

Historia naturalnego przebiegu hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 2

Przewodnik dla rodziców i zainteresowanych osób



Historia naturalnego przebiegu hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 2

**Przewodnik dla rodziców
i zainteresowanych osób**

PCH2cure



Wydawca:

PCH2cure jest projektem niemieckiego stowarzyszenia PCH-Familie e.V.
www.pch2cure.org

PCH-Familie e.V.
c/o Dr. Axel Lankenau
Gabriele-Münter-Hof 13
71034 Böblingen
Niemcy

Telefon: +49 3641 680697

Adres e-mail: kontakt@pch-familie.de

Nasze stowarzyszenie non-profit reprezentują:
Dr Axel Lankenau, Böblingen (przewodniczący)
Marco Habermeier, Pfaffenhofen (wiceprzewodniczący)
Cornelia Strecker, Jena (skarbnik)

Zarejestrowano w rejestrze stowarzyszeń, w sądzie rejonowym Stuttgart,
VR 724088

Opracowanie graficzne: Günter Krause
Druk: HelloPrint

Wydanie trzecie poprawione 2024

Wymienione tu opcje leczenia i dawki są oparte na danych z badania z 2023 r. dotyczącym naturalnego przebiegu PCH2. Lista nie zawiera żadnych oświadczeń, że jest wyczerpująca i nie stanowi konkretnego zalecenia ani aprobaty wymienionych leków lub opcji leczenia. Jest to zestawienie środków, które zostały wypróbowane w przeszłości, i ma charakter wyłącznie informacyjny. Stowarzyszenie PCH-Familie e.V. oraz projekt PCH2cure nie ponoszą w tym zakresie żadnej odpowiedzialności.

Spis treści

Wstęp	5
1 Wprowadzenie i podstawowe informacje na temat PCH	6
1.1 Informacje historyczne.....	6
1.2 Hipoplazja mostowo-mózdkowa – grupa zaburzeń.....	7
1.3 Hipoplazja mostowo-mózdkowa typu 2.....	10
1.4 Częstość występowania i dziedziczność PCH2	10
1.5 Diagnostyka neuroradiologiczna PCH2.....	11
1.6 Diagnostyka prenatalna PCH2	14
2 Badania z 2014 r. i 2023 r. – Kontekst naukowy	15
3 Ciąża, poród, okres noworodkowy i oczekiwana długość życia	16
3.1 Ciąża, poród i okres noworodkowy	16
3.2 Przeżywalność i przyczyny zgonów	18
4 Objawy PCH2	22
4.1 Zaburzenia motoryczne	22
4.2 Napady dystoniczne	25
4.3 Padaczka.....	28
4.4 Problemy z karmieniem	38
4.5 Refluks żołądkowo-przełykowy i wymioty	41
4.6 Dodatkowe objawy ze strony przewodu pokarmowego	43
4.6.1 Zaparcia	43
4.6.2 Wzdęcie brzucha.....	45
4.6.3 Ból brzucha.....	46
4.7 Podatność na infekcje	47
4.8 Zaburzenia snu	50
4.9 Zaburzenia termoregulacji	54
4.10 Zakłócenia oddychania (bezdech)	57

4.11	Płacz / silny niepokój	59
4.12	Ból.....	67
5	Opieka nad dzieckiem z PCH2 i życie z nim.....	70
5.1	Postrzegane nasilenie objawów i jakość życia.....	70
5.2	Odżywianie	71
5.3	Sondy do karmienia	74
5.4	Hospitalizacja i zabieg chirurgiczny	76
5.4.1	Hospitalizacja	76
5.4.2	Zabiegi chirurgiczne i medyczne	77
5.5	Aspekty społeczno-pediatryczne.....	78
5.5.1	Poziomy opieki w Niemczech	79
5.5.2	Niemiecka karta dla osób z niepełnosprawnością	80
5.5.3	Pomoc w opiece dla rodzin z dzieckiem z PCH2	81
5.5.4	Przedszkole.....	83
5.5.5	Szkola.....	83
5.6	Zapewnienie urządzeń wspomagających	84
5.7	Środki zaradcze	86
6.	Rozwój dzieci z PCH2.....	86
6.1	Rozwój fizyczny dzieci z PCH2	93
6.2	Dojrzewanie i PCH2	99
7	Podsumowanie.....	101
8	Skróty i objaśnienia terminów	102
9	Bibliografia	102

Wstęp

Hipoplazja mostowo-mózdkowa typu 2 (Pontocerebellar hypoplasia type 2, PCH2) to rzadka, stosunkowo mało znana choroba. Podobnie jak w przypadku większości rzadkich chorób, zarówno osobom dotkniętym tym schorzeniem, jak i pracownikom ochrony zdrowia często trudno jest znaleźć odpowiednie informacje i wsparcie.

W Niemczech rodzice dzieci dotkniętych tą chorobą zjednoczyli się, początkowo poprzez forum internetowe oraz podczas odbywających się dwa razy w roku spotkań rodzinnych, a ostatnio poprzez utworzenie w 2018 roku stowarzyszenia pacjentów: PCH-Familie e.V. Organizacja ta łączy rodziny dotknięte tą chorobą i wspiera wymianę informacji między nimi poprzez organizowane spotkania, prowadzi działania w zakresie public relations oraz postawiła sobie za cel zdecydowane przyspieszenie badań nad tą chorobą.

Z inicjatywy zaangażowanych rodziców już w 2014 roku opublikowano wstępny opis oraz badanie naturalnego przebiegu tej choroby. Głównym celem tego badania, przeprowadzonego w ramach pracy doktorskiej, było opisanie naturalnego przebiegu choroby w odniesieniu do wzrostu, rozwoju i opieki, a także codziennego życia z dzieckiem cierpiącym na PCH2. Kolejnym celem tego badania było opracowanie broszury dla rodziców na temat PCH2 (wydanie pierwsze z 2014 r., poprawione w 2019 r., wydanie drugie z 2021 r.).

W 2020 roku zaplanowano drugie badanie naturalnego przebiegu choroby we współpracy z rodzicami dzieci z PCH2, które zostało przeprowadzone w kolejnych latach. Celem badania jest poszerzenie i aktualizacja wiedzy na temat naturalnego przebiegu PCH2 w oparciu o dane pochodzące od większej grupy pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia objawów i stanu odżywienia, a także wzrostu i rozwoju dzieci z PCH2.

W dalszej części dokumentu w większości przypadków używa się terminu „PCH2”, mimo że wyniki badania uzyskano na grupie dzieci z PCH2A, najczęstszym wariantem PCH2. Niemniej jednak wyniki badań klinicznych można odnieść również do PCH2 w ujęciu ogólnym.

Należy pamiętać, że badanie koncentruje się na niemieckim systemie opieki zdrowotnej i opiera się na dwóch badaniach naturalnego przebiegu choroby, przeprowadzonych wśród rodzin mieszkających głównie w Niemczech. Przepisy prawne, nazwy handlowe leków oraz pozostałe kwestie mogą różnić się od sytuacji panującej w innym kraju.

Chcielibyśmy serdecznie podziękować uczestniczącym w badaniu rodzicom za współpracę i wsparcie – mamy nadzieję, że nasze badanie oraz niniejsza broszura będą stanowić pomoc dla krewnych, rodziców i pracowników ochrony zdrowia w postępowaniu z dziećmi i/lub pacjentami dotkniętymi PCH2.

1 Wprowadzenie i podstawowe informacje na temat PCH

1.1 Informacje historyczne

W przeszłości hipoplazję mostowo-mózdkową zaliczano zazwyczaj do zaników oliwkowo-mostowo-mózdkowych. Pierwsze doniesienia o objawach klinicznych, takich jak trudności w połykaniu, spastyczność oraz opóźnienie rozwoju poznawczego i ruchowego, pojawiły się już w 1928 roku [1]. O objawach pozapiramidowych po raz pierwszy wspomniano w 1977 roku [2].

Następnie w 1990 roku przeprowadzono badanie obejmujące pięć rodzin z dziećmi dotkniętymi PCH2 [3]. Wszystkie rodziny pochodziły z małej holenderskiej gminy o nazwie Volendam, położonej na północ od Amsterdamu. Wieki temu gmina Volendam oparła się na reformacji, pozostała wierna Kościołowi rzymskokatolickiemu i w związku z tym żyła w izolacji od sąsiednich społeczności, co skutkowało wyższym odsetkiem małżeństw między bliskimi krewnymi, a tym samym zubożeniem puli genowej. Wyjaśnia to wysoką częstość występowania PCH2, autosomalnej recesywnej choroby dziedzicznej, w tej niewielkiej społeczności. Biorąc pod uwagę fakt, że dokładnie ten sam wariant powodujący chorobę został wykryty w postaci homozygotycznej (tj. dwie identyczne kopie) u niemal wszystkich europejskich pacjentów z PCH2, zakłada się, że wszyscy oni wywodzą się od wspólnego przodka, który prawdopodobnie żył w XVII wieku [3-5].

1.2 Hipoplazja mostowo-mózdkowa – grupa zaburzeń

Termin „hipoplazja mostowo-mózdkowa” odnosi się do heterogenicznej grupy zaburzeń związanych z zaburzeniami rozwoju mózgu oraz ciężką niepełnosprawnością umysłową i fizyczną [5, 6]. Zaburzenia te dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny (patrz rozdział poświęcony dziedziczeniu).

Termin ten stanowi połączenie słów pons („most”), cerebellum („mózdek”) oraz „hipoplazja” (zbyt mała struktura) i w ten sposób opisuje nieprawidłowości strukturalne mózgu widoczne w badaniach MRI.

U osób dotkniętych tym schorzeniem znacznie niedorozwinięte są w szczególności mózdek i most [7, 8]. Most jest ważnym połączeniem między rdzeniem kręgowym a mózgiem, posiadającym istotne połączenia z mózdzkiem. Mózdek odgrywa istotną rolę nie tylko w koordynacji ruchów, ale również dzięki licznym połączeniom z mózgiem. Wczesne zaburzenia rozwoju mózdku powodują zatem również upośledzenie rozwoju mózgu (mikrocefalię). Prawdopodobne jest jednak, że dodatkowe czynniki, zależne od danej wady genetycznej, również przyczyniają się do zmian w mózgu [9].

Oprócz wyżej wymienionych podobieństw, różne typy hipoplazji mostowo-mózdkowej różnią się genami odpowiedzialnymi za tę chorobę oraz objawami klinicznymi. Początkowo zaburzenia te definiowano przede wszystkim na podstawie badań obrazowych, tj. obecności hipoplazji mostowo-mózdkowej, i klasyfikowano je do różnych typów w oparciu o stopień nasilenia, objawy kliniczne oraz, w stosownych przypadkach, parametry laboratoryjne. Dopiero po odkryciu leżących u podstaw defektów genetycznych stała się możliwa bardziej szczegółowa klasyfikacja. Wiele podtypów opisano jednak dotychczas jedynie u nielicznych osób dotkniętych chorobą, ponieważ zaburzenie to pozostaje ogólnie bardzo rzadkie. Obecnie opisano ponad 17 typów PCH, z których niektóre są dalej podzielone na podtypy [6, 10, 11]. Niemniej jednak w obrębie poszczególnych podtypów oraz pomiędzy nimi występuje szeroki zakres objawów klinicznych i wyników badań obrazowych. Ponadto istnieją pacjenci, którzy spełniają wszystkie kryteria PCH, ale nie posiadają żadnego ze znanych wariantów genetycznych. Obraz kliniczny grupy zaburzeń PCH jest zatem bardzo szeroki i niejednorodny.

Poniżej szczegółowo omówiono najlepiej opisane i częściej występujące podtypy, skupiając się na objawach klinicznych. Szczegółowe informacje na temat konkretnych genów odpowiedzialnych za te zaburzenia można znaleźć w literaturze, w szczególności w artykule „What’s new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes” („Co nowego w hipoplazji mostowo-mózdkowej? Najnowsze informacje na temat genów i podtypów”) [6].

Dodatkowe materiały dla specjalistów i osób zainteresowanych obejmują przegląd „Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach” („Hipoplazja mostowo-mózdkowa: podejście oparte na rozpoznawaniu wzorców”) [10], który przedstawia różne obrazy kliniczne związane ze zmniejszoną objętością mostu i mózdku, a także internetową bazę danych OMIM [Online Mendelian Inheritance in Man] [11].

- PCH1: Oprócz opisanych powyżej zmian neuropatologicznych typ ten powoduje również zaburzenia komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego. W związku z tym pacjenci wykazują poważne osłabienie mięśni i mają trudności z oddychaniem. Ponieważ dzieci nie są w stanie prawidłowo połykać, przed porodem często występuje wielowodzie (nadmierna ilość płynu owodniowego).
- PCH2: PCH2 jest prawdopodobnie najczęstszym podtypem i dzieli się dalej na typy PCH2 A–F. Oprócz poważnej niepełnosprawności umysłowej i fizycznej charakteryzuje się zaburzeniami motorycznymi o charakterze dyskinetycznym.
- PCH3: PCH3 charakteryzuje się hipotonią (niewystarczającym napięciem mięśniowym) przy jednoczesnym nasileniu odruchów, a także wadami rozwojowymi twarzy. W miarę postępu choroby dochodzi do atrofii nerwu wzrokowego (obumarcia włókien nerwowych woku), co prowadzi do poważnego upośledzenia wzroku. Dzieci dotknięte chorobą mają również niski wzrost. Zaburzenia motoryczne typowe dla PCH2 nie występują w przypadku PCH3.
- PCH4 i 5: Dzieci dotknięte chorobą wykazują wiele podobieństw do pacjentów z PCH2, ale przebieg choroby jest u nich cięższy, co – z nielicznymi wyjątkami – prowadzi do zgonu w okresie noworodkowym. Przed porodem zazwyczaj można stwierdzić nadmiar płynu owodniowego oraz przykurcze u nienarodzonego dziecka. Różnice obserwowane wcześniej między tymi dwoma typami nie mogły zostać potwierdzone

- w ostatnich badaniach, co sprawia, że rozróżnienie między PCH4 a 5 stało się nieaktualne.
- PCH6: Dzieci z PCH6 wykazują po urodzeniu uogólnioną hipotonię (niskie napięcie mięśniowe). W przebiegu choroby występują spastyczne zaburzenia motoryczne, bezdech i napady padaczkowe, a także poważne opóźnienie rozwoju. Występują również specyficzne zmiany parametrów krwi (wzrost stężenia mleczanu w osoczu).
 - PCH 7: Kilka opisów przypadków wskazuje, że ten typ może być również związany z hipoplazją (zbyt małymi rozmiarami) męskich narządów płciowych, hipotonią mięśniową i bezdechem.
 - PCH 8: W przeciwieństwie do pozostałych typów, PCH8 wydaje się być stabilnym stanem neurologicznym. Dotychczas nie stwierdzono oznak progresji choroby.
 - PCH9: Ten typ charakteryzuje się postępującą mikrocefalią, znacznym opóźnieniem rozwoju, zaburzeniami widzenia korowego, trudnościami w połykaniu oraz spastycznością. Odnotowano pojedyncze przypadki nieprawidłowości fizycznych, głównie dotyczących twarzy i zębów.
 - PCH10: U dotkniętych tą chorobą dzieci występują poważne opóźnienia rozwoju, napady, postępująca spastyczność, wady twarzy oraz mikrocefalia.
 - PCH11: Jest to kolejny rodzaj PCH o przebiegu niepostępującym. U dotkniętych tą chorobą dzieci występują poważne opóźnienia rozwojowe, mikrocefalia oraz hipotonia mięśniowa.

Niektórzy pacjenci byli w stanie chodzić samodzielnie, a drgawki występowały tylko u niewielkiej liczby osób dotkniętych chorobą.

1.3 Hipoplazja mostowo-mózdkowa typu 2

PCH2 jest najczęstszym typem hipoplazji mostowo-mózdkowej [6,10]. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń ruchowych o charakterze dyskinetycznym, tj. mimowolnych, zazwyczaj szybkich ruchów kończyn (choreoatezyjnych) lub nieprawidłowych pozycji ciała oraz zniekształconych ruchów dowolnych przy zwiększonym napięciu mięśniowym (dystonia). W przebiegu choroby obserwuje się zwykle spastyczne zaburzenia ruchowe. Do innych typowych objawów PCH2, występujących w większości podtypów, należą: mały obwód głowy, poważne ogólne zaburzenia rozwoju oraz rozwój padaczki [5, 6, 12]. PCH2 dzieli się dalej na podtypy PCH2A–F. Przyczyna genetyczna PCH2A, B, C i F leży w różnych regionach kompleksu TSEN (endonukleaza splicingu tRNA), natomiast pozostałe podtypy wiążą się z innymi genami. PCH2A jest najczęstszym podtypem PCH2 [6, 10].

1.4 Częstość występowania i dziedziczność PCH2

PCH2A jest bardzo rzadką chorobą. Szacowana częstość występowania (liczba nowych przypadków rocznie) wynosi mniej niż 1 na 200 000, co oznacza, że w Niemczech na ponad 200 000 noworodków przypada jedno dziecko z PCH2.

W 2008 roku odkryto patogenną (powodującą chorobę) zmianę genetyczną odpowiedzialną za PCH2A [4]. Jest to mutacja w genie TSEN54 na chromosomie 17q25. Prawie wszyscy pacjenci z PCH2A w Europie mają identyczny wariant patogenny c.919 G>T, p.Ala307S.

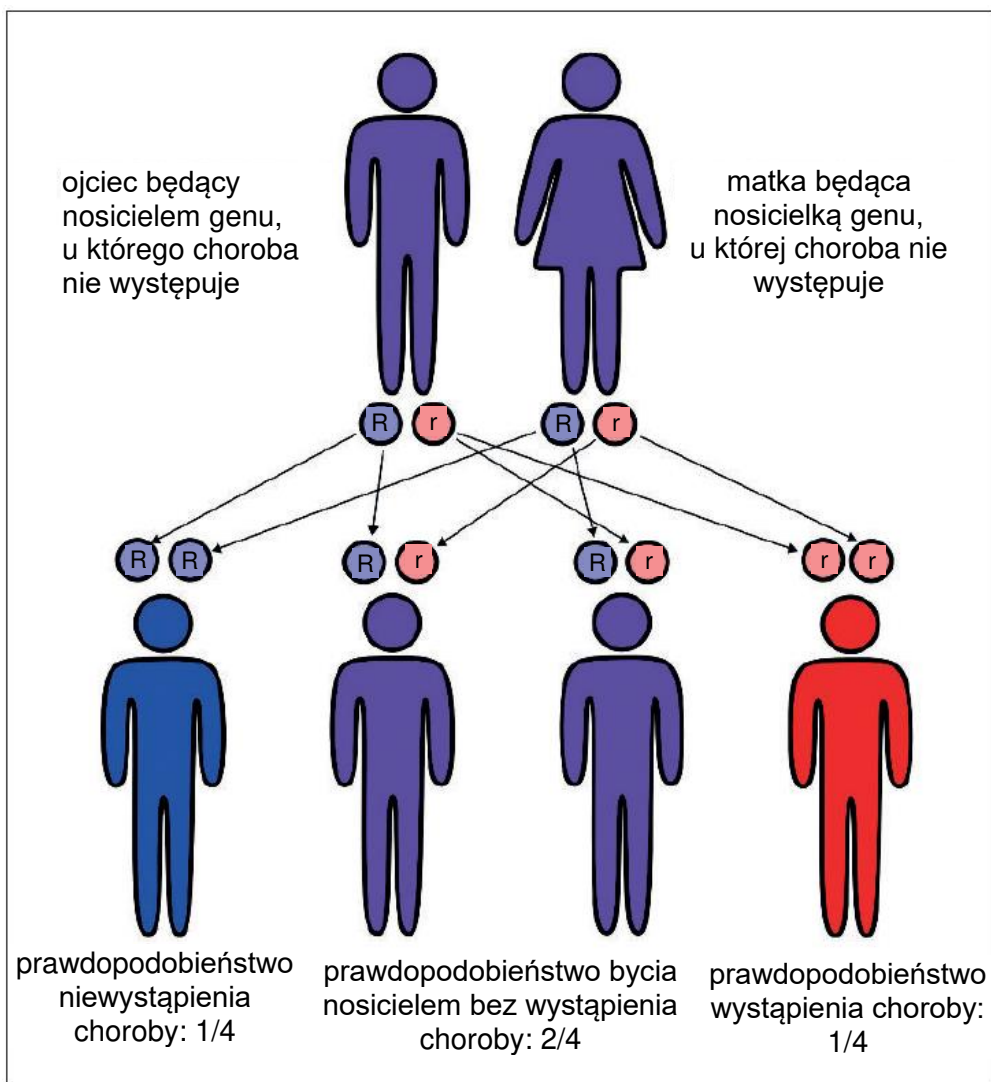
W komórkach ludzkich informacje genetyczne (DNA) są przechowywane w uporządkowanej formie w tak zwanych chromosomach. W każdej komórce ludzkiej znajdują się dwie kopie każdego chromosomu (z wyjątkiem chromosomu X u mężczyzn). Chromosomy te przechowują nasz materiał genetyczny. Określone fragmenty, które mogą być przekształcane w konkretne białka, nazywane są genami. Rodzice przekazują swoim biologicznym dzieciom jedną kopię (allel) danego genu. PCH2 charakteryzuje się autosomalnym recesywnym sposobem dziedziczenia, co oznacza, że choroba rozwija się tylko wtedy, gdy mutacja występuje zarówno w kopii genu po stronie matki, jak i po stronie ojca. Rodzice będący nosicielami mutacji w genie PCH2 przekazują zatem swojemu dziecku po jednej zmodyfikowanej genetycznie kopii tego genu. W rezultacie dziecko jest nosicielem dwóch zmutowanych kopii genu (stan ten określa się mianem homozygotyczności), co prowadzi do rozwoju

PCH2. Jeśli tylko jedno z rodziców przekaze dziecku zmieniony gen, a drugie przekaze allel zdrowy (stan ten nazywa się heterozygotycznością), u dziecka nie rozwinie się PCH2. W ten sposób dziecko staje się nosicielem i może przekazać tę mutację swoim własnym dzieciom. Jeśli oboje rodzice przekażą dziecku zdrowy allel (tj. niezmienioną kopię genu), dziecko będzie zdrowe i nie będzie nosicielem.(Rys. 1)

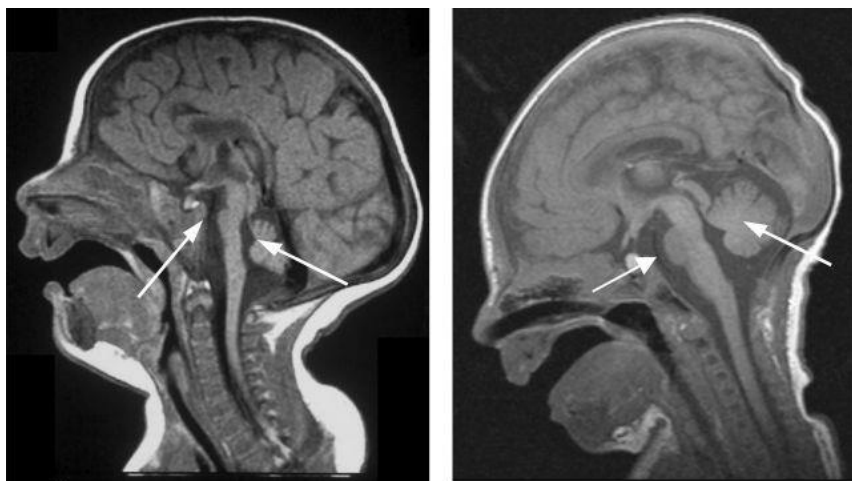
Z czysto matematycznego punktu widzenia rodzice, którzy są nosicielami zmienionej kopii genu, narażeni są zatem w każdej ciąży na 25% ryzyko urodzenia dziecka z PCH2. Istnieje 50-procentowe prawdopodobieństwo, że każde dziecko będzie nosicielem, ale nie rozwinie się u niego PCH2, oraz 25% prawdopodobieństwo, że dziecko nie odziedziczy żadnej mutacji.

