné lokalizovaný, po podaní gadolína sa homogénne nafarbuje s ostrými hranicami. PCA sa manifestuje ako zóna hypointenzity s ostrými hranicami a vo väčšine prípadov pozorovať farbiaci sa tumorózny uzlík. Difúzne astrocytomy sú hypointenzívne, po kontraste sa farbja. V T2 vážení je PNET/MB izodenzný k šedej hmote, astrocytomy sú hyperintenzívne. Liečba nádorov mozočka je komplexná. Totálna extirpácia PCA vedie k uzdraveniu, po parciálnej resekcií sa odporúča rádioterapia. Liečba a prognóza PNET/MB je menej priaznivá, ale pokroky v chirurgickej liečbe, rádio a chemoterapii zlepšili prognózu a 85% detí prežije 5 rokov. Liečba ependymómov je kontroverzná. Chirurgická liečba je podmienkou úspešnej liečby, účinnosť rádioterapie a chemoterapie je len čiastočná a 5-ročné prežívanie u detí s ependymómom je len 35–50% (8).

Ďalším relatívne častým ochorením mozočka je **ataxia telangiectasia (Louisovej-Barovej syndróm)**. Patrí medzi neurokutánne syndrómy s multiorgánovým postihnutím predovšetkým imunitného systému. Patologický gén je lokalizovaný na chromozóme 11q 23 a kóduje proteín, ktorý pravdepodobne detekuje poškodenú DNK a kontroluje bunkový cyklus. Ochorenie začína medzi 18. mesiacom a 3. rokom opakovanými respiračnými infekciami s deficitu IgA u dieťaťa s hypotonickým syndrómom. Neskôr sa vytvárajú angiektázie, ktoré sa objavujú v predškolskom až školskom veku, ataxia a choreoatetóza.

Ataxia a choreoatetóza sú spôsobené progredujúcou atrofiou cerebella. V laboratórnych vyšetreniach sú zvýšené hodnoty alfa 1 fetoproteínu, zníženie až chýbanie IgA, zvýšená fragmentácia DNA v chromozómoch. Prognóza ochorenia je nepriaznivá, vedie k imobilizácii v adolescencii a k úmrtiu. Príčinou sú chronické respiračné infekcie a zvýšená fragilita DNA je rizikovým faktorom vzniku malignit predovšetkým lymforetikulárných (leukémie) alebo epiteliálnych.

Príčinou postihnutia mozoka môže byť infekcia spôsobená priamym zápalom mozoka, alebo spôsobená demyelinizáciou po prekonaní infektu. **Akútna cerebellitída** je spájaná s infekciou echovírusmi, Coxsackie vírusom B, influenzy, hepatitídy A, herpes simplex, poliovírusom, mumsu, rubeolou, mononukleózy a inými. Pri infekcii diftérie, leptospirózy, týfe, mykoplazme je mozoková porucha spôsobená cirkulujúcimi toxínmi. Najčastejšou formou parainfekčnej afekcie je varicelová cerebellitída. V klinickom obraze dominujú poruchy chôdze s titubáciami a pádmi, hypotónia, dysmetria, tremor a skandovaná reč. Likvor je zvyčajne normálny alebo môže byť ľahká pleiocytóza, v prípadoch postinfekčnej demyelinizácie môže byť zvýšené IgG v likvore. Priebeh je benígny, úplná remisia však môže trvať týždne aj mesiace. V niektorých prípadoch môže nešikovnosť a hypotónia pretrvávajúť. Liečba je symptomatická, nie je dôkaz, že by liečba kortikosteroidmi bola efektívna (6).

Mozoková ataxia je súčasťou syndrómu **oposkionus/myoklonus** spolu s mimovoľnými, chaotickými pohybmi očí a myoklóniami končatín u dojčiat a batoliat. Zvyčajne je prejavom paraneoplastického syndrómu pri neuroblastóme, u časti detí ide o au-

toimúnný proces inej etiológie. Pri neuroblastóme je indikovaná kauzálna liečba chemoterapiou, pri autoimúnných procesoch môže byť efektívna liečba ACTH alebo prednizónom.

Akútna demyelinizácia mozoka v rámci **sclerosis multiplex** sa môže prejavovať akútnou ataxiou. Zvyčajne sú prítomné aj iné fokálne neurologické príznaky (optická neuritída, oftalmoplégia, paréza), abnormálny MR nález viacpočetných demyelinizujúcich lézií, patologické zrakové evokované potenciály, nález zvýšených hodnôt IgG a oligoklonálna skladba protilátok v likvore.

Mnohé **metabolické poruchy** sa môžu manifestovať mozokovou symptomatológiou (ataxiou) pri poruche diéty alebo pri interkurentnom infekte.

Typická je ataxia pri Chorobe javorového sirupu, pri komplexe deficiencie pyruvátdehydrogenázy, pyruvátkarboxylázy, karnitínacetyltransferázy, deficiencii biotinitidázy a pri hypothyreoidizme. Poruchy metabolizmu môžu tiež priamo narušovať morfogénezu mozoka a byť príčinou vzniku anomálií, inokedy vyvolávajú intermitentnú alebo chronicky progresívnu mozokovú symptomatológiu (6, 8).

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK

Detská fakultná nemocnica s poliklinikou

Limbová 1, 833 40 Bratislava

e-mail: sykorp@nextra.sk

Literatúra

1. Barth PG, Blennow G, Lenard HG et al. The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia type 2): Compiled data from 10 pedigrees. *Neurology* 1995; 45: 311–317.
2. Gilles FH. Pediatric brain tumors: classification. In: Morantz RA, Walsh JW, eds. *Brain tumors. A comprehensive text*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994: 109–134.
3. Joubert M, Eisenring JJ, Anderman F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology* 1969; 19: 813–825.
4. Kaiserová E, Husáková K, Sýkora P. Včasná diagnostika nádorov centrálného nervového systému u detí. *Lek Obzor* 2004; 53: 133–139.
5. Kendall B, Kingsley D, Lambert SR et al. Joubert syndrome: a clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1990; 31: 502–506.
6. Maria BL. *Current management in child neurology*. 2nd ed. Hamilton, BC Decker Inc, 2002: 562 p.
7. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE et al. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 627–632.
8. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child Neurology* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2006. 1186 stran.
9. Sarnat HB, Benjamin DR, Siebert JR, et al. Agensis of the mesencephalon and metencephalon with cerebellar hypoplasia: putative mutation in the EN2 gene. Report of 2 cases in early infancy. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 25: 183–189.
10. Sarnat HB. Regional ependymal upregulation of vimentin in Chiari II malformation, aqueductal stenosis and hydromyelia. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 48–60.
11. Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med. Genet* 1999; 86: 459–469.
12. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition (ed.) *Int Rev Neurobiol* 1997, Volume 41, Academic Press, San Diego.
13. Vandertop WP, Asai A, Hoffman HJ, et al. Surgical decompression for symptomatic Chiari II malformation in neonates with myelomeningocele. *J Neurosurg* 1992; 77: 541–544.