1.5 Diagnostyka neuroradiologiczna PCH2

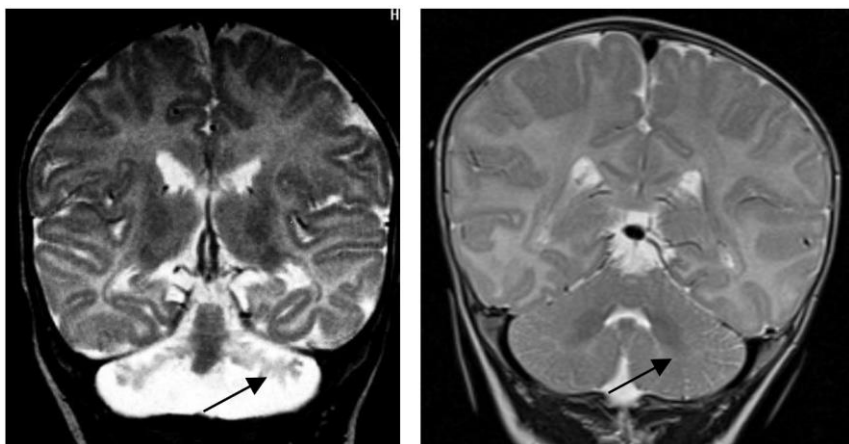
Zanim poznano genetyczne uwarunkowania tej choroby, rozpoznanie opierano na typowych objawach klinicznych oraz wynikach rezonansu magnetycznego mózgu (patrz rys. 2 i 3).Badania MRI wykazują ścięczenie mostu oraz znaczne zmniejszenie objętości mózdzku. Stąd nazwa „hipoplazja mostowo-mózdkowa”. Kształt nieprawidłowego mózdzku przypomina skrzydła nietoperza lub ważki, dlatego też określa się go mianem „nietoperzych skrzydeł” lub „przypominającego ważkę” [5, 8, 9].



Rys. 1: Schemat dziedziczenia autosomalnego recesywnego.



Rys. 2: Obraz rezonansu magnetycznego dziecka z PCH2 (po lewej) w porównaniu z obrazem dziecka o prawidłowym rozwoju (po prawej); strzałki wskazują niedorozwój mostu i robaka mózdzku (krótkie strzałki) (Sanchez i in.)



Rys. 3: Obraz rezonansu magnetycznego dziecka z PCH2 (po lewej) w porównaniu z dzieckiem o prawidłowym rozwoju (po prawej); strzałki wskazują półkule mózdzku, które w przypadku PCH2 są wyraźnie niedorozwinięte (przypominają wałkę) (Sanchez i in.)

1.6 Diagnostyka prenatalna PCH2

W trakcie ciąży istnieje możliwość wykonania u nienarodzonego dziecka badania genetycznego pod kątem mutacji odpowiedzialnej za PCH2A (homozygotyczny wariant patogeny występujący w genie TSEN54). Badania genetyczne w kierunku PCH2A przeprowadza się wyłącznie w przypadku, gdy w rodzinie występuje chore rodzeństwo lub gdy w badaniu USG prenatalnym stwierdzono nieprawidłowości wskazujące na PCH2A. W przypadku PCH2A wyniki badań ultrasonograficznych wykonywanych w okresie prenatalnym są jednak zazwyczaj nieistotne klinicznie na tym etapie [8, 13]. Badania genetyczne są technicznie możliwe od dwunastego tygodnia ciąży. Rodzice dzieci z PCH2, którzy planują kolejne dziecko, powinni skorzystać z poradnictwa położniczego oraz zaplanować badania prenatalne we współpracy z odpowiednią poradnią położniczą, najlepiej jeszcze przed kolejną ciążą.

Jeśli wiadomo już, że oboje rodzice są nosicielami genu PCH2, możliwe jest również przeprowadzenie badań przesiewowych zarodków po zapłodnieniu in vitro (IVF) przed ich wszczepieniem do macicy matki. Procedura ta jest znana jako diagnostyka genetyczna przed implantacją.

W Niemczech procedura taka musi zostać zatwierdzona przez komisję bioetyczną danego kraju związkowego. W przypadku tak poważnej choroby jak PCH2A uzyskanie zgody jest prawdopodobne, jednak proces pozyskania niezbędnych opinii medycznych oraz uzyskania zgody komisji bioetycznej potrwa kilka miesięcy. Firmy ubezpieczeniowe pokrywają koszty diagnostyki genetycznej przed implantacją i zabiegu sztucznego zapłodnienia jedynie częściowo i wyłącznie po złożeniu wniosku. (W innych krajach przepisy prawne i warunki ubezpieczeń mogą się różnić).

Przed kolejną ciążą należy zawsze zapewnić kompleksowe doradztwo genetyczne i położnicze, aby już na wczesnym etapie przekazać rodzinom wiedzę i informacje na temat wszystkich dostępnych możliwości.

2 Badania z 2014 r. i 2023 r. – Kontekst naukowy

Pierwsze badanie ankietowe pt. „Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2” („Naturalny przebieg hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 2”) (Sanchez-Albisua i in. 2014, Ekert i in. 2016, 9,12), przeprowadzone w 2012 r. i opublikowane w 2014 r., jest wynikiem inicjatywy rodziców podjętej w porozumieniu z ekspertami medycznymi pod kierownictwem dr Ingeborg Krägeloh-Mann (Szpital Uniwersytecki w Tybindze). Celem było zebranie ujednoliconych danych dotyczących tej choroby, a w szczególności jej przebiegu. Przeprowadzono wywiady telefoniczne z rodzinami łącznie 33 dzieci. Uwzględniono również dane pochodzące z dokumentacji medycznej.

W 2020 roku zespół złożony z rodziców i naukowców zaktualizował dotychczasowy kwestionariusz dla rodziców, który stanowił podstawę badania „Naturalny przebieg hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 2” przeprowadzonego w latach 2012–2014. Następnie zaktualizowaną wersję przeanalizowano i udoskonalono we współpracy z pięciorgiem rodziców dzieci dotkniętych tym problemem w ramach badania wstępnego, co pozwoliło na sfinalizowanie ostatecznej wersji kwestionariusza dla rodziców na potrzeby ankiety przeprowadzonej na początku 2021 roku w formie cyfrowej. Drugie „Badanie naturalnego przebiegu choroby” zostało przeprowadzone pod kierownictwem Wibke Janzarik (Szpital Uniwersytecki we Fryburgu)

Jednym z kryteriów włączenia zarówno do pierwszego, jak i do drugiego badania było genetyczne potwierdzenie PCH2A (patrz pkt 1.4. Dziedziczenie), aby zbadać grupę, która była jak najbardziej jednorodna pod względem genetycznym. Z klinicznego punktu widzenia wyniki te można odnieść ogólnie do PCH2.

Uczestnicy badania zostali zrekrutowani głównie za pośrednictwem niemieckojęzycznej inicjatywy rodziców (PCH-Familie e.V.). Niektóre rodziny dołączyły do badania również poprzez kontakty w ramach sieci oraz pediatrów/kliniki pediatryczne. Rodzice, którzy byli zainteresowani udziałem w badaniu, zostali poproszeni o skontaktowanie się z badaczami, a po konsultacji lekarskiej otrzymali łącznie do elektronicznej wersji kwestionariusza. Ponadto upoważnili oni naukowców do uzyskania dokumentacji medycznej i wyników badań MRI swoich dzieci lub przekazali je badaczom

bezpośrednio. Po wypełnieniu kwestionariusza cyfrowego wyniki zostały pokrótce zweryfikowane w oparciu o dostępne informacje medyczne, a wszelkie pozostałe wątpliwości wyjaśniono podczas końcowej rozmowy między rodzicami a badaczami. Ogółem zebrano dane od 53 dzieci dotkniętych tą chorobą (z których część była już dorosła). Spośród tych 53 dzieci 21 brało już udział w badaniu przeprowadzonym w Tybindze w 2012 roku i ponownie wzięło udział w tym badaniu. Nie udało się ponownie zebrać danych od dwunastu dzieci z badania przeprowadzonego w Tybindze w 2012 roku, jednak dane te zostały udostępnione badaczom w formie spseudonimizowanej, dzięki czemu w tym badaniu uwzględniono łącznie 65 dzieci. Dane nie zawsze dotyczą wszystkich 65 dzieci. Ponieważ kwestionariusze nie były całkowicie identyczne, odpowiedzi na niektóre pytania są dostępne jedynie w odniesieniu do 53 dzieci. Na niektóre pytania rodzice nie potrafili udzielić odpowiedzi, dlatego liczba odpowiedzi wynosi czasami mniej niż 53. Nie należy się dziwić, w przypadku zauważenia, na przykład, że napady padaczkowe wystąpiły u 43 z 62 dzieci. W tym przypadku dostępne były dane dotyczące jedynie 62 rodzin.

3 Ciąża, poród, okres noworodkowy i oczekiwana długość życia

3.1 Ciąża, poród i okres noworodkowy

W większości przypadków u płodu nie stwierdza się PCH2 w trakcie ciąży (patrz 1.6. Diagnostyka prenatalna). W trakcie ciąży u dziecka z PCH2 zazwyczaj nie występują żadne wyraźne nieprawidłowości charakterystyczne dla tej choroby. W około połowie wszystkich ciąż występują nieprawidłowości, takie jak wielowodzie (nadmierna ilość płynu owodniowego), nieregularne ruchy (np. drżenie) dziecka w łonie matki lub zmniejszony obwód głowy, które w literaturze są związane z PCH. Niemniej jednak prawie połowa wszystkich ciąż płodów z PCH2 przebiega bez znaczących powikłań. Badania ultrasonograficzne mózgu, które zazwyczaj przeprowadza się w drugiej połowie ciąży, ujawniają nieprawidłowości, takie jak mikrocefalia (zmniejszony obwód głowy), jedynie w rzadkich przypadkach [8, 13]. Zgodnie z najnowszą literaturą prenatalne badania MRI (od 29. lub 30. tygodnia ciąży) z większym prawdopodobieństwem ujawniają zmiany patologiczne w mózdzku i moście [14].

U dzieci z PCH2 nie obserwuje się żadnych nietypowych wzorców pod względem wcześniactwa ani odsetka cesarskich cięć. Większość dzieci rodzi się w terminie, a odsetek cesarskich cięć nie przekracza średniej dla wszystkich porodów.

W chwili urodzenia dzieci z PCH2 mają prawidłową masę ciała i długość ciała. Obwód głowy mieści się przeważnie w normie lub w momencie urodzenia występuje już mikrocefalia (zmniejszony obwód głowy). Chociaż parametry wskazujące na dobry stan noworodka, tj. wynik w skali Apgar oraz pomiar pH krwi tętniczej pępowinowej, są również prawidłowe u dzieci z PCH2, wiele z nich musi zostać przeniesionych do kliniki pediatrycznej w celu dalszego leczenia w ciągu pierwszych kilku dni życia. Głównymi przyczynami tego są problemy z oddychaniem, trudności z karmieniem lub ogólne zaburzenia adaptacyjne. W ciągu pierwszego miesiąca życia (okres noworodkowy) prawie wszystkie dotknięte chorobą dzieci wykazują typowe objawy PCH2, takie jak trudności z karmieniem, zwiększony niepokój lub zauważalne napięcie mięśniowe, senność bądź problemy z oddychaniem.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Ciąże i porody: Ciąże trwały średnio 39,6 tygodnia. Nie odnotowano porodów mnogich. Łącznie troje dzieci urodziło się przedwcześnie, co odpowiada wskaźnikowi przedwczesnych porodów wynoszącemu 4,6 %. Czworo dzieci urodziło się poprzez cesarskie cięcie. Średnia masa urodzeniowa dzieci urodzonych o czasie wynosiła 3457,5 g, średnia urodzeniowa długość ciała wynosiła 51,7 cm, a średni obwód głowy wynosił 33,9 cm. Wyniki w skali Apgar odnotowane po pięciu i dziesięciu minutach wynosiły w większości przypadków od dziesięciu do dziesięciu punktów. Średnia wartość pH krwi tętniczej pępowinowej wynosiła 7,28.

Okres noworodkowy: Spośród 53 dzieci 39 wymagało hospitalizacji w klinice pediatrycznej w ciągu pierwszego miesiąca życia. Spośród nich 36 zostało przeniesionych do kliniki pediatrycznej w ciągu 72 godzin po urodzeniu. W 22 przypadkach konieczne było zastosowanie sondy nosowo-żołądkowej (w 13 przypadkach karmienie przez sondę było nadal konieczne po wypisaniu ze szpitala), a 15 dzieci zostało wypisanych do domu z przenośnym monitorem parametrów

życiowych. 14 dzieci potrzebowało tlenu (w dwóch przypadkach nawet po wypisaniu ze szpitala), a czworo dzieci wymagało wentylacji mechanicznej. W jedenastu przypadkach zastosowano leczenie antybiotykami.

Najczęstsze problemy występujące w okresie noworodkowym to, w porządku malejącym: Trudności z karmieniem, niepokój/drażliwość, hipertonia mięśniowa (nadmierne napięcie mięśniowe), senność, nieprawidłowe wzorce ruchowe, nadmierny płacz, hipotonia mięśniowa (niewystarczające napięcie mięśniowe), bezdechy (zatrzymania oddechu), nadmierna utrata masy ciała oraz, w pięciu przypadkach, napady padaczkowe.

3.2 Przeżywalność i przyczyny zgonów

Po rozpoznaniu u dziecka PCH2 rodzice nadal są informowani, że ich dziecko przeżyje zaledwie kilka lat. Jednak Steinlin i wsp. stwierdzili w 2006 r. [8], że możliwe jest przeżycie do drugiej dekady życia, a Namavar i wsp. opisali w 2011 r. [5] przypadek 31-letniego pacjenta.

Chociaż prawdą jest, że niektóre dzieci z PCH2 nie przeżywają dłużej niż kilka lat, coraz więcej dzieci osiąga co najmniej drugą dekadę życia, a nawet dorosłość. Zjawisko to zaobserwowano również w pierwszym badaniu; chociaż dziewięcioro z 33 dzieci już zmarło (średnio w wieku 6,5 roku), najstarsze z 24 żyjących dzieci miało 19,5 roku [12]. Prawdopodobnie przyczyną tego stanu rzeczy jest ciągła poprawa opieki nad dziećmi z ciężkimi, wielorakimi niepełnosprawnościami, a także lepsza wiedza i wcześniejsze rozpoznawanie PCH2, o którym wiadomo dopiero od około 25 lat, podczas gdy mutacja genetyczna jest znana dopiero od 15 lat. Częstymi przyczynami zgonów są powikłania ze strony układu oddechowego, takie jak zapalenie płuc lub aspiracja (wdychanie cząstek pokarmu). Możliwymi przyczynami zgonów są również zaburzenia termoregulacji oraz zespół nagłej śmierci niemowląt.

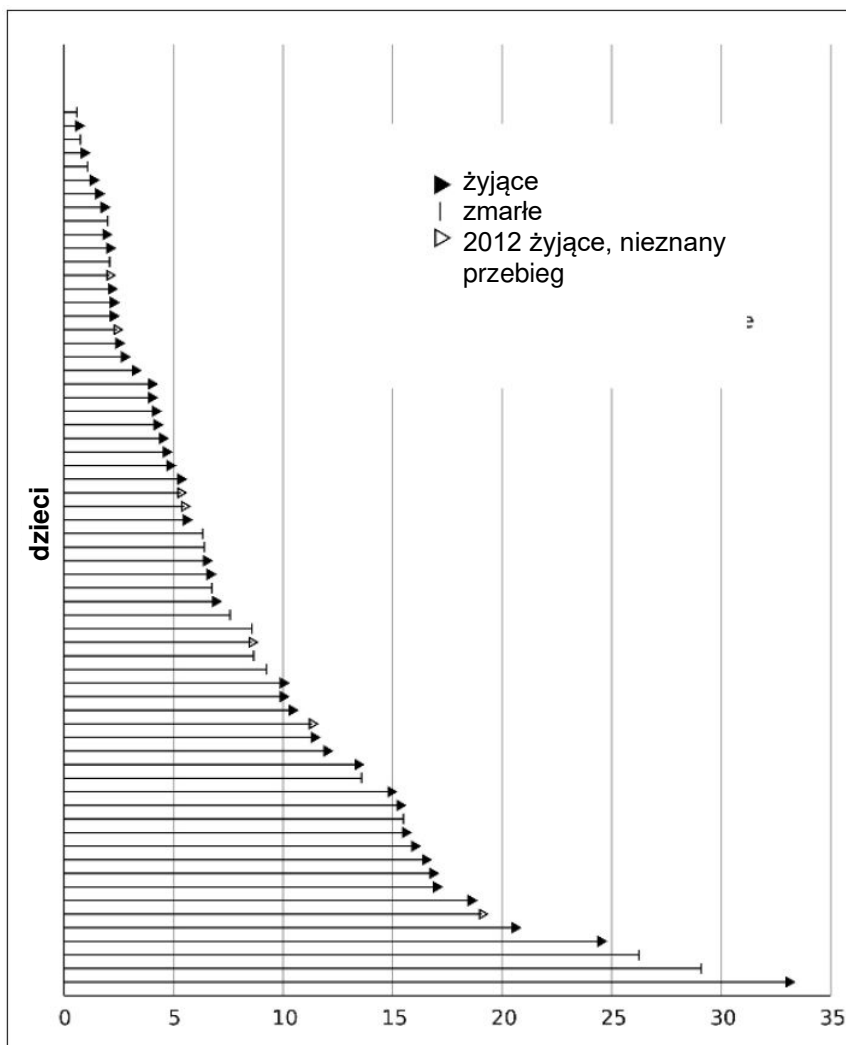
Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Rys. 4 przedstawia przeżywalność poszczególnych pacjentów. Każda linia reprezentuje jedno dziecko. Wykres dla wszystkich dzieci rozpoczyna się w momencie urodzenia, a kończy w momencie zebrania danych lub w chwili zgonu. Badaczom prowadzącym badanie z 2023 r. nie udało się skontaktować z niektórymi dziećmi, których dane zebrano w ramach badania z 2014 r., więc ich losy po 2012 r. są nieznane i w związku z tym zaznaczono je pustą strzałką. Dzieci w tym

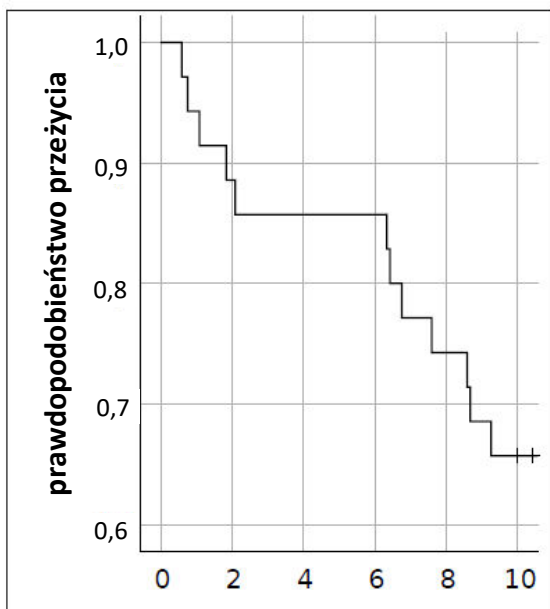
samym wieku mogą być również przedstawione na wykresie jako osoby w różnym wieku, ponieważ gromadzenie pierwszych danych w ramach nowszego badania rozpoczęło się w grudniu 2020 r., natomiast ostatnie dane zebrano jesienią 2022 r.

Dziecko z PCH2 ma 88–92% prawdopodobieństwa dożycia piątych urodzin oraz 66–72% prawdopodobieństwa dożycia dziesiątych urodzin (rys. 5, rys. 6). Różnice w prawdopodobieństwach wynikają z odmiennej metody statystycznej oceny danych. W każdym przypadku uzyskuje się niższą wartość, jeśli uwzględnia się wyłącznie te dzieci, które osiągnęły co najmniej dziesiąty (lub piąty) rok życia lub zmarły przed osiągnięciem tego wieku. Wyższą wartość uzyskuje się, uwzględniając wszystkie 65 dzieci. Rzeczywiste prawdopodobieństwo przeżycia plasuje się gdzieś pomiędzy. Rysunki 5 i 6 przedstawiają przeżywalność po dziesięciu latach. Ze względu na niewielką liczbę dzieci w wieku powyżej dziesięciu lat w momencie przeprowadzania badania nie jest praktyczne graficzne przedstawienie przeżywalności powyżej tego wieku.

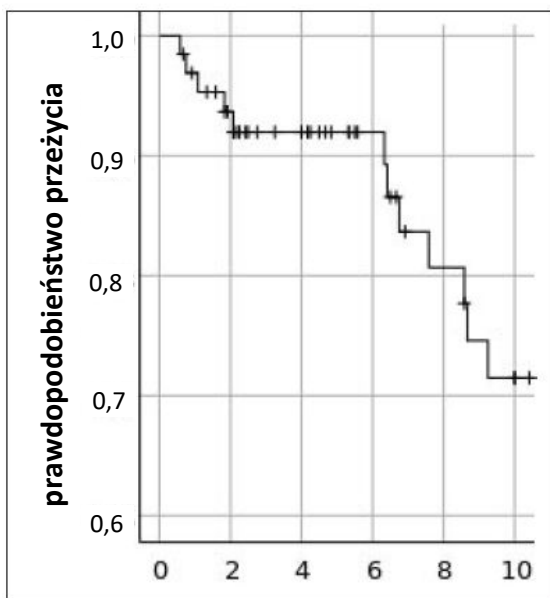
Przyczyny zgonów: do końca badania zmarło już 16 z 65 dzieci. Głównymi przyczynami zgonów były: w czterech przypadkach aspiracja (dostanie się pokarmu do dróg oddechowych i ich niedrożność; u dwóch pacjentów doszło do tego niezauważalnie w nocy) oraz, w czterech przypadkach, stopniowe pogorszenie stanu zdrowia trwające kilka tygodni. Jako prawdopodobne ostateczne przyczyny zgonów dzieci dotkniętych procesem pogorszenia stanu zdrowia wskazano hipotermię w jednym przypadku oraz niewydolność serca w innym. Kolejnymi najczęstszymi przyczynami zgonów były zapalenie płuc i niewydolność oddechowa. W jednym przypadku jako przyczynę zgonu podano niewydolność narządową. W trzech przypadkach przyczyna zgonu była niejasna, w tym w jednym przypadku podejrzewano niewydolność serca.



Rys. 4: Graficzne przedstawienie długości życia dzieci.



Rys. 5: Przeżywalność po dziesięciu latach, z uwzględnieniem dzieci, które osiągnęły wiek dziesięciu lat lub zmarły przed osiągnięciem tego wieku.



Rys. 6: Przeżywalność po dziesięciu latach, z uwzględnieniem wszystkich dzieci.

4 Objawy PCH2

W tym rozdziale zawarto informacje na temat objawów, o których wspomniano i które przytoczono we wstępie, a także informacje dotyczące ich leczenia w formie wykresów i tabel. Wskazania opierają się na oświadczeniach rodziców, a nie na ogólnych wskazaniach dotyczących leków. Wykresy słupkowe zawierają wyłącznie leki, które podano co najmniej trojgu dzieciom w celu leczenia danego objawu. Tabele zawierają wyłącznie informacje o lekach, które podano co najmniej pięciorgu dzieciom lub które są istotne w kontekście PCH2, na przykład dlatego, że zostały już omówione w badaniach. Jeśli w badaniu stwierdzono przekroczenie zalecanej maksymalnej dawki leku, jest to oznaczone gwiazdką. Należy jednak zawsze skonsultować się z lekarzem prowadzącym, aby dowiedzieć się, jakie leki są stosowane u dziecka i w jakich dawkach.

4.1 Zaburzenia motoryczne

Zaburzenia motoryczne w postaci częstych, mimowolnych ruchów oraz znacznego upośledzenia zdolności motorycznych są jednym z głównych objawów PCH2. Zaburzenia te mogą polegać głównie na szybkich, zamaszystych, skręcających ruchach (choreoatetozą) lub ruchach powolnych, przy czym te ostatnie charakteryzują się nieprawidłowymi postawami i zaburzeniami zdolności motorycznych przy zwiększonym napięciu mięśniowym (dystonia). Te wzorce ruchowe często występują jednocześnie i są zbiorczo określane jako dyskinetyczne. Zaburzenia motoryczne są szczególnie widoczne w kończynach (rękach i nogach), ale dotyczą również mięśni twarzy i oczu. Może to na przykład bardzo utrudniać celowe chwytanie przedmiotów, ruchy gałek ocznych, a także połykanie. Dzieci dotknięte tą chorobą wykonują te ruchy zawsze, gdy nie śpią. Objawy ustępują jedynie podczas snu. W trakcie przebiegu choroby często rozwija się spastyczne zaburzenie motoryczne, które może prowadzić do przykurczów mięśniowych, a w dłuższej perspektywie do deformacji stawów.

Leczenie

Nie ma znanego leczenia przyczynowego zaburzeń motorycznych związanych z PCH2. Skutkom opisanego powyżej spastycznego zaburzenia motorycznego można zapobiegać za pomocą fizjoterapii, a w niektórych przypadkach za pomocą aparatów ortopedycznych.

Wskazówki do wypróbowania

- Zmiana znanych wzorców ruchowych (np. znaczne nasilenie/rozluźnienie) może wskazywać na dyskomfort lub być wyrazem emocji (radość, złość) lub relaksacji. Dokładna obserwacja i znajomość wzorców ruchowych dziecka mogą zatem przyczynić się do lepszego zrozumienia jego potrzeb.
- Fizjoterapia/ćwiczenia rozciągające w celu zapobiegania przykurczom mięśniowym i utrzymania ruchomości mięśni
- Należy zadbać o bezpieczeństwo dziecka w jego najbliższym otoczeniu, tak aby nie mogło się zranić w wyniku wykonywania ruchów zamachowych

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Zaburzenia motoryczne podzielono na ruchy zamachowe (odpowiadające hiperkinetycznemu choreoatezowemu zaburzeniu ruchowemu), niepokój, ataki dystoniczne całego ciała oraz epizodyczne, zlokalizowane (ogniskowe lub segmentowe) nieprawidłowe postawy (dystonia).

Ponadto u znacznej liczby dzieci zaobserwowano zmianę **napięcia mięśniowego**. Na przykład u 23 z 52 dzieci zaobserwowano zmniejszone napięcie mięśniowe, a u 33 z 52 – niestabilność tułowia. u 45 z 52 dzieci wystąpiło zwiększone napięcie mięśniowe, sięgające nawet spastyczności, przy czym u większości objawy te pojawiały się tylko na czuwaniu lub sporadycznie; tylko u nielicznych dzieci utrzymywały się one w sposób stały.

Ruchy zamachowe występowały u prawie wszystkich dzieci (62 z 65). Spośród trzech dzieci, u których ruchy te nie występowały, wszystkie miały spastyczność. Średnio ruchy zamachowe pojawiały się po raz pierwszy w wieku około dwóch miesięcy, przy czym najwcześniejszy moment wystąpienia to 0 miesięcy, a najpóźniejszy – 18 miesięcy. Odnotowano tylko jeden przypadek, w którym ruchy zamachowe ustały w wieku około dwóch lat z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia po udanej reanimacji dziecka. Większość dzieci wykazywała te ruchy codziennie. Ogólnie rzecz biorąc, wraz z wiekiem nie odnotowano zmian w zakresie ruchów zamachowych. Połowa rodzin próbowała leczyć ruchy zamachowe za pomocą leków, przy czym około jedna trzecia stwierdziła, że objawy uległy częściowej poprawie lub można je było skutecznie leczyć. Rodzice, którzy zaobserwowali poprawę w zakresie ruchów zamachowych u swoich dzieci, częściej podawali fenobarbital (Luminal®) i lewomepromazynę (Neurocil®) w przypadku zaburzeń motorycznych niż ci, którzy nie zaobserwowali żadnej poprawy objawów po zastosowaniu leków.

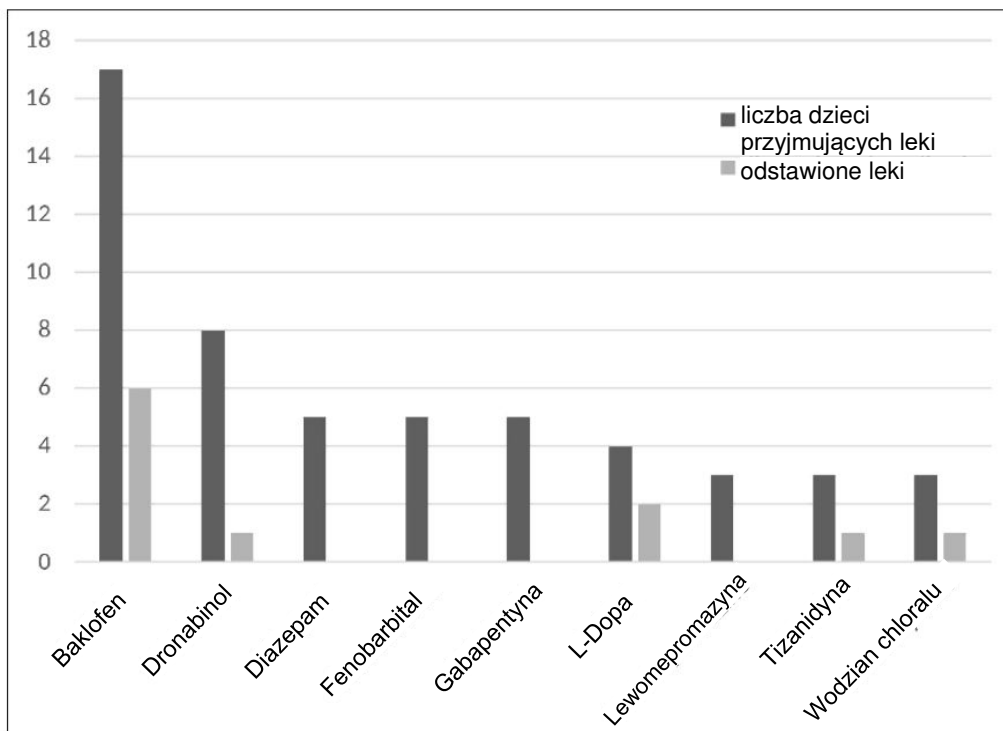
Dystonię zdefiniowano jako utrzymujące się nieprawidłowe ułożenie części ciała, które nie obejmowało całego ciała (ułożenie w kształcie litery C), trwające od kilku sekund do kilku godzin (w odróżnieniu od uogólnionych ataków dystonicznych w kształcie litery C, które wymieniono osobno poniżej). Zaburzenia ruchowe o charakterze dystonicznym wystąpiły u 24 z 53 dzieci, średnio od szóstego miesiąca życia (najwcześniej bezpośrednio po urodzeniu, najpóźniej w wieku

prawie pięciu lat). Zaburzenie ruchowe o charakterze dystonicznym ustąpiło z czasem tylko u jednego z dotkniętych nim dzieci. U większości dzieci epizody dystoniczne występowały co tydzień lub codziennie, głównie w stanie czuwania. Według rodziców przyczyną był często ból, a następnie refluks, zaparcia oraz emocje. Jednak w wielu przypadkach przyczyna pozostawała niejasna. W większości przypadków leki miały niewielki lub ograniczony wpływ na dystonie. W jednym przypadku skutecznie zastosowano Microklist®, diazepam, a w innym midazolam jako terapię farmakologiczną. Ponadto dwie rodziny zgłosiły, że ich dziecko regularnie przyjmowało postawę opistotoniczną (nadmierne wygięcie do tyłu) w wyniku pętli sprzężenia zwrotnego, której nie były w stanie przerwać.

4.2 Napady dystoniczne

Rodzice dotkniętych chorobą dzieci zgłaszali, że ich dzieci przyjmują utrzymującą się pozycję w kształcie litery C przez dłuższy czas, czasami nawet przez kilka godzin, na którą nie można wpłynąć z zewnątrz. Dzieci wydają się odczuwać znaczny dyskomfort; często płaczą, a czasami również wymiotują. Epizody te określa się mianem napadów dystonicznych (znanych również jako kryzysy dystoniczne lub dystonia epizodyczna). Napady dystoniczne u dotkniętych chorobą dzieci różniły się od napadów padaczkowych i, w przypadku przeprowadzenia badań, nie wiązały się z konkretnymi zmianami w EEG.

Napady dystoniczne często występują bez rozpoznawalnej przyczyny. W niektórych przypadkach jednak napady dystoniczne występują częściej po wystąpieniu określonych czynników wyzwalających, takich jak leżenie na lewym boku, leżenie na brzuchu lub fizjoterapia. Nie ma znanego skutecznego leczenia tych ataków dystonicznych. W poprzednim badaniu stwierdzono, że naturalny sen, nie wywołany lekami, prowadzi do ustania ataków dystonicznych. Ataki zwykle zaczynają się pojawiać w okresie niemowlęcym i w wielu przypadkach wydają się ustępować lub całkowicie zanikać wraz z dorastaniem dziecka.



Rys. 7: Leki stosowane w leczeniu zaburzeń motorycznych.

Wskazówki dotyczące postępowania w przypadku napadów dystonicznych

- Zwracaj uwagę na potencjalne czynniki wywołujące i w miarę możliwości ograniczaj ich wpływ.
- Zachowaj spokój podczas napadów dystonicznych i stwórz spokojną atmosferę.
- Postaraj się pomóc dziecku zasnąć w sposób naturalny.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

W kwestionariuszu atak dystoniczny zdefiniowano jako „trwające ponad 30 minut nadmierne wygięcie całego ciała w kształcie litery C, które trudno przerwać z zewnątrz”.

Tabela leków stosowanych w leczeniu zaburzeń motorycznych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Baklofen (Lioresal®)	Postać podania	Tabletki, roztwór do wstrzykiwań, infuzja	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Środek zwiotczający mięśnie: uogólniona spastyczność i dystonia	Zaburzenia motoryczne, spastyczność, dystonia
	Dawkowanie		15 zgłoszonych przypadków: średnio 0,94 mg/kg/dobę (0,14-2,27 mg/kg/dobę) w 1-4 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Senność, sedacja, nudności	Sedacja/zmęczenie, brak lub osłabienie działania
	UWAGA!	Należy unikać nagłego odstawienia leku	
Dronabinol	Patrz 4.11 Niepokój		
Diazepam	Patrz 4.11 Niepokój		
Fenobarbital	Patrz 4.3 Padaczka		
Gabapentyna	Patrz 4.3 Padaczka		
L-Dopa = Lewodopa (Madopar®)	Postać podania	Tabletki, żel, proszek do inhalacji, kapsułki twarde; zazwyczaj w połączeniu z innym lekiem hamującym rozkład L-dopy	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Choroba Parkinsona i choroby pokrewne	Zaburzenia motoryczne, spastyczność, napady dystoniczne, dystonia, padaczka
	Dawkowanie		Niewystarczająca liczba zgłoszonych przypadków
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zakażenie dróg moczowych, utrata masy ciała, lęk, depresja, bezsenność, dyskineza, zaburzenia regulacji ortostatycznej, nudności, zaparcia	Brak skuteczności

U 25 z 65 dzieci wystąpiły uogólnione napady dystoniczne. Również w tym przypadku wystąpienie objawów nastąpiło w ciągu pierwszych

sześciu lat życia, a u około połowy dzieci (10/22) napady dystoniczne ostatecznie ustały (średnio w wieku 5,5 roku; najwcześniej w wieku dziesięciu miesięcy, a najpóźniej w wieku 16 lat). Napady dystoniczne występowały głównie co tydzień lub co miesiąc, a w jednym przypadku codziennie (dziecko miało wówczas pięć lat). W większości przypadków przyczyną napadów dystonicznych był ból lub przyczyna pozostawała niejasna, a w dalszej kolejności refluks, zaparcia i emocje. U kilku dzieci różne pozycje ciała (pozycja na brzuchu, pozycja boczna, zmiana pozycji) również wydawały się wywoływać napady dystoniczne. W trzech przypadkach naturalny sen miał działanie terapeutyczne. Około jedna trzecia dzieci albo nie próbowała żadnych leków na napady dystoniczne, albo ich napady były nieuleczalne, albo leki miały niewielki wpływ. W trzech przypadkach napady dystoniczne można było przynajmniej częściowo leczyć farmakologicznie, ale w żadnym przypadku nie udało się ich leczyć skutecznie. Nie stwierdzono istotnych wyników dotyczących substancji, które mogą być stosowane w leczeniu napadów dystonicznych. Ogólnie rzecz biorąc, wraz z wiekiem obserwowano zmniejszenie częstotliwości napadów dystonicznych.

Leki, które rodzice zgłaszali jako stosowane w więcej niż dwóch przypadkach w leczeniu zaburzeń motorycznych, przedstawiono na rys. 7.

4.3 Padaczka

Padaczka definiowana jest jako występowanie przewlekłych, nawracających napadów, które nie są wywołane żadnym czynnikiem. Podczas napadu padaczkowego komórki mózgowe nagle wyładowują się nadmiernie, czemu towarzyszą objawy kliniczne napadu. Obraz kliniczny zależy od zakresu i lokalizacji dotkniętych sieci neuronowych. Ograniczone zaburzenie funkcjonowania powoduje napad ogniskowy, natomiast zaburzenie uogólnione powoduje napad uogólniony. Oprócz wystąpienia klinicznych objawów napadu, do postawienia diagnozy konieczne jest również rozpoznanie specyficznych zmian w EEG (EEG = elektroencefalogram, rejestracja fal mózgowych). Napady uogólnione mogą objawiać się na przykład jako napady toniczne (silne skurcze), napady atoniczne (nagła utrata napięcia mięśniowego) lub napady absencyjne (krótkotrwałe zaburzenie świadomości). Tak zwane napady grand mal są również klasyfikowane jako napady uogólnione i mogą składać się zarówno z elementów tonicznych, jak i klonicznych (drgawki, powtarzające się

ruchy). Napady padaczkowe mogą również objawiać się wyłącznie w postaci zatrzymania oddechu lub drgań twarzy.

Termin „stan padaczkowy” odnosi się do napadu padaczkowego, który trwa niezwykle długo (ponad pięć minut) lub do serii napadów, pomiędzy którymi nie następuje odzyskanie przytomności.

Napady padaczkowe (drgawki) są częste u dzieci z PCH2. Uważa się je za jeden z głównych objawów PCH2. Rodzaje napadów w PCH2 są bardzo zróżnicowane. Oprócz uogólnionych napadów toniczno-klonicznych mogą również występować napady z utratą świadomości lub napady atoniczne. Obserwowano również napady podczas gorączki; wynika to z faktu, że gorączka obniża próg drgawkowy u dzieci z padaczką. Stan padaczkowy występuje również częściej u dzieci z PCH2.

Wcześniejsze badania wskazywały już, że padaczka pojawiała się zazwyczaj po okresie niemowlęcym, a średni wiek wystąpienia wynosił 2,5 roku. Leczenie okazało się trudne; jako leki o największym prawdopodobieństwie skuteczności wymieniano fenobarbital i topiramát. Napady padaczkowe u dzieci z PCH2 są trudne do odróżnienia od istniejących zaburzeń motorycznych zarówno dla rodziców, jak i dla personelu medycznego, zwłaszcza w początkowej fazie. W szczególności napady ogniskowe mogą nie być na początku jednoznacznie rozpoznane jako takie. W miarę jak napady stają się częstsze i zaczynają występować napady uogólnione, sytuacja ulega zmianie i napady można łatwo rozpoznać.

Napady gorączkowe to napady padaczkowe u dzieci (w wieku od sześciu miesięcy do pięciu lat), które są wywołane gorączką, ale nie są spowodowane stanem zapalnym mózgu. Dzielą się one na proste i złożone napady gorączkowe. Złożone napady gorączkowe charakteryzują się następującymi kryteriami: objawy ogniskowe, czas trwania > 15 minut, kilka napadów gorączkowych w ciągu 24 godzin. Złożone napady gorączkowe w połączeniu z podstawowym zaburzeniem mózgu zwiększają ryzyko padaczki; dotyczy to dzieci z PCH2. Gorączka może zwiększać ryzyko napadów u dzieci z napadami padaczkowymi.

Leczenie

Leczenie napadów padaczkowych w PCH2 jest trudne i rzadko prowadzi do całkowitego ustąpienia napadów. Niemniej jednak niezbędne jest podjęcie próby jak najlepszego opanowania padaczki, ponieważ ma to nie tylko bezpośredni wpływ na samopoczucie dzieci i ich rodzin, ale w wielu przypadkach pozwala również na postępy w innych obszarach (takich jak rozwój poznawczy i motoryczny, opieka, przyjemne doświadczenia itp.).

Długotrwałe leczenie lekami hamującymi napady

W badaniu naturalnego przebiegu choroby z 2014 r. leczenie fenobarbitem i topiramatem okazało się najbardziej skuteczne. W odpowiedzi na bezpośrednie pytanie na ten temat wielu rodziców wymieniło fenobarbital jako jeden z najkorzystniejszych leków dla ich dzieci, przy czym praktycznie nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, takich jak senność lub sedacja. Fenobarbital jest jednym z pierwszych, a zatem najlepiej znanych leków hamujących napady. Ma właściwości uspokajające i nasenne, długotrwałe działanie i po odstawieniu musi być bardzo powoli wycofywany. Przyspiesza metabolizm wątrobowy, co oznacza, że inne leki (np. walproinian lub hormony tarczycy) są szybciej rozkładane, a ich działanie osłabione. Z tego powodu początkowe próby leczenia często podejmuje się przy użyciu „nowoczesnych” leków. Na podstawie licznych doniesień rodziców oraz dwóch badań naturalnego przebiegu choroby można stwierdzić, że dzieci z PCH2 często odnoszą korzyści ze stosowania fenobarbitalu, dlatego można rozważyć wczesne leczenie tym lekiem w ramach leczenia przeciwpadaczkowego.

Wskazówki do wypróbowania

- Zapewnij odpowiednie dzienne spożycie płynów.
- Staraj się wcześniej i odpowiednio obniżyć gorączkę.
 - Napady często występują na początku infekcji, a zatem podczas wzrostu temperatury. Z tego powodu leczenie obniżające gorączkę często nie jest w stanie im zapobiec. Niemniej jednak zaleca się obniżenie gorączki na wczesnym etapie, aby ogólnie złagodzić cierpienie dzieci.
- Zadbaj o optymalne leczenie lekami przeciwpadaczkowymi. Wymaga to cierpliwości i wytrwałości, ponieważ często jest to długotrwały proces.
- W przypadku przedłużającego się napadu (trwającego dłużej niż trzy minuty) zaleca się, oprócz podania leków, pomiar nasycenia tlenem, jeśli to możliwe. Jeśli wynosi ono poniżej 90%, zaleca się zastosowanie maski tlenowej.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Napady padaczkowe wystąpiły u 43 z 62 dzieci, dla których dostępne były takie dane. U dziesięciu z 62 dzieci nie wystąpiły napady padaczkowe; w przypadku dziewięciu z 62 dzieci rodzice nie byli pewni, czy napady padaczkowe już wystąpiły. Średnio napady padaczkowe pojawiły się po raz pierwszy w wieku dwóch lat. U większości dzieci dotkniętych napadami padaczkowymi były one uporczywe, podczas gdy u pięciorga dzieci nie wystąpiły już żadne napady padaczkowe. W trzech przypadkach ustanie napadów było związane z leczeniem farmakologicznym. Dwoje z tych dzieci było długotrwale leczonych lewetyracetamem, a jedno dziecko otrzymywało terapię skojarzoną walproinianem i L-dopą. W jednym przypadku niezwykle ciężkie napady zostały wywołane przez środek przeciwbólowy fentanyl.

Większość napadów padaczkowych występowała co tydzień. Większość dzieci z napadami padaczkowymi miała już wykonane badanie EEG, po raz pierwszy średnio w wieku czterech miesięcy. W badaniu EEG po raz pierwszy stwierdzono nieprawidłowości w średnim wieku około 1,5 roku. U około dwóch trzecich dzieci zdiagnozowano padaczkę w średnim wieku dwóch lat i pięciu miesięcy. Jedna trzecia dzieci doświadczyła już co najmniej jednego

stanu padaczkowego. Średnio dzieci ze stanem padaczkowym doświadczyły już w ciągu swojego życia 2,25 napadu stanu padaczkowego i były poddawane intensywnemu leczeniu w związku ze średnio jednym napadem stanu padaczkowym. Najczęstszymi typami napadów były napady toniczne (29 dzieci), a następnie drgawki (27 dzieci), uogólnione napady toniczno-kloniczne (24 dzieci) oraz napady absencyjne (23 dzieci). Rzadziej występowały drgawki mięśni twarzy (18 dzieci), napady atoniczne (dziesięcioro dzieci) oraz napady ogniskowe w postaci izolowanego zatrzymania oddechu (dziewięcioro dzieci). Prawdopodobieństwo wystąpienia padaczki wzrastało wraz z wiekiem, tzn. zaobserwowano wzrost częstotliwości napadów padaczkowych wraz z wiekiem.

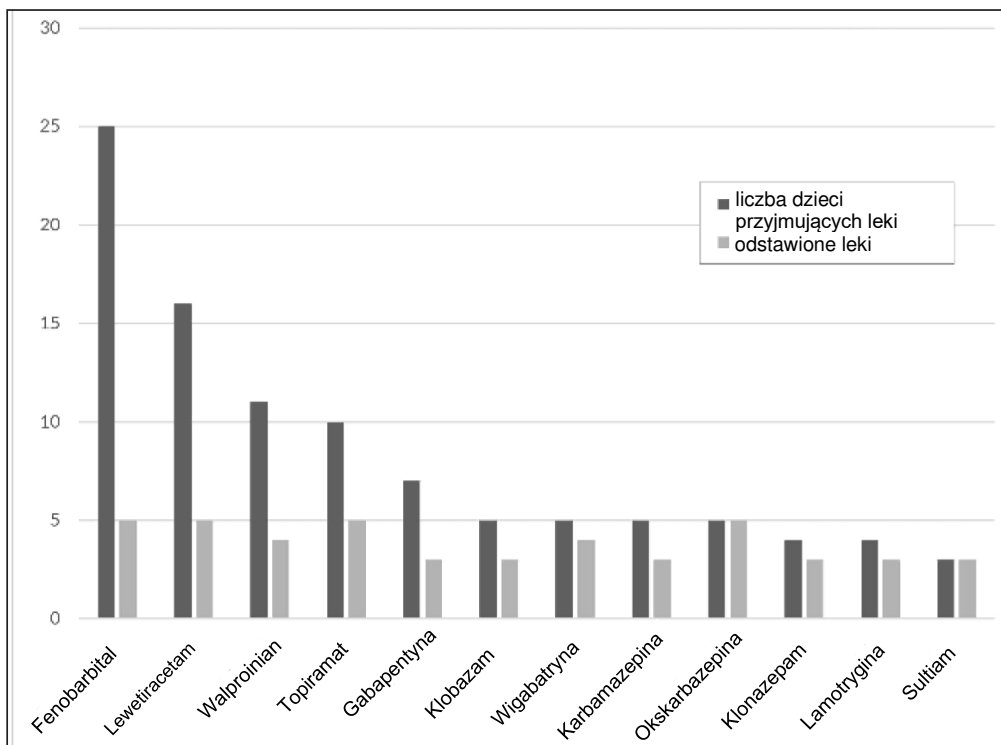
Nieco ponad połowa dzieci miała napady gorączkowe, średnio po raz pierwszy w wieku około 22 miesięcy. Często były to przypadki złożone, czyli długotrwałe lub nawracające. u 60% dzieci z napadami padaczkowymi pierwszy napad wystąpił podczas gorączki.

U dziewięciorga z 52 dzieci podejrzewano tzw. spazmy niemowlęce. Jest to rodzaj napadu charakteryzujący się gwałtownymi drgawkami mięśniowymi lub skurczami zgięciowymi, w których ręce krzyżują się przed klatką piersiową. Padaczka ta znana jest również jako zespół Westa, od nazwiska osoby, która jako pierwsza ją opisała. Drgawki niemowlęce występują zazwyczaj seriami i często po przebudzeniu. Towarzyszą im typowe zmiany w zapisie EEG, tzw. hipsarytmia – ciągłe, rozlane i nieregularne wyładowania padaczkowe w mózgu. Tylko czworo spośród dzieci z podejrzeniem drgawek niemowlęcych było leczonych konwencjonalnymi lekami stosowanymi w takich przypadkach, tj. glikokortykoidami, co doprowadziło do ustąpienia drgawek w dwóch przypadkach. Większość dzieci, które nie były leczone glikokortykoidami, nie wykazywała obrazu EEG typowego dla drgawek niemowlęcych.

Rysunek 8 przedstawia, jakie leki hamujące napady były stosowane i z jaką częstotliwością.

Doraźne leczenie lekami hamującymi napady

W ramach doraźnego leczenia lekami hamującymi napady (zalecanej w przypadku napadów trwających dłużej niż trzy minuty, zazwyczaj podawanej doodbytniczo lub dopoliczkowo, tj. do woreczka policzkowego) 26 dzieci otrzymało midazolam, 23 dzieci diazepam, a dziesięcioro dzieci klonazepam. W sześciu przypadkach odstawiono diazepam, w pięciu przypadkach midazolam, a w trzech przypadkach klonazepam. W tych przypadkach większość dzieci przeszła na inny lek doraźny z powodu braku skuteczności. Nie odnotowano żadnych oznak poważnych działań niepożądanych.



Rys. 8: Częstotliwość stosowania leków hamujących napady.

Tabela leków przeciwpadaczkowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Fenobarbital (Luminal [®] , Luminaletten [®])	Postać podania	Tabletki, roztwór do wstrzykiwań	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Środek uspokajający, lek hamujący napady	Drgawki, niepokój, zaburzenia snu, zaburzenia motoryczne
	Dawkowanie		24 zgłoszone przypadki: średnio 5,62 mg/kg/dobę (1–14,16* mg/kg/dobę) w 1–3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zaburzenia świadomości, ból głowy, zaburzenia motoryczne, zaburzenia funkcji poznawczych, silne działanie uspokajające, zmęczenie	Silne przekrwienie błon śluzowych, silne zmęczenie, brak konieczności stosowania, nieskuteczność
	Monoterapia i terapia wielolekowa		7 przypadków monoterapii, 13 przypadków terapii wielolekowej (najczęściej w połączeniu z lewetiracetamem)
	UWAGA!	Potencjalnie złożone interakcje z innymi lekami; wpływa na stężenie tych leków we krwi, w tym innych leków hamujących napady; odstawienie możliwe jedynie poprzez bardzo powolne zmniejszanie dawki	
Lewetiracetam (Keppra [®])	Postać podania	Tabletki, syrop, roztwór, wlew, granulki/minitabletki	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek hamujący napady	Napady, niepokój
	Dawkowanie		16 zgłoszonych przypadków: średnio 49,6 mg/kg/dobę (20–125* mg/kg/dobę) w 2–3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zapalenie okolicy nosa i gardła, senność, rzadko: dyskineza	Brak skuteczności lub osłabienie działania, nasilona senność, napięta i skrzywiona postawa
	Monoterapia i terapia wielolekowa		5 przypadków monoterapii, 11 przypadków terapii wielolekowej (najczęściej w połączeniu z fenobarbitem)

Tabela leków przeciwpadaczkowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Kwas walproinowy (Ergenyl [®] , Orfiril [®])	Postać podania	Tabletki, syrop, roztwór do wstrzykiwań	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek hamujący napady, choroba afektywna dwubiegunowa	Napady
	Dawkowanie		8 zgłoszonych przypadków: średnio 29,89 mg/kg/dobę (10,71-58,7* mg/kg/dobę) w 2-3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Podwyższony poziom amoniaku, ewentualnie z objawami neurologicznymi, drżeniem, nudnościami	Brak skuteczności, silne nudności
	Monoterapia i terapia wielolekowa		Podawany wyłącznie w ramach terapii skojarzonej (najczęściej w połączeniu z karbamazepiną)
Topiramát (Topamax [®])	Postać podania	Tabletki, kapsułki	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek hamujący napady, migrena	Napady
	Dawkowanie		Obliczenie niemożliwe z powodu nieprawidłowych danych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zapalenie okolicy nosa i gardła, depresja, zaburzenia somatosensoryczne, senność, zawroty głowy, biegunka, nudności, utrata masy ciała, sporadycznie: niepokój	Brak skuteczności lub osłabione działanie, zwiększona senność, utrata masy ciała, nie do zniesienia fazy niepokoju
	Monoterapia i terapia wielolekowa		Podawany wyłącznie w ramach terapii skojarzonej (najczęściej w połączeniu z fenobarbitem)

Tabela leków przeciwpadaczkowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Gabapentyna (<i>Neurontin</i> ®)	Postać podania	Kapsułki, tabletki powlekane, roztwór	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek przeciwpadaczkowy, ból neuropatyczny	Napady, niepokój
	Dawkowanie		7 zgłoszonych przypadków: średnio 40,76 mg/kg/dobę (13,1–60* mg/kg/dobę) w 2–3 pojedynczych dawkach
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zakażenie wirusowe, senność, zawroty głowy, ataksja, zmęczenie, gorączka	Brak skuteczności
	Monoterapia i terapia wielolekowa		1x monoterapia, 3x terapia wielolekowa (najczęściej w połączeniu z fenobarbitem)
	UWAGA!	Leki zobojętniające kwasy zmniejszają wchłanianie leku; zwiększone parametry czynności wątroby w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi	-
Klobazam (<i>Frisium</i> ®, <i>Epaclob</i> ®)	Postać podania	Tabletki, zawiesina	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek hamujący napady, stany napięcia, pobudzenia i lęku	Napady, niepokój
	Dawkowanie		Niewystarczające dane dotyczące dawkowania; podawany w 2–3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Senność, zmęczenie, u dzieci często paradoksalny niepokój	Lepsza skuteczność innych leków, przekrwienie błony śluzowej, paradoksalny niepokój
	Monoterapia i terapia wielolekowa	Zazwyczaj tylko w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi	1x w terapii dwulekowej, 1x w terapii czterolekowej

Tabela leków przeciwpadaczkowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Wigabatrina (<i>Sabril</i> ®)	Postać podania	Tabletki, granulat	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek hamujący napady	Napady
	Dawkowanie		Niewystarczające dane dotyczące dawkowania; podawany w 2–3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Pobudzenie, senność, zaburzenia pola widzenia, bóle stawów	Brak skuteczności; w połączeniu z gabapentyną – zwiększanie dawki: nasilenie niepokoju
	Monoterapia i terapia wielolekowa	Zazwyczaj stosowany wyłącznie w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi	1x podawany w połączeniu z klobazamem
Karbamazepina (<i>Timonil</i> ®, <i>Tegretal</i> ®)	Postać podania	Tabletki, zawiesina	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek przeciwdrgawkowy, neuralgia, neuropatia, napady nieepileptyczne, zespół odstawienia alkoholu, choroba afektywna dwubiegunowa	Napady, niepokój
	Dawkowanie		5 zgłoszonych przypadków: średnio 26,13 mg/kg/dobę (12,82-40,9* mg/kg/dobę) w 2–3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zmiany w morfologii krwi, senność, sedacja, zawroty głowy, ataksja, nudności, wymioty, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, alergiczne reakcje skórne, okazjonalnie: niepokój	Niska skuteczność, niepokój
	Monoterapia i terapia wielolekowa		terapia dwu- lub trójlekowa, zawsze w połączeniu z kwasem walproinowym (między innymi)

Tabela leków przeciwpadaczkowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Okskarbazepina (Trileptal®)	Postać podania	Tabletki, zawiesina	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek hamujący napady	Napady
	Dawkowanie		Niewystarczające dane dotyczące dawkowania; podawany w 2–3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Senność, ból głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty, bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy	Brak skuteczności, senność, obrzęk twarzy, zwiększone wydzielanie śliny, zalecenie neurologa po dziesięciu latach stosowania
	Monoterapia i terapia wielolekowa		Ponieważ w momencie gromadzenia danych we wszystkich przypadkach leczenie zostało przerwane, nie były dostępne żadne wyniki.

4.4 Problemy z karmieniem

Zapewnienie odpowiedniego nawodnienia i odżywiania, a także podawanie leków doustnie w razie potrzeby, stanowi kluczowy aspekt opieki nad dziećmi z PCH2.

Trudności z karmieniem obserwuje się u niemal wszystkich dzieci z PCH2 i zostały one opisane już we wczesnych badaniach [15]. Zazwyczaj pojawiają się one już w młodym wieku, częściowo w okresie noworodkowym, a poprawę wraz z wiekiem odnotowano jedynie w pojedynczych przypadkach.

Trudności z karmieniem to pojęcie szerokie. Ogólnie rzecz biorąc, sytuację związaną z karmieniem uznaje się za nieprawidłową, jeśli czas trwania posiłku przekracza 30 minut, jeśli konieczne są bardzo częste posiłki (częściej niż co dwie godziny) lub jeśli podczas jedzenia występuje zwiększone ryzyko zadławienia się/kaszlu. W przypadku

PCH2 szczególnie widoczne są zaburzenia motoryki jamy ustnej (np. zamykanie ust wokół łyżki) oraz trudności w połykaniu, przez co część pokarmu wypływa ponownie z ust. Ponadto pacjenci mogą się dławić, a także kaszleć i mieć odruchy wymiotne; odczuwają również ogólny niepokój oraz zaburzenia motoryczne, co dodatkowo utrudnia im jedzenie. W ciężkich przypadkach dławienie się może prowadzić do aspiracji, tj. przedostania się pokarmu lub płynów do dróg oddechowych. Jeśli bodziec kaszlowy nie jest wystarczający do oczyszczenia dróg oddechowych, może to prowadzić do zapalenia płuc (pneumonii).

Wielu rodziców zgłasza, że ich dzieci są w stanie spożywać wyłącznie drobno zmiksowane, papkowate pokarmy. Zgłaszali oni również, że ich dzieciom łatwiej jest połykać zagęszczone pokarmy/płyny niż bardziej rzadkie puree lub zwykłe płyny.

W poprzednim badaniu dwie trzecie pacjentów było już karmionych przez sondę PEG, a rodzice zgłaszali złagodzenie sytuacji związanej z jedzeniem dzięki założeniu sondy PEG. Sonda PEG (przezskórna endoskopowa gastrostomia) to utworzony endoskopowo dostęp z zewnątrz przez ścianę brzucha do żołądka, służący do sztucznego żywienia. Pozwala to na ciągłe i wystarczające przyjmowanie płynów i składników odżywczych (oraz leków, jeśli to konieczne), ale może być również stosowana tylko w razie potrzeby, podczas gdy dziecko nadal jest karmione doustnie. Jednak rodzice i lekarze muszą indywidualnie rozważyć ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym założenia sondy PEG.

Inną opcją żywienia przez sondę jest sonda nosowo-żołądkowa, która jest stosowana głównie jako środek tymczasowy u niemowląt. Jednak sondy nosowo-żołądkowe są zazwyczaj źle tolerowane przez dzieci i zazwyczaj nie stanowią trwałego rozwiązania.

Wskazówki do wypróbowania

- Rutynowe czynności przed posiłkami, mające na celu przygotowanie dzieci do nadchodzącego posiłku (piosenka lub hasło, pokazywanie i wyjaśnianie działania łyżki oraz jedzenia itp.).
- Pomimo wyżej wymienionych trudności należy starać się stworzyć relaksującą i spokojną atmosferę podczas posiłków oraz dostosować się do tempa jedzenia dziecka.
- Podczas jedzenia należy bezpiecznie przytrzymywać dziecko, aby zminimalizować problemy spowodowane nieskoordynowanymi ruchami.
- Należy zapewnić regularne posiłki (w miarę możliwości mniejsze i częstsze)
- Zamiast zwykłych płynów należy stosować płyny zagęszczone
- Pokarm należy dokładnie zmiksować
- Należy unikać pokarmów o wysokiej kwasowości (patrz refluks)
- Należy stosować specjalne kubki z miękkim brzegiem
- Terapia logopedyczna w celu poprawy zdolności motorycznych jamy ustnej i połykania (jeśli to możliwe)
- Sonda nosowo-żołądkowa lub sonda PEG
- Przygotuj dziecko do karmienia poprzez rytuały i zapach jedzenia, nawet jeśli założona jest sonda
- Sonda PEG może służyć nie tylko do podawania pokarmu przez sondę, ale także do podawania drobno zmiksowanych posiłków domowych.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Trudności z karmieniem wystąpiły u 52 z 53 dzieci w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. Tylko jedno dziecko (w wieku trzech lat) nie wykazywało trudności z karmieniem. W czterech przypadkach sytuacja związana z karmieniem uległa znacznej poprawie w ciągu pierwszych dwóch lat życia. Ogólnie rzecz biorąc, wszyscy rodzice zgłaszali poprawę w zakresie trudności z karmieniem dzięki ukierunkowanemu treningowi oraz stwierdzali, że problem ten zależał od danego dnia. Niemniej jednak trudności z karmieniem pozostawały podstawowym problemem dla wszystkich dzieci.

4.5 Refluks żołądkowo-przłykowy i wymioty

Termin „refluks” pochodzi od łacińskiego słowa „refluxus” i oznacza cofanie się. Refluks żołądkowo-przłykowy występuje, gdy (kwaśna) zawartość żołądka cofa się do przełyku. Dzieje się tak, gdy mięsień zwieracza między przełykiem a żołądkiem nie funkcjonuje prawidłowo. Cofanie się treści żołądkowej do przełyku prowadzi do takich objawów, jak zgaga, ból w górnej części brzucha i okolicy klatki piersiowej, refluks żołądkowy, a w niektórych przypadkach wymioty. Refluks nasila się po spożyciu pokarmów zwiększających produkcję kwasu żołądkowego, takich jak potrawy pikantne lub tłuste. Ponadto leżenie w pozycji poziomej lub wysokie ciśnienie w jamie brzusznej mogą fizycznie nasilać refluks. Jeśli kwaśna treść żołądkowa cofa się do przełyku przez dłuższy czas, może to podrażniać przełyk i prowadzić do bolesnego zapalenia błony śluzowej przełyku (refluksowe zapalenie przełyku).

Rozpoznanie: W przypadku wystąpienia typowych objawów schorzenie można potwierdzić za pomocą gastrokopii lub poprzez pomiar wartości pH przełyku i żołądka.

Leczenie: Środki domowe, takie jak siedzenie w pozycji wyprostowanej po posiłku oraz unikanie spożywania pokarmów stymulujących dodatkową produkcję kwasu w żołądku.

Leczenie farmakologiczne za pomocą inhibitorów pompy protonowej [16–18]. Są to leki zmniejszające produkcję kwasu w żołądku (np. omeprazol lub pantoprazol). Zazwyczaj przynosi to szybką i skuteczną ulgę dotkniętym chorobą dzieciom, choć należy zauważyć, że dzieci z tym schorzeniem zazwyczaj wymagają zwiększonej dawki [19]. Skuteczna okazała się dzienna dawka od dwóch do czterech mg/kg masy ciała, podzielona na kilka dawek.

W celu chirurgicznego ograniczenia refluksu można zastosować fundoplikację metodą Nissena. Polega to na uformowaniu z górnej części żołądka swego rodzaju rękawa, który umieszcza się wokół dolnego końca przełyku, aby lepiej uszczelnić połączenie między przełykiem a żołądkiem.

Dzieci z PCH2 często doświadczają nasilonych wymiotów i refluksu żołądkowo-przetykowego. Według wielu rodziców prowadzi to do znacznego obniżenia jakości życia z powodu dyskomfortu i bólu odczuwanego przez dzieci. Dzieci z PCH2 nie są w stanie bezpośrednio opisać nam swoich objawów. Rodzice często rozpoznają objawy refluksu w postaci silnego niepokoju i nadmiernego wygięcia ciała, płaczu oraz kwaśnego zapachu podczas odbijania, a także wyraźnych oznak bólu u swoich dzieci, które nie reagują na zwykłe środki przeciwbólowe. Ponieważ objawy (i schorzenia wtórne) refluksu żołądkowo-przetykowego można często stosunkowo łatwo leczyć za pomocą wyżej wymienionych leków, oszczędzając przy tym dzieciom bólu, rodzice i lekarze dzieci z PCH2 powinni zwracać uwagę na ten stan już na wczesnym etapie i w razie potrzeby go leczyć. Należy jednak uwzględnić pewne szczególne kwestie dotyczące dawkowania (patrz wskazówki i literatura). Wielu rodziców uważa omeprazol lub inne inhibitory pompy protonowej za kluczowe leki w leczeniu bolesnych objawów PCH2.

Wskazówki do wypróbowania

- Należy unikać pokarmów pobudzających wydzielanie kwasu żołądkowego (potrawy pikantne, bardzo gorące lub zimne, tłuste)
- Po posiłku należy siedzieć w pozycji wyprostowanej przez 30 minut
- W przypadku dzieci z sondą PEG: należy usunąć powietrze z żołądka za pomocą sondy
- W przypadku niejasnych objawów u dziecka należy wcześniej rozważyć refluks żołądkowo-przetykowy i w razie potrzeby rozpocząć leczenie farmakologiczne (należy upewnić się, że dawka jest wystarczająco wysoka, oraz dostosowywać ją w miarę wzrostu dziecka!) Skutecznością wykazało się leczenie znacznie wyższymi dawkami inhibitorów pompy protonowej (od dwóch do czterech mg/kg masy ciała, w razie potrzeby do pięciu mg/kg masy ciała)

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Refluks i wymioty były badane oddzielnie. Refluks postrzegano jako bierne „cofanie się” treści żołądkowej do przetyku, natomiast wymioty zdefiniowano jako gwałtowne wyrzucenie treści żołądkowej.

Objawowy refluks zaobserwowano u 48 z 53 dzieci, a według rodziców rozpoczynał się on średnio w wieku jednego roku. Formalne rozpoznanie „refluku żołądkowo-przełykowego” postawiono u 25 z tych 48 dzieci. Wszystkie dzieci, które według rodziców nie wykazywały objawów refluku w badaniu, miały mniej niż dwa lata w momencie gromadzenia danych. W siedmiu przypadkach u dzieci ustąpił refluks w miarę postępu badania; w pięciu przypadkach rodzice wiązali to z fundoplikacją. 43 dzieci otrzymało leczenie inhibitorem pompy protonowej (głównie omeprazolem). Dzieci otrzymywały średnią dawkę 3,1 mg/kg masy ciała, podzieloną na trzy dawki dziennie. 34 rodziców stwierdziło, że uważają inhibitor pompy protonowej za jeden z kluczowych leków dla swoich dzieci oraz że doprowadził on do znacznej poprawy objawów, takich jak płacz, refluks, niepokój i wymioty.

Nasilone wymioty dotknęły 39 z 53 dzieci; występowały one rzadziej niż refluks i ustąpiły u jednej trzeciej dzieci. Ogólnie rzecz biorąc, wraz z wiekiem obserwowano zmniejszenie częstotliwości wymiotów. Inne leki stosowane w rzadkich przypadkach w leczeniu refluku i wymiotów to tzw. leki przeciwwymiotne, takie jak domperidon (Motilium®) i ondansetron, a także leki przeciwhistaminowe, takie jak dimenhydrinat (Vomex®).

4.6 Dodatkowe objawy ze strony przewodu pokarmowego

Oprócz refluku i wymiotów u dzieci z PCH2 występują inne objawy dotyczące przewodu pokarmowego [20], które można interpretować jako część obrazu klinicznego lub jako oznaki nietolerancji pokarmowej lub infekcji. Objawy te omówiono poniżej.

4.6.1 Zaparcia

Zaparcia to stan, w którym spontaniczne wypróżnienia występują zbyt rzadko lub są bardzo utrudnione. Zazwyczaj charakteryzuje się twardymi stolcami i bólem podczas wypróżniania, a także bólem brzucha i wzdęciami.

Zaparcia są częstym problemem u dzieci z PCH2. Przyczynami tego mogą być brak aktywności fizycznej, niewystarczające spożycie

płynów, dieta uboga w błonnik, stosowanie leków, ale także nieznanne przyczyny medyczne. Utrzymanie regularnej pracy jelit stanowi wyzwanie w opiece nad dziećmi z PCH2 i ma bezpośredni wpływ na ich samopoczucie, ponieważ zazwyczaj bardzo cierpią one z powodu wyżej wymienionych objawów. W tym celu często konieczne jest regularne stosowanie środków przeczyszczających.

Leczenie

Oprócz domowych środków, takich jak picie wystarczającej ilości płynów i spożywanie pokarmów zmiękczających stolec, do leczenia dostępne są również środki przeczyszczające podawane doustnie i doodbytniczo. Do środków przeczyszczających podawanych doustnie należą na przykład preparaty zawierające makrogol (Movicol®, Laxbene®, Kinderlax®), które pomagają zmiękczyć stolec. Środki przeczyszczające podawane doodbytniczo to lewatywy, takie jak Microklist® lub Microlax®, lub czopki, takie jak Lecicarbon®.

Niektórzy rodzice zgłaszają, że ich dzieci czasami potrzebują środków przeciwbólowych lub uspokajających z powodu dyskomfortu i bólu spowodowanego zaparciami.

Mimo że zaparcia są częste u dzieci z PCH2, rodzice powinni zawsze sprawdzić, czy nie ma anatomicznej lub innej uleczalnej przyczyny.

Wskazówki do wypróbowania

- Zapewnij wystarczające spożycie płynów i dietę bogatą w błonnik (np. żywienie przez sondę z dodatkiem „błonnika”)
- Unikaj pokarmów powodujących zaparcia, takich jak banany i marchew
- Niektóre pokarmy zmiękczające stolec to: gruszki, śliwki, mus jabłkowy, serwatka
- Zadbaj o utrzymywanie miękkiego stolca za pomocą makrogolu
- Wykonuj delikatne masaż brucha
- W razie potrzeby regularnie stosuj leki przeczyszczające w porozumieniu z pediatrą

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Zaparcia wystąpiły w 31 z 53 przypadków, począwszy od średniego wieku dwóch lat. Jedynie w czterech przypadkach zaparcia ustąpiły z czasem. Ogólnie jednak zaobserwowano nasilenie zaparć wraz z wiekiem. W większości przypadków rodzice stwierdzili, że zaparcia można było częściowo lub skutecznie leczyć za pomocą leków. 22 dzieci otrzymało co najmniej jeden doustny środek przeczyszczający. Najczęściej stosowanym lekiem był makrogol, który zazwyczaj przepisywano jako lek długoterminowy. 28 dzieci otrzymało co najmniej jeden środek przeczyszczający podawany doodbytniczo. W większości przypadków stosowano Microklist®/Microlax® lub Lecicarbon® (po dwanaście przypadków), a w ośmiu przypadkach podawano również glicerol. Ten ostatni głównie jako lek stosowany doraźnie. Ponadto większość dzieci wymagała pomocy przy wypróżnianiu poprzez stymulację doodbytniczą.

4.6.2 Wzdęcie brzucha

Wiele dzieci z PCH2 wielokrotnie doświadcza silnego wzdęcia brzucha (meteoryzmu). Zjawisko to definiuje się jako zarówno wzdęcie brzucha, jak i obecność gazów w żołądku. Najbardziej prawdopodobnymi przyczynami są zaburzenia koordynacji połykania oraz zaburzenia koordynacji wypróżniania.

Kwestionariusz z 2023 r. został poddany wstępnej analizie we współpracy z niektórymi rodzicami dotkniętych chorobą dzieci. Jedna z matek poruszyła kwestię nadmiernego nagromadzenia powietrza w jamie brzusznej, w związku z czym problem ten został uwzględniony jako część zespołu objawów żołądkowo-jelitowych. W rzeczywistości większość rodziców stwierdziła, że ich dzieci cierpiały na nadmierne wzdęcia i były na nie wyjątkowo wrażliwe (ból, niepokój).

Jeśli u dzieci z PCH2 występuje połączenie wzdęć, bólu brzucha, a w szczególności biegunki, należy rozważyć nietolerancję pokarmową, np. nietolerancję laktozy, i poddać się diagnostyce lub unikać niektórych pokarmów w porozumieniu z lekarzem prowadzącym.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Wzdęcia zaobserwowano u 46 z 53 dzieci. Średnio objawy te pojawiły się po raz pierwszy w wieku pięciu miesięcy (najwcześniej bezpośrednio po urodzeniu, najpóźniej w wieku czterech lat). U dwóch z dotkniętych chorobą dzieci objawy ustąpiły z czasem. Dzieci cierpiące na wzdęcia zwykle borykały się z tym problemem codziennie. Wzdęcia były spowodowane, w kolejności malejącej, połykaniem powietrza podczas jedzenia (aerofagia), ograniczonym wydalaniem powietrza poprzez beknięcie lub oddawanie gazów, niejasnymi przyczynami oraz słabą tolerancją pokarmów. Więcej informacji na temat nietolerancji pokarmowych znajdziesz w punkcie 5.2 „Odżywianie”. Objawami wzdęć były: niepokój, gazy, skurcze brzucha, ból w górnej części brzucha, nasilone refluksy i wymioty. Większość dzieci cierpiących na wzdęcia reagowała na nie wyjątkowo wrażliwie. W większości przypadków leki rzadko przynosiły ulgę. Najczęściej podawano środki przeciwpieniące, takie jak dimetykon (SAB SIMPLEX®) i simetykon (Espumisan®). W trzech przypadkach jako lek doraźny używano również Carum carvi®. W przypadku Carum carvi należy pamiętać, że nie są to czyste czopki z kminkiem, ale zawierają też niewielkie ilości nikotyny i atropiny, dlatego nie należy ich stosować u noworodków.

4.6.3 Ból brzucha

U dzieci z PCH2 często obserwuje się epizodyczny, konwulsyjny ból brzucha. Te epizody bólu brzucha mogą pojawić się „niespodziewanie”. Dzieci płaczą i krzyczą z bólu oraz wykazują silny niepokój, który trudno opanować. Epizodom tym często towarzyszą głośne odgłosy perystaltyki, tzn. wyraźnie słyszeć ruchy jelit.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Skurczowy/epizodyczny ból brzucha wystąpił u 39 z 53 dzieci, po raz pierwszy w średnim wieku jednego roku. Objawy te ustąpiły dopiero u nielicznych dzieci w późniejszym okresie życia. Zazwyczaj pojawiały się w odstępach mniej więcej tygodniowych. Trudno było je wyleczyć farmakologicznie lub udawało się to tylko częściowo. Najczęściej podawano butyloskopaminę (Buscopan®), a także ibuprofen i metamizol (Novalgin®) w razie potrzeby.

4.7 Podatność na infekcje

Jako rodzic możesz często mieć wrażenie, że Twoje dzieci ciągle chorują. Jednak częste infekcje u (małych) dzieci są całkowicie normalne. Układ odpornościowy wciąż musi się dostosowywać do różnych patogenów. Nawet u zdrowych dzieci za normalne uważa się od czterech do dziesięciu infekcji dróg oddechowych rocznie u dzieci poniżej drugiego roku życia – a nawet do 13 infekcji rocznie, jeśli dzieci uczęszczają już do placówek opieki dziennej. Do tego dochodzi około jednej do czterech infekcji żołądkowo-jelitowych rocznie. W przypadku starszych dzieci za normalne uważa się nadal od czterech do ośmiu infekcji dróg oddechowych oraz od jednej do dwóch infekcji żołądkowo-jelitowych rocznie [26].

Oznakami osłabienia układu odpornościowego są częstsze infekcje niż te wymienione powyżej, wzrost liczby poważnych powikłań (zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie ucha) lub wzrost liczby ciężkich rodzajów infekcji (posocznica, zapalenie opon mózgowych). Często konieczność przyjmowania antybiotyków doustnych przez okres dwóch lub więcej miesięcy lub konieczność stosowania dożylniej antybiotykoterapii również może wskazywać na osłabienie układu odpornościowego.

W poprzednim badaniu rodzice zgłaszali częste infekcje u połowy dzieci z PCH2 (przy górnej granicy, tj. dziesięć rocznie, zgodnie z powyższą definicją). Infekcje wydawały się przebiegać ciężiej. W tym miejscu należy zwrócić szczególną uwagę na infekcje dróg oddechowych, które często przeradzają się w zapalenie płuc wymagające antybiotykoterapii.

Wskazówki do wypróbowania

- W razie potrzeby profilaktyczne inhalacje z użyciem nebulizatorów (np. pariboy®)
- W porozumieniu z pediatrą prowadzącym rozważ regularne szczepienia przeciwko grypie i Covid-19 jako uzupełnienie standardowych szczepień

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

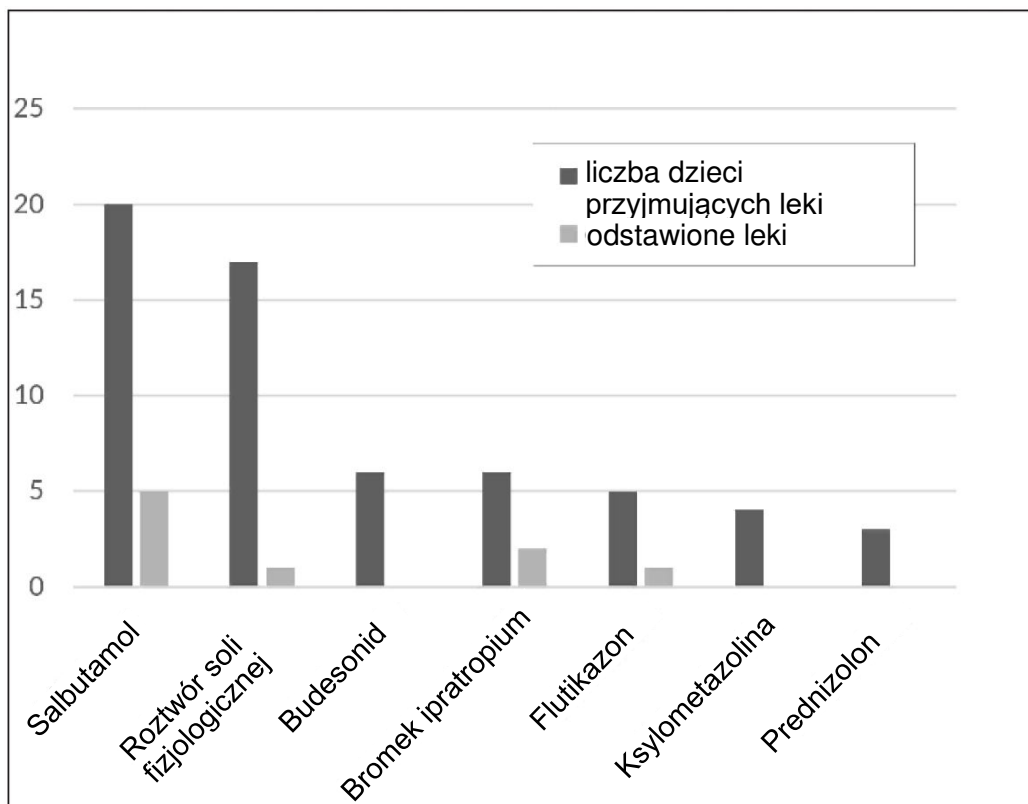
Zapalenie płuc wystąpiło już u nieco ponad połowy dzieci z PCH2. Przyczyną zapalenia płuc była albo infekcja, albo pokarm lub ślina, które dostały się do dróg oddechowych w wyniku zaburzeń połykania. Niektórzy rodzice przypisywali zapalenie płuc zwiększonemu wytwarzaniu śluzu u swoich dzieci w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Zapalenie płuc często wymagało leczenia antybiotykami, a niektóre dzieci musiały być hospitalizowane. U większości dzieci dotkniętych zapaleniem płuc choroba ta występowała rzadziej niż raz w roku. Niektóre dzieci miały zapalenie płuc tylko raz w życiu.

Leki, które rodzice zgłaszali jako stosowane w co najmniej dwóch przypadkach z powodu problemów z oddychaniem, przedstawiono na rys. 9.

Salbutamol (*Sultanol*®) i bromek ipratropium (*Atrovent*®) to leki wziewne, które rozszerzają drogi oddechowe, ułatwiając oddychanie. Budesonid (*Pulmicort*®), flutikazon (*Flutide*®) i prednizolon (*Klismacort*®) to substancje podobne do kortyzolu. Zazwyczaj są one również wdychane i stosowane w chorobach zapalnych dróg oddechowych, takich jak astma. Istnieją również preparaty do podawania doodbytniczego.

Ksylometazolina (*Otriven*®) jest zazwyczaj podawana w postaci aerozolu do nosa i powoduje zmniejszenie obrzęku błon śluzowych. W przypadku kropli lub aerozoli do nosa o działaniu zmniejszającym obrzęk należy stosować najniższą możliwą dawkę, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci, ponieważ jako efekt uboczny mogą wystąpić przerwy w oddychaniu.

Salbutamol był stosowany głównie w razie potrzeby i podawany drogą inhalacyjną, np. za pomocą nebulizatora.



Rys. 9: Tabela leków stosowanych w leczeniu problemów z oddychaniem

W dwóch przypadkach odstawiono salbutamol, bo powodował zwiększony niepokój, a w jednym przypadku dlatego, że rodzice przeczytali, że może on prowadzić do częstszych napadów. Roztwór soli fizjologicznej stosowano w profilaktyce infekcji; używano zarówno 0,9%, jak i 3% roztworu soli fizjologicznej. Jedna z rodzin zwróciła uwagę, że inhalacje powinny odbywać się rano, aby dziecko mogło odkrztuszać się w ciągu dnia, a nie w nocy. Budesonid podawano zarówno jako lek długoterminowy, jak i doraźnie w przypadku infekcji dróg oddechowych lub nadmiernego wydzielania śluzu. Bromek ipratropiumu podawano również zarówno jako lek długoterminowy, jak i doraźnie w przypadku infekcji dróg oddechowych lub nadmiernego wydzielania śluzu. W jednym przypadku zaprzestano

jego stosowania, ponieważ powodował niepokój. Ksylometazolinę stosowano zgodnie z zaleceniami i tylko wtedy, gdy było to konieczne, aby poprawić oddychanie przez nos. Prednizolon podawano również tylko doraźnie w przypadku infekcji dróg oddechowych.

Środki niefarmakologiczne stosowane w przypadku problemów z oddychaniem obejmują inhalacje (zwykle wykonywane codziennie), fizjoterapię, np. kamizelkę wibracyjną, odsysanie, tlen (tylko jeśli nasycenie krwi tlenem jest niskie), wentylację w domu podczas snu oraz urządzenie wspomagające kaszel. W przypadku problemów z drogami oddechowymi można również wykonać tracheostomię, ale było to konieczne tylko u kilku dzieci.

Według rodziców 29 z 65 dzieci wykazywało zwiększoną podatność na infekcje. Jednak średnia liczba infekcji w ciągu roku wynosiła zaledwie 4,4, mimo że niektóre dzieci miały ponad osiem infekcji rocznie. Średnia liczba kuracji antybiotykowych w ciągu roku wynosiła 1,8. Oznacza to, że formalnie nie było zwiększonej podatności na infekcje. Niemniej jednak połowa rodziców nadal zgłaszała, że ich dzieci częściej cierpiały na infekcje.

4.8 Zaburzenia snu

Problemy ze snem są ogólnie bardzo częste u (małych) dzieci. Uważa się to za normalne w pierwszym roku życia, bo cykl snu i czuwania wciąż się rozwija, a budzenie się w nocy jest ważne dla karmienia. Chociaż małe dzieci mają trudności z przespaniem całej nocy, dzieci w wieku od trzech do czterech lat i starsze mają głównie trudności z zasypianiem. Nawet dzieci, które mają już ustabilizowany cykl snu i czuwania, mogą mieć okresowe problemy ze snem, co może wskazywać na ostre choroby, zmiany rozwojowe lub stres emocjonalny.

Zaburzenia snu różnią się od „normalnych” problemów ze snem tym, że występują regularnie, często i są stresujące dla dziecka.

Rozróżnia się zaburzenia zasypiania/bezsenność w środku nocy, problemy z nagłym budzeniem się (np. lęki nocne) oraz senność w ciągu dnia. Zaburzenia snu nie są rzadkością u dzieci z niepełnosprawnością fizyczną lub umysłową. Często wiążą się też z PCH2. Tutaj objawiają się głównie jako zaburzenia zasypiania lub bezsenność w środku nocy. Z definicji zaburzenia snu nie można zdiagnozować w pierwszym roku życia. Od drugiego roku życia zaburzenia zasypiania rozpoznaje się, jeśli zasypianie jest możliwe

tylko przy znacznej pomocy rodziców/opiekunów i jeśli zasypianie trwa dłużej niż 30 minut co najmniej pięć razy w tygodniu przez ponad miesiąc. U dziecka rozpoznaje się bezsenność w środku nocy, jeśli budzi się co najmniej 5 nocy w tygodniu przez co najmniej miesiąc i nie może ponownie zasnąć w ciągu 30 minut bez pomocy.

U dzieci z niepełnosprawnością (umysłową) występują dodatkowe trudności wykraczające poza typowe przyczyny zaburzeń snu (zaburzenia rytmu dobowego, nieregularny tryb dnia, stres emocjonalny).

W przypadku dzieci z PCH2 głównymi czynnikami przyczyniającymi się do problemów ze snem są częsty niepokój, ból (np. spowodowany refluksem), problemy z oddychaniem lub niemożność zmiany pozycji podczas snu. Aby poradzić sobie z problemami ze snem, które są bardzo stresujące zarówno dla dzieci, jak i ich rodzin, można stosować rutyny związane ze snem oraz, w razie potrzeby, środki uspokajające. Nie ma jednak jednego uniwersalnego rozwiązania. Wiele rodzin zgłasza sukcesy w stosowaniu hydratu chloralu jako leku doraźnego. Jeśli leki doraźne są potrzebne często, należy rozważyć stosowanie leków długoterminowych w porozumieniu z lekarzem prowadzącym. Może to obejmować np. hydrat chloralu lub diazepam, ale należy to omówić i przetestować w każdym indywidualnym przypadku.

Wskazówki do wypróbowania

- Ustal rutynę przed snem (zaciemnij pokój, poczytaj bajkę lub zaśpiewaj piosenkę)
- Zapewnij optymalne wsparcie dzieciom z istniejącymi problemami z oddychaniem (wentylacja, inhalacje, monitorowanie oddechu podczas snu)
- W razie potrzeby dostosuj pozycję podczas snu w nocy
- Brak snu ma ogromny wpływ na zdrowie i psychikę opiekunów, więc jeśli to możliwe, szukaj pomocy i zmieniaj się w opiece
- W porozumieniu z lekarzami prowadzącymi ustal indywidualne leki długoterminowe i stosowane doraźnie na poważną nadpobudliwość i zaburzenia snu

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Zaburzenia snu występowały u prawie wszystkich dzieci (61 z 65) od średniego wieku 6 miesięcy. Zniknęły tylko w pięciu przypadkach w średnim wieku 8,5 roku. Zaburzenia snu występowały codziennie u większości dzieci. Większość dzieci (50) doświadczała zarówno trudności z zasypianiem, jak i bezsenności w środku nocy, sześcioro dzieci miało tylko bezsenność w środku nocy, a czworo tylko trudności z zasypianiem. Rodzice 35 dzieci stwierdzili, że ich dzieci budziły się w nocy z powodu zaburzeń ruchowych. Ogólnie nie stwierdzono istotnych różnic w zaburzeniach snu między różnymi grupami wiekowymi.

Najczęściej podawanymi lekami na zaburzenia snu były melatonina, hydrat chloralu i lewomepromazyna. Spośród trzech dzieci, które otrzymywały gabapentynę, jedna rodzina stwierdziła, że to fantastyczny lek, bo dzięki niemu dziecko przesypiało całą noc.

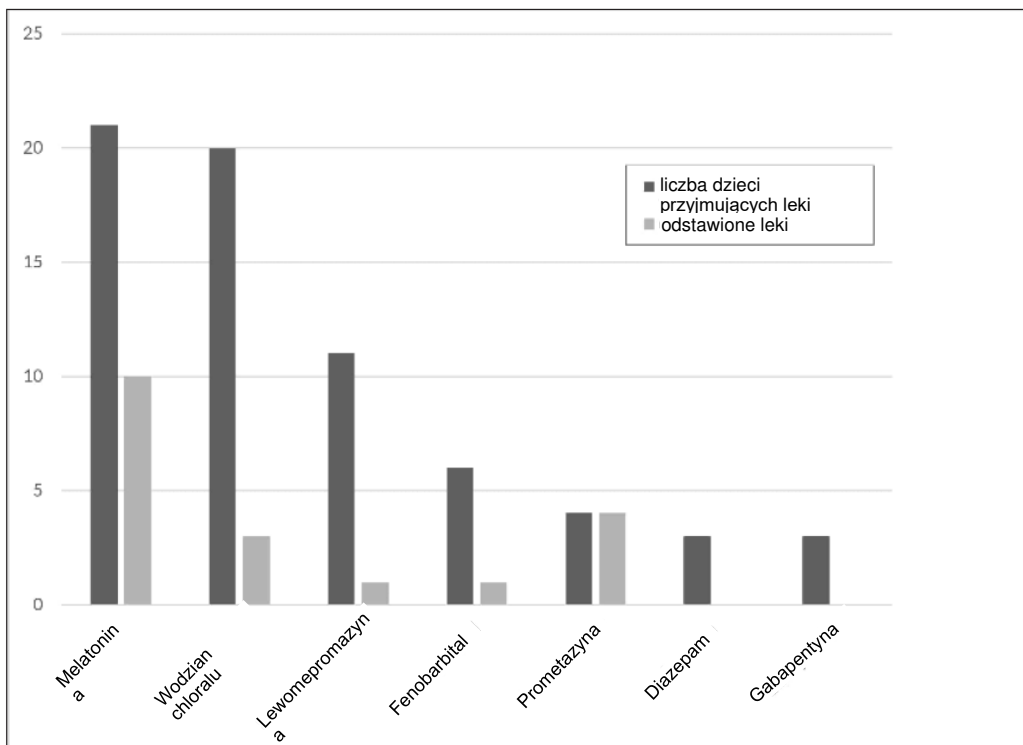
Leki, które rodzice zgłaszali jako stosowane w co najmniej dwóch przypadkach zaburzeń snu, przedstawiono na rys. 10.

Tabela leków stosowanych w leczeniu zaburzeń snu

Substancja		Informacje ogólne	Badanie z 2023 r.
Melatonina (Slenyto®)	Postać podania	Tabletki	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Zaburzenia snu	Zaburzenia snu
	Dawkowanie		11 zgłoszonych przypadków: średnio 5 mg/kg/dobę (2-10 mg/kg/dobę) w 1-2 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny odstawienia	Senność, wyczerpanie, wahania nastroju, ból głowy, drażliwość, agresywność, poranne zmęczenie	głównie brak skuteczności
Hydrat chloralu (preparat sporządzany indywidualnie; nie ma zatwierdzonego leku dla dzieci)	Postać podania	Roztwór doustny (100 mg/ml), doodbytniczy roztwór olejowy (200 mg/ml)	Doustnie, przez sondę lub doodbytniczo
	Wskazania	Zaburzenia snu, w celu uspokojenia stanów pobudzenia	Zaburzenia snu, zaburzenia motoryczne, niepokój, zaparcia
	Dawkowanie		5 zgłoszonych przypadków: średnio 30,9

Tabela leków stosowanych w leczeniu zaburzeń snu

Substancja		Informacje ogólne	Badanie z 2023 r.
			mg/kg/dobę (14,3-66,7 mg/kg/dobę) w 1-3 dawkach pojedynczych
	Działania niepożądane/przyczyny odstawienia	Senność, zawroty głowy, ból głowy, reakcje paradoksalne (zwiększone pobudzenie), łagodna depresja oddechowa, dezorientacja, splątanie, lęk, zawroty głowy	Nieprzyjemny smak, depresja oddechowa, brak skuteczności
Lewomepromazy (Neurocil [®])	Postać podania	Tabletki, krople, roztwór do wstrzykiwań	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Niespokojność i pobudzenie, silny i przewlekły ból	Zaburzenia snu, niepokój
	Dawkowanie		8 zgłoszonych przypadków: średnio 2 mg/kg/dobę (0,2-10,5 mg/kg/dobę) w 1-2 dawkach pojedynczych
Lewomepromazy (Neurocil [®]) – ciąg dalszy	Działania niepożądane/przyczyny odstawienia	Przyrost masy ciała, zmęczenie, zaburzenia motoryczne, sporadycznie: drgawki, zaburzenia widzenia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia krążenia, uczucie zatkanego nosa, problemy żołądkowo-jelitowe, problemy z oddawaniem moczu	Niska skuteczność, nasilenie napadów padaczkowych
Fenobarbital	Patrz 4.3 Padaczka		
Prometazyne	Patrz 4.11 Niepokój		
Diazepam	Patrz 4.11 Niepokój		
Gabapentyna	Patrz 4.3 Padaczka		



Rys. 10: Leki stosowane w leczeniu zaburzeń snu

4.9 Zaburzenia termoregulacji

Normalna temperatura ciała dziecka zależy od kilku czynników (wiek, metoda pomiaru, pora dnia, poziom aktywności itp.). Średnio, normalna temperatura doodbytnicza wynosi od 36,6°C do 37,4°C. Temperaturę powyżej 37,5°C uznaje się za podwyższoną, od 38,1°C do 38,5°C za łagodną gorączkę, a powyżej 38,6°C za gorączkę. Punkt, w którym pacjent zaczyna subiektywnie odczuwać złe samopoczucie, różni się w zależności od osoby.

U dzieci z PCH2 wielokrotnie obserwowano zaburzenia termoregulacji w postaci hipotermii (zbyt niska temperatura ciała) lub hipertermii (zbyt wysoka temperatura ciała). W tym kontekście często zgłaszano, że wysoka lub niska (zazwyczaj zbyt wysoka) temperatura ciała nie ma wyraźnej przyczyny infekcyjnej. Sugeruje to, że dzieci z PCH2 mogą cierpieć na tzw. zaburzenie termoregulacji ośrodkowej, w którym

podwzgorze nie reguluje prawidłowo temperatury ciała.

Ponadto u wielu dzieci z PCH2 podczas infekcji obserwuje się gwałtowny wzrost temperatury, któremu towarzyszy silny niepokój i płacz; w niektórych przypadkach niepokój pojawia się jeszcze przed mierzalnym wzrostem temperatury. Dlatego wielu rodziców zaleca uważne monitorowanie temperatury ciała dziecka, jeśli zauważysz u niego zwiększony niepokój.

W pojedynczych przypadkach u dzieci z PCH2 opisywano tzw. rabdomiolizę [22]. Oznacza to rozpad mięśni szkieletowych i wynikające z tego uwolnienie składników mięśniowych. Może to wystąpić podczas napadów padaczkowych, ale także podczas ekstremalnego wysiłku fizycznego, np. przy wysokiej gorączce lub podczas infekcji. Uwolnione składniki mięśniowe uszkadzają nerki, co ostatecznie może prowadzić do niewydolności nerek.

Leczenie

Leki przeciwgorączkowe (np. ibuprofen, paracetamol) nie zawsze skutecznie obniżają temperaturę ciała u dzieci z PCH2, ale w połączeniu z lekami uspokajającymi mogą pomóc złagodzić niepokój u dziecka z gorączką. Natomiast fizyczne schładzanie (chłodna kąpiel, zimne okłady) często pomaga obniżyć temperaturę ciała.

Wskazówki do wypróbowania

- W przypadku niewyjaśnionego, zwiększonego niepokoju lub dyskomfortu u dzieci, regularnie mierz temperaturę ciała
- Jeśli temperatura ciała jest wysoka, spróbuj podać chłodną kąpiel i/lub zimny okład (uwaga: nie za zimny, raczej letni)
- Zadbaj o wystarczające nawodnienie
- Podawaj leki przeciwgorączkowe po konsultacji z pediatrą
- Skonsultuj się z lekarzem jak najwcześniej, jeśli powyższe opcje nie przynoszą odpowiedniej ulgi lub jeśli nie masz pewności

Każdy reaguje inaczej na podwyższoną temperaturę ciała. Nawet niewielka gorączka może powodować poważny dyskomfort. Dziecko z PCH2 nie jest w stanie tego wyrazić, więc zwracaj większą uwagę na inne oznaki dyskomfortu i reaguj odpowiednio!

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Zaburzenia termoregulacji wystąpiły u 38 z 65 dzieci, średnio po raz pierwszy w wieku dwóch lat. Zaburzenia termoregulacji ustąpiły dopiero u trzech dzieci w późniejszym wieku. Ogólnie rzecz biorąc, zaburzenia termoregulacji wydawały się stawać mniej nasilone wraz z wiekiem dzieci. Zaburzenia termoregulacji występowały głównie codziennie. Gorączka bez wyraźnej przyczyny infekcyjnej wystąpiła u 28 dzieci, a niska temperatura ciała u jedenastu. U połowy dzieci nie zaobserwowano wahań stanu zdrowia w zależności od pory roku lub temperatury otoczenia. Dwadzieścioro dzieci czuło się lepiej latem, a tylko jedno zimą. U dwanaścioro dzieci stan się pogarszał przy zimnej pogodzie, a u jedenastu przy upalnej.

Trzy rodziny niezależnie od siebie napisały w polu tekstowym, że ich dzieci są bardzo wrażliwe na pogodę; we wszystkich trzech przypadkach padaczka nasilała się w zależności od pogody.

Dodatkowo trzy rodziny opisały w tym polu bardzo gwałtowne wzrosty temperatury bez wyraźnej przyczyny.

W przypadku gorączki często podawano paracetamol lub ibuprofen, przy czym jedno dziecko reagowało na oba leki paradoksalnym wzrostem temperatury. W jednym przypadku stwierdzono, że gorączka bez rozpoznawalnej przyczyny nie ustępowała po podaniu typowych leków przeciwgorączkowych.

4.10 Zakłócenia oddychania (bezdech)

Słowo „bezdech” pochodzi od greckiego słowa „apnoia”, co oznacza brak oddychania. Bezdech to zatem zatrzymanie oddechu. To zatrzymanie oddechu może trwać od kilku sekund do kilku minut i może prowadzić do niedoboru tlenu we krwi. Jeśli przerwy w oddychaniu występują głównie podczas snu, nazywa się to bezdechem sennym.

Dzieci z PCH2 zwykle mają problemy z oddychaniem, w tym bezdech, już od najmłodszych lat. Bezdechy zwykle występują w nocy. Kiedyś dość często pojawiały się doniesienia o dzieciach z PCH2, które umierały w niewyjaśniony sposób podczas snu. Nie jest jasne, czy bezdech zawsze był przyczyną tych zgonów. Niemniej jednak wiele dzieci jest obecnie monitorowanych w nocy za pomocą pulsoksymetru, który mierzy tętno i nasycenie krwi tlenem oraz uruchamia alarm w przypadku nieprawidłowości. Niewyjaśnione zgony nocne są obecnie rzadkością dzięki zwiększonemu monitorowaniu w nocy.

Stan układu oddechowego pogarsza się w okresach intensywnego wydzielania śluzu lub ostrych infekcji górnych dróg oddechowych. Ulgę mogą przynieść inhalacje, odpowiednie leki na przeziębienie lub odsysanie śluzu.

Wskazówki do wypróbowania

- Jeśli występuje bezdech (senny) lub istnieje podejrzenie jego wystąpienia, w porozumieniu z lekarzami prowadzącymi należy wprowadzić nocne monitorowanie za pomocą pulsoksymetru
- UWAGA: zazwyczaj wystarczają proste pulsoksymetry. Bardziej skomplikowane urządzenia, takie jak te, które rejestrują również EKG, powodują częste fałszywe alarmy i mogą w związku z tym znacznie zakłócać sen
- Wypróbuj różne pozycje do spania (np. lekko uniesiona górna część ciała)
- Skonsultuj się z pediatrą, czy warto mieć pod ręką sprzęt do podawania tlenu i odsysania na wypadek nagłych sytuacji oraz czy warto przejść szkolenie z ich obsługi.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Bezdech wystąpił u 46 z 65 dzieci, średnio po raz pierwszy w wieku jedenastu miesięcy (najwcześniej zaraz po urodzeniu, najpóźniej około dwunastego roku życia). Bezdech występował również głównie w nocy; tylko u pięciorga dzieci bezdechy występowały wyłącznie w ciągu dnia. U siedmiorga dzieci bezdech ustąpił, średnio w wieku 13 miesięcy. W jednym przypadku ustąpienie bezdechu wiązało się z leczeniem cytrynianem kofeiny. U innego dziecka, które urodziło się przedwcześnie, bezdech występował tylko w okresie wcześniactwa. Bezdechy były spowodowane głównie napadami padaczkowymi, a następnie mechaniczną niedrożnością dróg oddechowych, niejasnymi przyczynami, upośledzonym napędem oddechowym i emocjami.

Trzynaściorgu dzieciom podawano tlen (pięciorgu codziennie, ośmiorgu tylko w przypadku infekcji), a ośmioro dzieci korzystało z domowej wentylacji (siedmiorgo tylko podczas snu, jedno dziecko w trybie ciągłym). Sześciu z 65 dzieci miało wykonaną tracheostomię, średnio w wieku sześciu lat. Według rodziców zaletami tracheostomii było odsysanie ciał obcych oraz mniejsze zapotrzebowanie na znieczulenie podczas zabiegów chirurgicznych (ponieważ do wentylacji nie jest wymagana intubacja). Dodatkowymi zaletami była lepsza jakość życia dzięki łatwiejszemu oddychaniu i łatwiejszej inhalacji. Wady obejmowały wynikające z tego zaburzenia mechaniczne, zwiększone trudności w połykaniu oraz trwałą zależność. Pulsoksymetr lub monitor domowy zakupiono dla 25 z 52 dzieci i w większości przypadków był on używany co najmniej raz

w tygodniu. Terapie stosowane głównie profilaktycznie w przypadku problemów oddechowych można znaleźć w sekcji 4.7 Podatność na infekcje.

4.11 Płacz / silny niepokój

Rodzice często czują się bezradni i zdesperowani z powodu krzyków, płaczu i oczywistego dyskomfortu własnego dziecka, którego nie potrafią wyjaśnić. Gdyby tylko mogli zrozumieć, na czym polega problem i jak pomóc dziecku. Jednocześnie częsty i długotrwały płacz lub krzyki mogą również powodować wysoki poziom stresu u opiekunów.

Sytuacja dzieci z PCH2

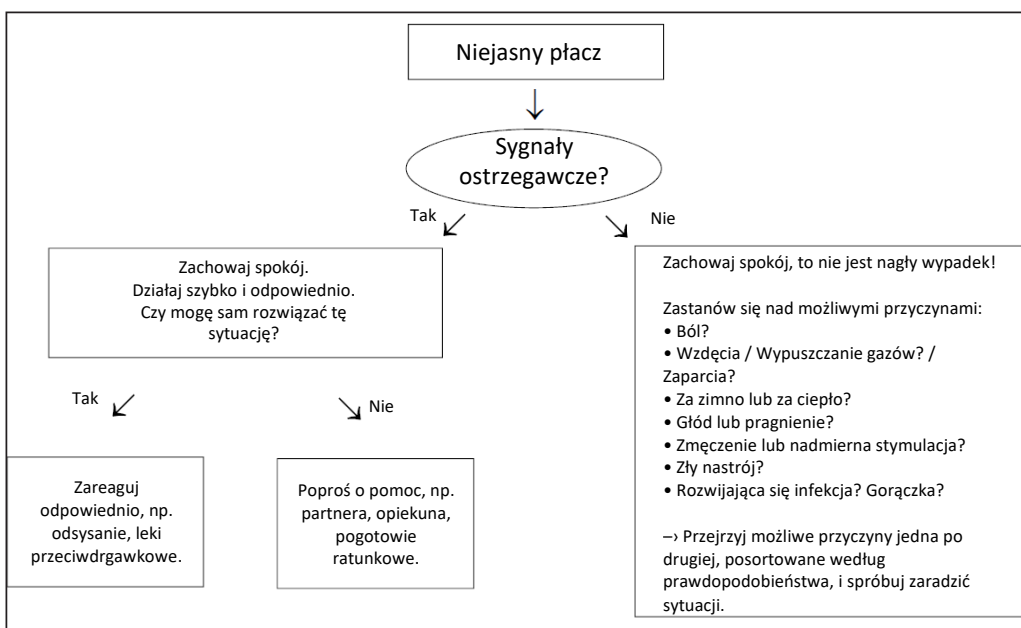
Rodzice niemowlęcia z PCH2 początkowo stają przed podobnymi wyzwaniem, co rodzice zdrowego dziecka. Dlaczego moje dziecko płacze? Czy jest głodne, czy potrzebuje pocieszenia, czy jest przytłoczone, czy coś je boli? Istnieją jednak bardziej konkretne przyczyny ciągłego płaczu, o których rodzice dzieci z PCH2 zawsze pamiętają.

Są to wyzwania, które utrzymują się u dzieci z PCH2 wraz z wiekiem. Dzieci nie potrafią komunikować się werbalnie i dlatego nie potrafią wyjaśnić przyczyny swojego obecnego dyskomfortu. Nawet w starszym wieku zazwyczaj potrafią to wyrazić jedynie poprzez płacz, krzyki lub zmiany w sposobie poruszania się.

Z czasem większość rodziców staje się ekspertami w sprawach własnych dzieci i zazwyczaj potrafi dość szybko zidentyfikować problemy. Rodzice dzieci z PCH2 coraz lepiej uczą się rozumieć niewerbalny język swoich pociech. Chociaż zaburzenia motoryczne w postaci nieskoordynowanych ruchów są częścią PCH2, wielu rodziców potrafi rozpoznać u swoich dzieci dyskomfort, ból, radość lub inne emocje, np. na podstawie zmian w ich wzorcach ruchowych.

Jednak nawet doświadczeni rodzice mogą osiągnąć granice wytrzymałości w obliczu uporczywego płaczu lub silnego niepokoju u swoich dzieci, gdy wszystkie dotychczasowe sposoby zawodzą. Pomocna jest tu mała lista kontrolna w głowie (lub na papierze), którą możesz przejrzeć w takich sytuacjach. Taka lista kontrolna może również pomóc innym osobom opiekującym się Twoimi dziećmi (krewnym, opiekunom itp.), które nie są jeszcze zaznajomione z ich „językiem niewerbalnym”.

Lista kontrolna w przypadku niejasnego płaczu / silnego niepokoju



Czym są sygnały ostrzegawcze?

Sygnały ostrzegawcze to znaki ostrzegawcze – w przypadku niejasnego płaczu są to rzeczy, które powinny wzbudzić w tobie czujność wykraczającą poza normalny poziom. Rodzice często z czasem wykształcają w tym zakresie instynkt. Poniżej wymieniono kilka sygnałów ostrzegawczych związanych z niejasnym płaczem:

- sinica skóry, zwłaszcza na twarzy
- drgawki (trwające, zbliżające się lub właśnie minione)
- silne dławienie się lub sapanie

Oczywiście te sygnały ostrzegawcze nie muszą koniecznie występować w połączeniu z płaczem – zawsze powinny skłaniać do podjęcia natychmiastowych działań.

W takich przypadkach należy podjąć natychmiastowe i odpowiednie działania. W przypadku napadu padaczkowego, jeśli rodzice mają doświadczenie w jego leczeniu, można podać odpowiednie leki (patrz 4.3 Padaczka).

Jeśli dziecko ma trudności z oddychaniem, np. z powodu nagromadzenia dużej ilości śluzu w ciągu ostatnich kilku dni, można spróbować odsysania. Jeśli trudności w oddychaniu mogą być spowodowane zakrztuszeniem się przedmiotem lub przedostaniem się pokarmu do dróg oddechowych i nie da się ich natychmiast usunąć, należy tracić czasu i należy wezwać pogotowie ratunkowe.

To samo dotyczy wszystkich innych sytuacji, których nie da się szybko i bezpiecznie opanować.

Inne przyczyny niejasnego płaczu / silnego niepokoju

Najpierw poświęć chwilę, żeby ustalić, co dziecko próbuje przekazać swoim płaczem. Dziecko nie płacze po to, żeby irytować rodziców, robi to, bo w tej sytuacji jest to jedyny sposób, w jaki potrafi się porozumieć, i chce zwrócić uwagę na jakiś problem.

Najbardziej prawdopodobne przyczyny, które często można szybko rozwiązać, to głód, pragnienie, zbyt wysoka lub zbyt niska temperatura, niewygodna pozycja lub pełna pielucha.

Czy dziecko może być zmęczone? Może wrażeń doświadczonych w ciągu dnia było po prostu za dużo?

Być może jest znudzone lub ma zły humor (co czasem zdarza się każdemu)?

Czy to może być początek infekcji? Jeśli tak, warto zmierzyć temperaturę i powtarzać to co 10–15 minut, żeby uniknąć gwałtownego wzrostu temperatury, który wymagałby natychmiastowej interwencji.

Czy dziecko odczuwa ból, a jeśli tak, to gdzie?

- Kiedy dziecko ostatnio miało wypróżnienie?
- Jeśli dziecku często się odbija, przyczyną może być refluks żołądkowy.
- Jeśli brzuch wygląda na wzdęty, może to być gaz.
- Zbyt dużo gazu w żołądku może powodować dyskomfort i ból. Może dziecku musi się odbić, albo gaz można odessać przez zgłębnik do karmienia?
- Czy dziecko uderzyło się o coś, zostało użądłone przez owada lub w jakiś inny sposób się zraniło?
- Ból spowodowany infekcją (np. ból ucha, gardła czy ból podczas oddawania moczu) jest często trudniejszy do rozpoznania przez rodziców. Jedynym rozwiązaniem jest zmierzenie temperatury i skonsultowanie się z pediatrą.

Uwaga: Nasilenie niepokoju lub płaczu nie zawsze bezpośrednio wskazuje na nasilenie dyskomfortu lub bólu. Dziecko z PCH2 żyje terazniejszością. Najważniejsze dla niego jest to, co w danej chwili jest irytujące lub bolesne. Nie jest w stanie ocenić intensywności („Już wcześniej miałem silniejszy ból”) ani ram czasowych („Za chwilę minie”, „Za chwilę zjem, dam radę wytrzymać”).

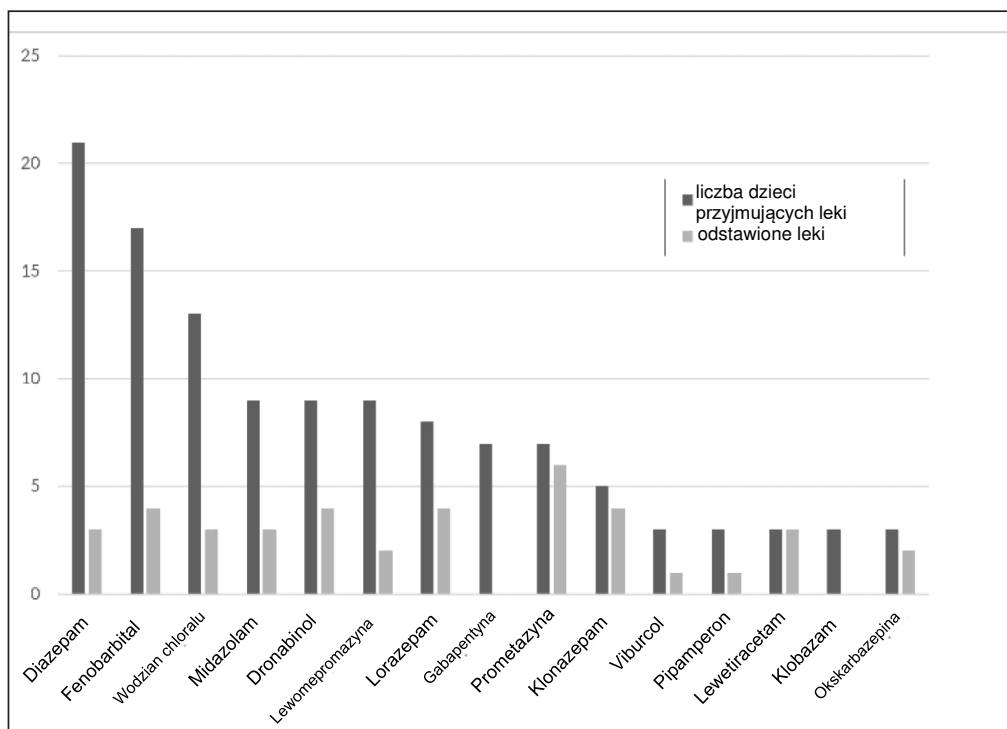
Czasami możesz nie znaleźć powodu płaczu lub niepokoju. Ważne jest, żeby być cierpliwym i wyrozumiałym, uspokajać i pocieszać dziecko (jeśli to możliwe, zmieniajcie się, żebyście sami mogli trochę odpocząć).

Podanie środka przeciwbólowego lub uspokajającego, z którym już masz doświadczenie, może czasem uspokoić sytuację, nawet jeśli nie znasz dokładnej przyczyny, pomagając w ten sposób zarówno dziecku, jak i rodzinie.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Silny niepokój wystąpił u wszystkich dzieci, których rodziny przekazały informacje na ten temat (52/52). Średnio po raz pierwszy występowało to w wieku sześciu miesięcy, najwcześniej bezpośrednio po urodzeniu, a najpóźniej w wieku siedmiu lat. Główną przyczyną silnego niepokój był ból, a następnie refluks, zaparcia i emocje. W wielu przypadkach przyczyna pozostawała niejasna. Większość dzieci wykazywała silny niepokój co najmniej raz w tygodniu, co zazwyczaj można było złagodzić za pomocą leków.

Leki, które rodzice zgłaszali jako stosowane w co najmniej dwóch przypadkach w leczeniu niepokój, przedstawiono na rys. 11



Rys. 11: Leki stosowane w leczeniu niepokój

Tabela leków stosowanych w leczeniu niepokoju

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Diazepam (Valium®)	Postać podania	Tabletki, krople, czopki, rurka doodbytnicza, roztwór do wstrzykiwań, emulsja do wstrzykiwań	Doustnie, przez sondę, doodbytniczo
	Wskazania	Środek uspokajający, zwiotczający mięśnie, drgawki, drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, środek przeciwlękowy	Niespokojność, zaburzenia motoryczne, drgawki
	Dawkowanie		Leki doraźne, 14 zgłoszonych przypadków: średnio 3,9 mg/dawka (0,5–10 mg/dawka)
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Niedociśnienie, depresja oddechowa, zmęczenie, senność; w przypadku drgawek tonicznych: ryzyko nasilenia objawów w połączeniu z benzodiazepiną	brak powodów odstawienia leku specyficznych dla tej substancji
Fenobarbital	Patrz 4.3 Padaczka		
Wodzian chloralu	patrz 4.8 Zaburzenia snu		
Midazolam	Postać podania	Tabletki, roztwór do wstrzykiwań (można też stosować donosowo), wlew, roztwór doustny	Doustnie, przez sondę, doodbytniczo, donosowo
	Wskazania	Środek uspokajający, drgawki, drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, środek przeciwlękowy	Niepokój, drgawki
	Dawkowanie		Leki doraźne, 9 zgłoszonych przypadków: średnio 0,24 mg/kg (0,05–0,52 mg/kg)
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	depresja oddechowa, senność, zmęczenie, nudności, wymioty	Utrata skuteczności, wymioty

Tabela leków stosowanych w leczeniu niepokoju

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Dronabinol (syntetyczny tetrahydrokannabinol, THC)	Postać podania	W Niemczech tylko w postaci kropli olejowych (w USA dostępne są kapsułki)	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Ból, spastyczność, utrata apetytu, nudności związane z ciężkimi chorobami, padaczka	Niespokojność, zaburzenia motoryczne, ból, spastyczność
	Dawkowanie		Leczenie długoterminowe, 9 zgłoszonych przypadków: średnio 0,8 mg/kg/dobę (0,35–1,6 mg/kg/dobę) w 2–3 pojedynczych dawkach
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zawroty głowy, senność, zaburzenia koncentracji, wahania nastroju, objawy żołądkowo-jelitowe	Utrata skuteczności, nasilenie bólu brzucha, tachykardia, niepokój
Lewomepromazyna	patrz 4.8 Zaburzenia snu		
Lorazepam (Tavor®)	Postać podania	Tabletki, wlew	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Krótkotrwałe leczenie stanów lękowych, napięcia i pobudzenia, a także zaburzeń snu przez nie wywołanych	Niepokój, drgawki, zaburzenia snu, zaburzenia motoryczne
	Dawkowanie		Leki doraźne, 7 zgłoszonych przypadków: średnio 0,03 mg/kg/dawka (0,02–0,05 mg/kg/dawka)
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Sedacja, zmęczenie, zawroty głowy, rozwój uzależnienia, reakcje paradoksalne, takie jak lęk i niepokój	Brak konieczności, rozwój uzależnienia, paradoksalne nasilenie stanów niepokoju
Gabapentyna	Patrz 4.3 Padaczka		

Tabela leków stosowanych w leczeniu niepokoju

Substancja		Informacje ogólne	Badanie naturalnego przebiegu choroby
Prometazyna (Atosil [®])	Postać podania	Krople, tabletki, roztwór do wstrzykiwań	Doustnie
	Wskazania	Lek przeciwhistaminowy: Niepokojność i pobudzenie, nudności, wymioty, zaburzenia snu	Niespokojność, zaburzenia snu, zaburzenia motoryczne
	Dawkowanie		Głównie jako lek doraźny, brak danych dotyczących dokładnego dawkowania
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Sedacja, bardzo rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki, paradoksalna stymulacja ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie u dzieci i podczas infekcji	Szczególnie złośliwy zespół neuroleptyczny, lepsza skuteczność innych substancji, efekty paradoksalne, wywoływanie drgawek, nieskuteczność
Klonazepam (Rivotril [®])	Postać podania	Tabletki, krople	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Lek przeciwpadaczkowy: Terapia wspomagająca lub w przypadku nieskuteczności innych leków przeciwpadaczkowych	Niespokojność, drgawki, zaburzenia motoryczne, zaburzenia snu
	Dawkowanie	Stopniowe zwiększanie dawki, duże różnice w zależności od wieku	Głównie jako leczenie długoterminowe, brak danych dotyczących dokładnego dawkowania
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Czasami: wysypka, często: działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. senność, osłabienie mięśni	Efekt przyzwyczajania, wysypka, stosowane jako lek ratunkowy

4.12 Ból

Ból może być przyczyną zarówno płaczu bez wyraźnego powodu, jak i niespokojności bez płaczu.

Ból z kolei może mieć różne przyczyny, wymienione już w poprzedniej sekcji.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Rodzice dotkniętych chorobą dzieci wskazali ból jako główną przyczynę niepokoju (48/52). Podejrzewano również, że ból jest główną przyczyną napadów dystonicznych (9/25), a także postaw dystonicznych, które nie spełniają kryteriów napadu dystonicznego (17/24).

Leki, które rodzice zgłaszali jako stosowane w więcej niż dwóch przypadkach w celu uśmierzania bólu, przedstawiono na rys. 12.

Rys. 12: Leki stosowane w leczeniu bólu

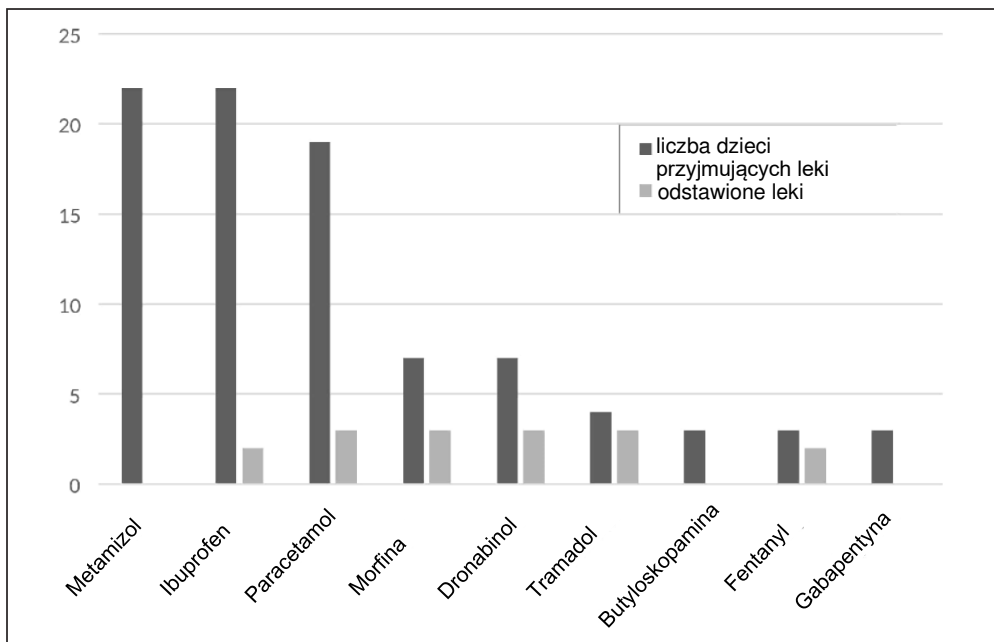


Tabela leków przeciwbólowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie z 2023 r.
Metamizol (Novaminsulfon [®] , Novalgin [®])	Postać podania	Tabletki, krople, roztwór do wstrzykiwań, czopki	Doustnie, przez sondę lub doodbytniczo
	Wskazania	Ból, wysoka gorączka	Ból, niepokój, kolka, gorączka, zaburzenia termoregulacji
	Dawkowanie		18 zgłoszonych przypadków: średnio 17,2* mg/kg/dawka (0,03–69,4* mg/kg/dawka)
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Zmniejszona liczba leukocytów	W dwóch przypadkach nie podawano przez dłuższy czas z powodu braku skuteczności
	Inne		W jednym przypadku opisano to jako kluczowy lek
Ibuprofen (Nurofen [®])	Postać podania	Tabletki, syrop, roztwór do infuzji, krem, żel, czopki	Doustnie, przez sondę lub doodbytniczo
	Wskazania	Ból, stan zapalny, gorączka	Ból, kolki, niepokój, gorączka
	Dawkowanie		Analiza niemożliwa z powodu nieprawidłowych danych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Objawy żołądkowo-jelitowe, np. refluks → w przypadku krwawych wymiotów lub stolca po podaniu, natychmiast skonsultuj się z lekarzem	„Problemy żołądkowe”

Tabela leków przeciwbólowych

Substancja		Informacje ogólne	Badanie z 2023 r.
Acetaminofen / paracetamol (Tylenol®)	Postać podania	Tabletki, syrop, roztwór do wstrzykiwań, czopki	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Ból, gorączka	Ból, niepokój, gorączka, zaburzenia termoregulacji
	Dawkowanie		Analiza niemożliwa z powodu nieprawidłowych danych
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Czasami: zapalenie wątroby po długotrwałej terapii wysokimi dawkami, poza tym niewiele skutków ubocznych	Brak skuteczności, brak konieczności
Morfina	Postać podania	Tabletki, infuzja, roztwór, krople	Doustnie lub przez sondę
	Wskazania	Silny i ekstremalny ból	Ból, niepokój, kolki, duszności, lęk
	Dawkowanie	Różne dawki w zależności od wieku	Zbyt mało informacji na temat dawkowania
	Działania niepożądane/przyczyny przerwania leczenia	Wahania nastroju, zaparcia, nudności	Brak wskazań, zaparcia, zwiększone wydzielanie
Dronabinol	patrz 4.11 Niepokój		

5 Opieka nad dzieckiem z PCH2 i życie z nim

5.1 Postrzegane nasilenie objawów i jakość życia

Rodziny dzieci z rzadką chorobą neuropediatryczną często doświadczają obniżenia jakości życia.

Do tej pory przeprowadzono tylko jedno badanie poświęcone konkretnie PCH2, w którym bardziej szczegółowo zbadano wpływ choroby na jakość życia rodzin [23]. Rodzice dzieci z PCH2 wykazywali obniżoną jakość życia w porównaniu z rodzicami zdrowych dzieci, przy czym szczególnie dotknięte tym problemem były matki. Matki często mają ograniczone możliwości rozwoju zawodowego z powodu opieki nad chorym dzieckiem. Badania nad innymi rzadkimi chorobami wskazują, że rodzeństwo również odczuwa obniżenie jakości życia, na przykład dlatego, że ma mniej możliwości uczestniczenia w zajęciach rekreacyjnych.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

W ramach badania poproszono rodziców o ocenę w skali od 0 do 10 ogólnego wpływu choroby i typowych objawów PCH2 zarówno na chore dziecko, jak i na nich samych. Wyniki pokazały duże obciążenie objawami u dzieci i odpowiednio duże ogólne obciążenie chorobą u rodziców. Jeśli chodzi o poszczególne objawy, rodzice zawsze odczuwali to bardzo dotkliwie, gdy postrzegali dany objaw jako niepokojący i stresujący dla dziecka. Rodzice czuli się subiektywnie nieco bardziej obciążeni niż ich dziecko tylko w przypadku zaburzeń snu u dziecka. Jako najbardziej stresujący (zarówno dla chorego dziecka, jak i dla rodziców) oceniono objaw „niepokój”. Podobnie „epizodyczny ból brzucha” i ogólnie „problemy żołądkowo-jelitowe” również stanowiły duże obciążenie dla dzieci (a co za tym idzie, dla ich rodziców). Najmniej stresującym objawem były „napady padaczkowe”. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że wiele młodszych dzieci z PCH2A nie ma napadów padaczkowych, więc objawy te nie stanowią dla tych rodzin obciążenia. Jednak napady padaczkowe prawdopodobnie stanowią duże obciążenie dla dotkniętych chorobą rodzin tuż po postawieniu diagnozy lub w okresach nasilenia napadów; obciążenie to znów maleje, gdy dawki leków przeciwpadaczkowych zostaną dostosowane do stabilnego poziomu. Napady padaczkowe mają wtedy wpływ na codzienne życie tylko

w niektórych fazach. W odniesieniu do różnych grup wiekowych (< 2 lata, 2–9 lat, > 9 lat) zaobserwowano wyraźny spadek (subiektywnego) obciążenia związanego z zaburzeniem (ogólnego obciążenia i niektórych indywidualnych objawów) w wieku powyżej 9 lat. Przypuszcza się, że wynika to z efektu przyzwyczajenia, większych szans na przeżycie u dzieci z mniej nasilonymi objawami oraz zwiększonej opieki zewnętrznej w miarę jak dzieci dorastają.

5.2 Odżywianie

Dzieci z zaburzeniami rozwoju mają inne zapotrzebowanie na płyny i kalorie niż zdrowe dzieci. Istnieją badania dotyczące wydatku energetycznego u dzieci z porażeniem mózgowym. Niemniej jednak Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci zaleca stosowanie norm referencyjnych dla zdrowych dzieci.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Okres niemowlęcy: Karmienie piersią było możliwe u 15 z 65 niemowląt, średnio od 1,5 tygodnia do sześciu miesięcy życia. 48 niemowląt nie mogło być karmionych piersią. Większość dzieci (45 z 53) otrzymywała odciągnięte mleko matki do prawie czwartego miesiąca życia. Dwie trzecie dzieci od około drugiego miesiąca życia otrzymywało wyłącznie mieszankę dla niemowląt, podczas gdy jedna trzecia nie otrzymywała jej w ogóle. Większość dzieci (48 z 53) otrzymała swój pierwszy posiłek w postaci puree średnio w wieku sześciu miesięcy.

Karmienie doustne: Prawie wszystkie dzieci w pewnym momencie swojego życia były w stanie być karmione drogą doustną. Większość dzieci potrzebowała 30 minut na spożycie posiłku drogą doustną. 17 z 53 dzieci było w całym swoim życiu karmionych wyłącznie drogą doustną; w momencie badania miały średnio cztery lata. Nawet dzieci, które miały założoną sondę, często były nadal karmione doustnie. Czworo dzieci nigdy w życiu nie było karmionych drogą doustną.

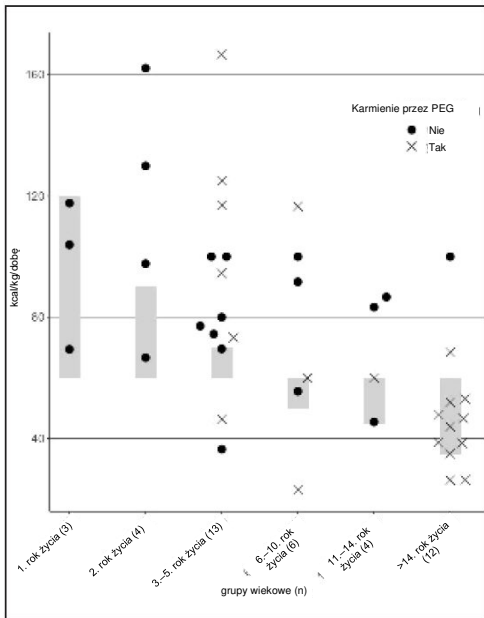
Tylko pięcioro dzieci musiało być karmionych przez dostęp dożylny, większość z nich tylko tymczasowo w szpitalu.

Dieta: Jedenaścioro z 53 dzieci otrzymywało dietę wysokokaloryczną, 7 z 53 dietę bezlaktozową, 4 z 53 dietę bezglutenową, a 2 z 53 dietę dla dzieci z nietolerancją białka mleka krowiego (nietolerancja produktów mlecznych). Trójka dzieci otrzymywała dietę „ograniczającą wzdęcia”. Nie sprawdzono, czy dzieci te faktycznie miały nietolerancję laktozy, glutenu lub mleka krowiego.

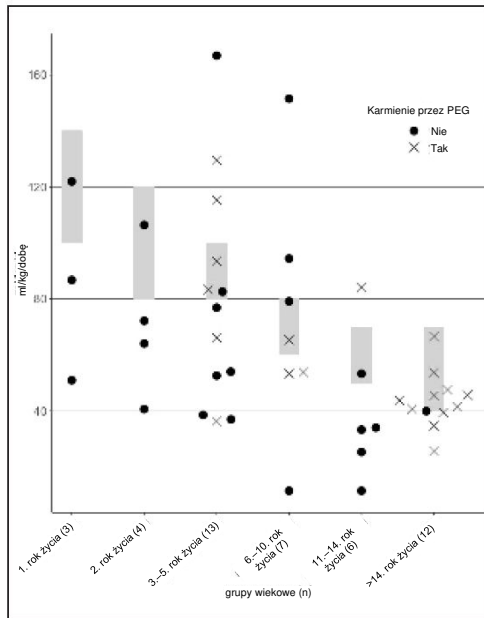
Suplementy diety: U ponad połowy dzieci podawano pierwiastki śladowe i witaminy, najczęściej witaminę D, a następnie żelazo, cynk, witaminę B12, kwas foliowy i selen. Trójka dzieci otrzymywała suplementy złożone, zawierające kilka witamin i pierwiastków śladowych.

Spożycie płynów i kalorii: W grupie wiekowej od trzech do pięciu lat średnie spożycie płynów wynosiło 76,9 ml/kg/dzień, a średnie spożycie kalorii – 80 kcal/kg/dzień. W grupie wiekowej od 6 do 10 lat średnie spożycie płynów wynosiło 65,4 ml/kg/dzień, a kalorii – 75,8 kcal/kg/dzień. W grupie wiekowej 11–14 lat średnie spożycie płynów wynosiło 33,7 ml/kg/dzień. Dzieci powyżej 14 roku życia otrzymywały średnio 42,7 ml/kg/dzień płynów do picia i 45,3 kcal/kg/dzień pożywienia. Dostępnych danych było zbyt mało, aby obliczyć statystycznie poprawną średnią dla dzieci poniżej trzeciego roku życia oraz w wieku 11–14 lat (tylko spożycie kalorii).

Rys. 13 przedstawia spożycie kalorii u dzieci z PCH2, a rys. 14 – spożycie płynów u dzieci z PCH2. Szary słupek pokazujący zalecane spożycie płynów i kalorii dla różnych grup wiekowych pochodzi z książki „Ernährungsmedizin Pädiatrie [Medycyna żywieniowa w pediatrii]” autorstwa Jochuma [21], wydanej w 2013 roku.



Rys. 13: Spożycie kalorii u dzieci z PCH2 (kropki) i dane porównawcze dla zdrowych dzieci (szare słupki)



Rys. 14: Spożycie płynów u dzieci z PCH2 (kropki) i dane porównawcze dla zdrowych dzieci (szare słupki)

5.3 Sondy do karmienia

Wiele rodzin początkowo waha się przed zastosowaniem sondy żywieniowej. Może to być postrzegane jako kolejny krok w opiece nad dzieckiem, a nawet jako poczucie porażki w zakresie prawidłowego karmienia własnego dziecka, albo wynikać z obaw związanych z ryzykiem operacyjnym. Ogólnie rzecz biorąc, jest to osobista decyzja, którą każda rodzina podejmuje w porozumieniu z lekarzami. Zależy ona od wielu czynników i musi być na bieżąco weryfikowana. Jeśli obecna sytuacja związana z karmieniem dziecka jest postrzegana jako mało stresująca lub stresująca tylko sporadycznie, decyzję o zastosowaniu sondy z pewnością można odłożyć na później. Jeśli jednak karmienie stanowi stałe obciążenie dla dziecka i całej rodziny, wybór karmienia przez sondę może przynieść ulgę. W szczególności większość rodzin biorących udział w pierwszej ankiecie uznała, że wynikająca z tego poprawa sytuacji związanej z karmieniem była wielką ulgą dla nich samych i ich dzieci. (zob. też 4.4 Trudności z karmieniem)

Jakie są rodzaje sond żywieniowych?

Ogólnie rzecz biorąc, karmienie doustne jest nadal możliwe nawet przy założonej sondzie. Sonda może służyć jako jedyny sposób karmienia, ale nie musi. Istnieje różnica między sondami nosowo-żołądkowymi, czyli sondami wprowadzanymi do żołądka przez nos i przełyk, a sondami wprowadzanymi chirurgicznie. Sondy nosowo-żołądkowe łatwo się zakłada, ale nie są one przeznaczone do stałego stosowania.

Sondy wprowadzane chirurgicznie można podzielić na PEG, G-Button/GastroTube i PEJ. PEG to skrót od przezskórnej endoskopowej gastrostomii. Oznacza to, że sonda żywieniowa jest wprowadzana przez skórę bezpośrednio do żołądka. Gdy po czterech tygodniach utworzy się stabilny kanał, sondę PEG można zastąpić sondą GastroTube lub G-button. W przeciwieństwie do sondy PEG, te nie mają wewnętrznej płytki ustalającej, a zamiast tego posiadają balonik blokujący wewnątrz. Z tego powodu G-Button i GastroTube można łatwiej wymienić. Ponadto G-Button wystaje tylko kilka milimetrów ponad poziom skóry, dlatego niektóre dzieci uważają go za mniej drażniący.

W przypadku zaburzeń opróżniania żołądka rurkę żołądkową można uzupełnić rurką sięgającą do jelita cienkiego.

Nazywa się to PEJ (= przeszskórna endoskopowa jejunostomia, ponieważ „jejunum” odnosi się do najwyższego odcinka jelita cienkiego, do którego wprowadza się sondę). Jeśli sonda PEG jest już założona, można wprowadzić sondę do jelita czczego. Alternatywnie można wykonać bezpośrednie nakłucie jelita czczego. Ponieważ jednak podczas żywienia przez PEJ żołądek traci swoją funkcję zbiornika, nie da się podawać posiłków jednorazowo; zamiast tego żywienie przez PEJ musi odbywać się w formie ciągłego wlewu pokarmu (zwykle przez całą noc).

Różne sposoby zakładania sondy PEG

Obecnie sondę PEG zakłada się zazwyczaj endoskopowo, stosując tzw. metodę transiluminacji. Endoskop z źródłem światła wprowadza się do żołądka przez przetyk; następnie dociska się go od wewnątrz do ściany żołądka, tak aby światło prześwitywało przez skórę w miejscu wprowadzenia sondy. W przypadku laparoskopowego wprowadzenia sondy PEG dostęp do żołądka uzyskuje się przez ścianę brzucha przy pomocy kamery, a następnie wprowadza się sondę. Wydaje się, że zabieg laparoskopowy wiąże się z mniejszą liczbą powikłań niż endoskopowe wprowadzenie sondy PEG, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Jednak ze względu na niewielką liczbę przypadków nie można sformułować ogólnego zalecenia na korzyść lub przeciwko jednemu z tych sposobów wprowadzenia sondy.

Różnice między dziećmi z sondą PEG a dziećmi bez niej:

Już pierwsze badanie wykazało pozytywny wpływ żywienia przez sondę PEG na przyrost masy ciała i rozwój wskaźnika BMI w porównaniu z żywieniem wyłącznie doustnym. Jeśli chodzi o przeżywalność, objawy żołądkowo-jelitowe i ogólne objawy typowe dla PCH2, nie wydaje się jednak, żeby była jakaś różnica między dziećmi karmionymi przez sondę a tymi karmionymi doustnie.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Sonda nosowo-żołądkowa: W ciągu swojego życia 27 z 53 dzieci było już karmionych przez sondę nosowo-żołądkową, głównie tymczasowo w szpitalu lub bezpośrednio po urodzeniu.

PEG/G-Button/GastroTube: W ciągu swojego życia 29 z 53 dzieci miało założoną sondę PEG, średnio w wieku dwóch lat. Spośród nich

27 dzieci było również przynajmniej częściowo karmionych przez sondę PEG.

PEJ: Tylko 2 z 53 dzieci było karmionych przez sondę PEJ.

Dzieci karmione wyłącznie przez sondę w większości nadal próbowały smaków pokarmów doustnie.

Zakładanie PEG: Zakładanie endoskopowe powodowało więcej powikłań niż laparoskopowe; różnica nie była statystycznie istotna, a odsetek powikłań nie był znacznie wyższy od tego podawanego w literaturze [27]. Mimo to w literaturze pojawiają się wskazówki, że zakładanie laparoskopowe ma ogólne zalety, a szczególnie u dzieci uznawanych za pacjentów wysokiego ryzyka [24]. Ze względu na małą liczbę przypadków nie można sformułować żadnych zaleceń. Rodzaj założenia PEG zależy od dziecka i doświadczenia chirurga, dlatego jest to decyzja indywidualna.

Dobre samopoczucie pacjentów z sondą PEG: W porównaniu z dziećmi bez sondy PEG nie stwierdzono różnic w przeżywalności, objawach żołądkowo-jelitowych, obciążeniu objawami ani jakości życia u dzieci, które w dłuższej perspektywie były przynajmniej częściowo karmione przez sondę PEG. Stwierdzono jednak, że rozwój masy ciała i wskaźnika BMI był zazwyczaj korzystniejszy u dzieci karmionych przez sondę PEG (choć liczba przypadków była niewielka).

5.4 Hospitalizacja i zabieg chirurgiczny

5.4.1 Hospitalizacja

Prawie wszystkie dzieci z PCH2 były hospitalizowane przynajmniej raz w ciągu swojego życia. Pobyt w szpitalu dzielono na planowy i nagły. Większość dzieci miała jeden planowy i jeden nagły pobyt w szpitalu w pierwszym roku życia. W drugim roku życia liczba hospitalizacji spadła. Tylko nieliczne dzieci były hospitalizowane więcej niż trzy razy rocznie w ciągu pierwszych dwóch lat życia. Od drugiego roku życia dzieci musiały być hospitalizowane średnio dwa razy w roku – raz planowo i raz w trybie nagłym. Również w tym przypadku dzieci, które miały więcej niż trzy pobyty w szpitalu rocznie, stanowiły mniejszość. W pierwszym roku życia średni czas pobytu w szpitalu wynosił 37 dni

(od minimum jednego dnia do maksymalnie 240 dni). W drugim roku życia średni czas pobytu w szpitalu wynosił 23 dni (od minimum jednego dnia do maksymalnie 192 dni).

5.4.2 Zabiegi chirurgiczne i medyczne

Dzieci z PCH2 przechodzą w ciągu swojego życia wiele różnych zabiegów. Najczęstsze zabiegi zostały pokrótce opisane poniżej.

Często wykonuje się endoskopie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podczas endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego za pomocą kamery wprowadzonej przez usta bada się przełyk, żołądek oraz najwyższy odcinek jelita cienkiego, czyli dwunastnicę. W razie potrzeby można pobrać próbki tkanki (biopsję). Z kolei podczas kolonoskopii ocenia się jelito grube i końcowy odcinek jelita cienkiego; w razie potrzeby można tu również pobrać biopsję. Kolonoskopie rzadko wykonuje się u dzieci z PCH2.

Fundoplikacja to operacja, podczas której zwęża się wejście do żołądka. Ma to na celu zmniejszenie refluksu z żołądka do przełyku.

Tracheostomia to sztuczny dostęp do dróg oddechowych poniżej strun głosowych. Wykonuje się ją w przypadku zwężeń powyżej strun głosowych, które mogą powodować duszności, lub gdy potrzebna jest wentylacja. Rurka tympanostomijna to rurka wprowadzana do błony bębenkowej, która tworzy połączenie między uchem środkowym a zewnętrznym. Stosuje się ją w przypadku nieprawidłowego działania trąbki Eustachiusza.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Zabiegi lub operacje były konieczne u 48 z 65 dzieci. Spośród 52 dzieci 19 miało co najmniej jedną diagnostyczną gastroskopię w ciągu swojego życia, a 11 z tych 19 dzieci miało kolejną endoskopię przewodu pokarmowego. Tylko 2 z 52 wymagały kolonoskopii.

U 37 z 65 dzieci założono sondę PEG, G-button, GastroTube lub sondę PEJ (w przypadku założenia endoskopowego wykonano też endoskopię przewodu pokarmowego). Z czasem u ośmiu z 37 dzieci trzeba było wymienić sondę żywieniową. Szczegółowe informacje na temat sond żywieniowych znajdziesz w sekcji 5.3 Sondy żywieniowe.

Fundoplikację wykonano u 15 z 65 dzieci, z których trzy wymagały drugiej operacji w celu ponownej fundoplikacji. W przypadku 11 z 15 dzieci dostępne były informacje o tym, czy wystąpiły powikłania pooperacyjne – we wszystkich przypadkach odpowiedź była negatywna.

Przeprowadzono też operacje w obrębie laryngologicznym: założenie tracheostomii (6/65) i drenu bębenkowego (6/65) oraz wycięcie migdałków gardłowych (9/65).

U siedmiorga z 65 dzieci przeprowadzono co najmniej jeden zabieg ortopedyczny, głównie w okolicy miednicy lub bioder.

U 27 z 65 dzieci przeprowadzono dodatkowe zabiegi. Najczęściej były to operacje stomatologiczne, operacje przepuklin i różne operacje brzucha.

5.5 Aspekty społeczno-pediatryczne

Te dane dotyczą tylko grupy 45 dzieci. Ich rodziny wypełniły nowy kwestionariusz i pochodziły z Niemiec. Ponieważ ankieta została zaprojektowana z myślą o niemieckim systemie społecznym, pytania były trudne lub niemożliwe do odpowiedzi dla rodzin z innych krajów. Dlatego poniższa sekcja dotyczy systemu opieki i jego możliwości w Niemczech.

5.5.1 Poziomy opieki w Niemczech

Poziom opieki określa, jakie świadczenia ubezpieczony otrzymuje od swojego ubezpieczyciela w ramach ubezpieczenia pielęgnacyjnego. Im większe zapotrzebowanie, czyli im większe ograniczenie codziennego życia i samodzielności pacjenta, tym wyższe są świadczenia finansowe i rzeczowe. Od 2017 roku w Niemczech obowiązuje system, który rozróżnia pięć poziomów opieki. Aby uzyskać stopień opieki, należy złożyć wniosek do odpowiedniego ubezpieczyciela opieki pielęgniarzkiej. Następnie odbywa się procedura oceny przeprowadzana przez MD (Medizinischer Dienst; służba medyczna ustawowych kas chorych) lub przez firmę MEDICPROOF GmbH w przypadku osób z prywatnym ubezpieczeniem. W ramach tego procesu ocenia się, w jakim stopniu pacjent jest ograniczony w porównaniu z osobą zdrową w tym samym wieku, a w razie potrzeby zaleca się stopień opieki. W przypadku dorosłych ocena ta skupia się przede wszystkim na stopniu samodzielności. Ogólnie rzecz biorąc, w przypadku dzieci wymagających opieki obowiązują te same warunki co w przypadku dorosłych, z kilkoma wyjątkami:

- Dzieci poniżej 18 miesięcy: Ponieważ zdrowe dzieci w tym wieku również wymagają pełnej opieki rodziców, dzieci dotknięte chorobą w tej grupie wiekowej są zawsze klasyfikowane o jeden stopień wyżej.
- Dzieci poniżej 11 lat: Ponieważ samodzielność i wiele umiejętności dzieci rozwija się dopiero z czasem, poziom opieki w tym wieku ustala się poprzez porównanie z dziećmi w tym samym wieku, które rozwijają się normalnie.

Świadczenia opiekuńcze składają się z miesięcznego zasiłku opiekuńczego oraz świadczeń rzeczowych. Ponadto przysługują zasiłki na opiekę dzienną i nocną, opiekę zastępczą, środki opiekuńcze, w razie potrzeby opiekę krótkoterminową i inne. Wysokość świadczeń zależy od stopnia opieki. Szczegółowy przegląd tych informacji znajdziesz na niemieckiej stronie internetowej www.pflege.de. Znajdziesz tam również szczegółowe informacje na temat opieki i stopni opieki w ogóle, formularzy wniosków, przygotowania do oceny stopnia opieki, wzorów odwołań od przyznanego stopnia opieki, kalkulatora stopnia opieki i wielu innych

rzeczy.

Ogólnie rzecz biorąc, dziecko z PCH2 ma prawo do piątego stopnia opieki od urodzenia ze względu na ciężkość schorzenia (określanego jako „konstelacja szczególnych potrzeb” z „nieużytecznymi rękami i nogami”). Mimo to niektóre rodziny muszą pokonać wiele przeszkód, aby otrzymać świadczenia, do których mają prawo. Wymiana doświadczeń z innymi dotkniętymi rodzinami może pomóc w zidentyfikowaniu potencjalnych przeszkód z wyprzedzeniem i skuteczniejszym reagowaniu na nie.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Spośród 45 dzieci 42 miało przyznany poziom opieki, z czego większość miała poziom piąty (32), a następnie trzy (6), cztery (3) i jeden (1). Średnio poziom opieki był przyznawany po raz pierwszy w wieku ośmiu miesięcy.

5.5.2 Niemiecka karta dla osób z niepełnosprawnością

Schwerbehindertenausweis to ujednolicony, ogólnokrajowy dowód statusu osoby z poważną niepełnosprawnością, który zawiera informacje o stopniu niepełnosprawności. Karta ta jest potrzebna na przykład w celu skorzystania z ustawowo określonej kompensacji niekorzystnych skutków niepełnosprawności oraz do korzystania z pewnych praw. Od stopnia 50 (w skali od 20 do 100) osoba jest uznawana za poważnie niepełnosprawną i ma prawo do legitymacji osoby z poważną niepełnosprawnością.

Karta ma kolor zielony. Pomarańczowy obszar oznacza, że stwierdzono jedną z cech „G”, „aG”, „H”, „Bl”, „RF” lub „Gl”.

(G = Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit; upośledzenie zdolności poruszania się

aG = außergewöhnliche Gehbehinderung; wyjątkowe upośledzenie zdolności poruszania się

H = Hilflosigkeit; bezradność

Bl = Blindheit; ślepotą

GI = Gehörlosigkeit; głuchota

TBI = Taubblindheit; głuchoniewidomość

B = Begleitperson; osoba towarzysząca

RF = Ermäßigung des Rundfunkbeitrags oder der Telefongebühren; obniżka niemieckiej opłaty radiowo-telewizyjnej lub opłat telefonicznych

Aby dostać kartę dla osób z poważną niepełnosprawnością w Niemczech, trzeba najpierw złożyć wniosek o ustalenie stopnia niepełnosprawności (20–100). Organ, do którego trzeba złożyć ten wniosek, różni się w zależności od gminy, ale gdzie dokładnie, dowiesz się w urzędzie ds. obywateli. Wiele krajów związkowych udostępnia już formularze wniosków do pobrania online; listę znajdziesz na stronie www.einfach-teilhaben.de.

W przypadku osób z PCH2 standardowa karta dla osób z niepełnosprawnością ma następujące klasyfikacje: 100% (stopień niepełnosprawności), aG, H, B (aG obejmuje również niezbędną kartę parkingową). Ponieważ PCH jest chorobą genetyczną, wniosek można złożyć od urodzenia.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Kartę niepełnosprawności wydano 41 z 45 dzieci, a w jednym przypadku trwał proces jej wydawania. W jednym przypadku nie podano żadnych informacji. Dwoje dzieci, które nie posiadały karty niepełnosprawności, zmarło przed ukończeniem pierwszego roku życia. Średnio karta niepełnosprawności była zatwierdzana w wieku jedenastu miesięcy. Wśród 41 dzieci 36 miało stopień 100%, po dwoje dzieci miało stopień 80% i 50%, a jedno dziecko miało stopień 90%. Większość dzieci miała w swojej karcie cztery cechy. Najczęstszą cechą było H (39), a po nim G (33), aG (32), B (18), RF (15) i BI (6). Żadne dziecko nie otrzymało cech TBI i GI.

5.5.3 Pomoc w opiece dla rodzin z dzieckiem z PCH2

Ponieważ opieka nad dzieckiem z PCH2 jest bardzo czasochłonna, w Niemczech bardzo pomocne okazały się następujące opcje:

Domowa opieka pielęgnarska zgodnie z §37 SGB V (lub obecnie pozaszpitalna opieka intensywna zgodnie z §37c SGB V): Jeśli lekarz to zaleci, organ finansujący może uznać potrzebę domowej opieki świadczonej przez dyplomowane pielęgniarki. Opieka jest zapewniana albo przez ambulatoryjną (pediatryczną) służbę pielęgnarską, albo przez personel pielęgnarski zatrudniony w ramach programu zatrudnienia (budżet osobisty).

Specjalistyczna ambulatoryjna (pediatryczna) opieka paliatywna (§37b SGB V/ niemieckiego Kodeksu socjalnego, księga V): Wielodyscyplinarne wsparcie ambulatoryjne dla dzieci i dorosłych z chorobami ograniczającymi życie. Zespoły lekarzy, pielęgniarek, doradców społecznych i psychologów zapewniają kompleksowe wsparcie rodzinom nie tylko w fazie terminalnej. Nie zapewniają jednak opieki pielęgnarskiej.

Ambulatoryjne usługi hospicyjne dla dzieci: Aby pomóc rodzinom z dziećmi cierpiącymi na choroby ograniczające życie, takie jak PCH2, w całym kraju dostępne są ambulatoryjne usługi hospicyjne dla dzieci, zazwyczaj z udziałem specjalnie przeszkolonych wolontariuszy, którzy wspierają rodziny. Dzieci dotknięte chorobą, a czasem także ich rodzeństwo, są objęte opieką lub rodziców otrzymują wsparcie na różne sposoby.

Hospicja stacjonarne dla dzieci i młodzieży: Dzieci i młodzież z chorobami ograniczającymi życie, takimi jak PCH2, mają w Niemczech prawo do opieki hospicyjnej i mogą wraz z rodzinami przebywać w stacjonarnych hospicjach dla dzieci, aby odciążyć rodziców. W przeciwieństwie do hospicjów dla dorosłych, >90% pobyków ma na celu odciążenie rodziców, a nie opiekę w fazie terminalnej.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Rodziny 25 z 45 dzieci korzystały ze wsparcia usług opiekuńczych. Średnio usługa opiekuńcza była zatwierdzana w wieku 24 miesięcy, ale w niektórych przypadkach zatwierdzano ją znacznie później. W większości przypadków usługa opiekuńcza była w stanie pokryć zatwierdzoną liczbę godzin, w niektórych przypadkach pokryto większość zatwierdzonych godzin, a w trzech przypadkach usługa opiekuńcza pokryła znacznie mniej niż połowę.

Dziewięć dzieci było objętych opieką w ramach budżetu

osobistego (pielęgniarki zatrudnione bezpośrednio przez rodzinę), średnio od około trzeciego roku życia.

Nieco ponad połowa dzieci była już objęta wsparciem zespołu SAPPV (specjalistyczna ambulatoryjna opieka paliatywna dla dzieci). Spośród nich 13 dzieci otrzymało wsparcie w poprzednim kwartale, a 11 dzieci zawiesiło to wsparcie w ostatnim kwartale.

23 z 45 dzieci przebywało już przynajmniej raz w hospicjum dla dzieci. Średnio dzieci te miały za sobą już cztery wizyty w hospicjum dla dzieci w ciągu swojego życia.

5.5.4 Przedszkole

Jedna trzecia dzieci nie korzystała jeszcze z opieki zewnętrznej, a 30 dzieci już z niej korzystało. W jednym przypadku rodzice stwierdzili, że opieka zewnętrzna nad ich dzieckiem była niemożliwa przez całe jego życie.

Średni wiek w momencie rozpoczęcia przedszkola wynosił nieco poniżej trzech lat, a średni czas opieki w przedszkolu to 6,5 godziny dziennie. Większość dzieci (16) uczęszczała do placówki łączącej szkołę i przedszkole dla dzieci z niepełnosprawnością fizyczną i umysłową. Dwanaście dzieci uczęszczało do zwykłego przedszkola, a po jednym dziecku uczęszczało do instytutu dla niewidomych oraz do przedszkola integracyjnego prowadzonego przez niemieckie stowarzyszenie Lebenshilfe. Dwanaście dzieci potrzebowało osoby towarzyszącej, z czego osiem – asystenta integracyjnego, a czworo – pielęgniarki.

5.5.5 Szkoła

21 z 45 dzieci było już w wieku szkolnym. Średni wiek w momencie rozpoczęcia nauki wynosił nieco poniżej siedmiu lat, a średni czas opieki w szkole to siedem godzin dziennie. Czternaścioro dzieci uczęszczało do szkoły specjalnej, troje do integracyjnej szkoły ogólnodostępnej, a jedno dziecko do instytutu dla niewidomych. Dwanaście dzieci potrzebowało osoby towarzyszącej w szkole, z czego osiem – pielęgniarki, a cztery – asystenta integracyjnego.

W jednym przypadku rodzice dodali, że ich dziecko bardzo skorzystało na nauce razem z pełnosprawnymi kolegami z klasy.

5.6 Zapewnienie urządzeń wspomagających

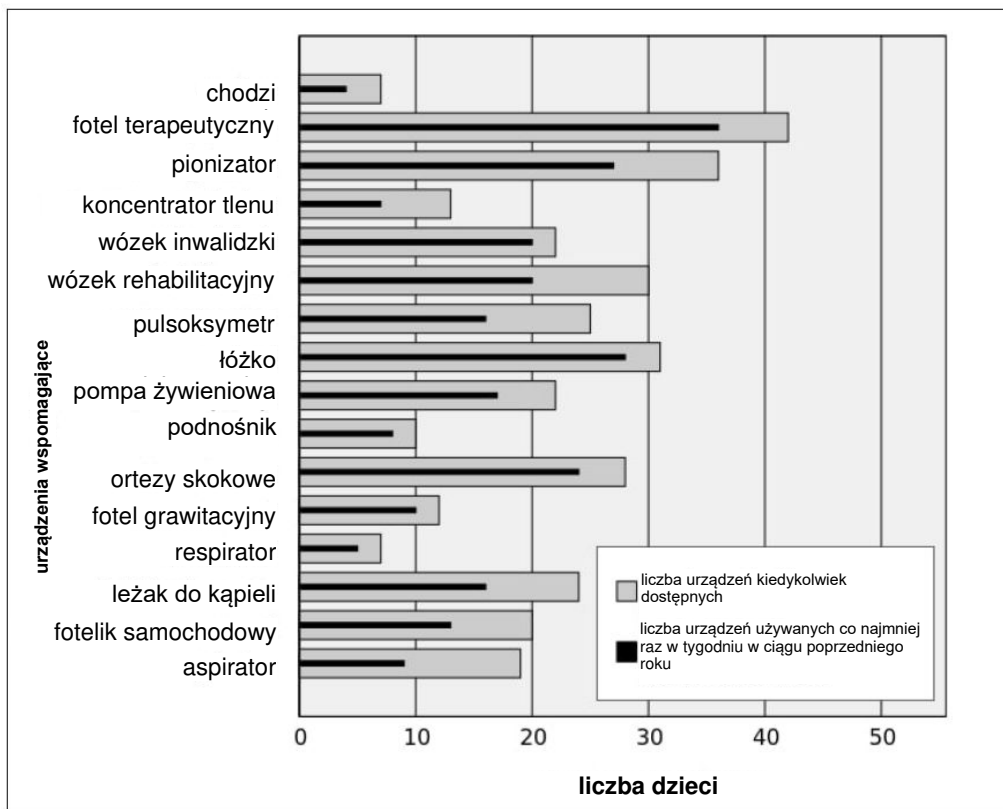
Zaakceptowanie pomocy nie zawsze jest łatwe na początku, bo oznacza przyznanie się, że twoje dziecko potrzebuje dodatkowego wsparcia w codziennym życiu. Każda rodzina powinna więc działać we własnym tempie i dokładnie rozważyć swoje potrzeby w zależności od sytuacji. Ponadto dzieci często mają trudności z zaakceptowaniem nowych pomocy (takich jak specjalne siedzisko), ponieważ postrzegają je jako coś nieznanego i potencjalnie ograniczającego. Dlatego warto pozwolić dziecku powoli przyzwyczajać się do wszelkich zmian. Kasy chorych lub inne instytucje zatwierdzające lub finansujące sprzęt mogą próbować zbyć cię ogólnikowymi stwierdzeniami typu: „W tym wieku nie przysługuje ci wózek specjalny” lub „Za daszek do wózka musisz zapłacić sam”. Nawet jeśli na początku wydaje się to stresujące i czasochłonne, warto najpierw zebrać informacje (fora, porady fizjoterapeutów i innych specjalistów), zwłaszcza w przypadku droższych zakupów, a następnie trzymać się swoich żądań, składając odwołania i wykazując się wytrwałością. Upewnij się, że recepta zawiera dokładnie ten sprzęt (wraz ze wszystkimi niezbędnymi akcesoriami!), który najlepiej odpowiada Twoim potrzebom. Wszelkie późniejsze dodatki lub zmiany będą wymagały osobnego procesu zatwierdzania przez kasę chorych, co opóźni sprawę i może doprowadzić do odrzucenia wniosku (w wyniku ponownej oceny).

Standardowe wyposażenie dla młodszych dzieci obejmowało: fotel terapeutyczny, wózek dostosowany do specjalnych potrzeb, nosze prysznicowe, fotelik samochodowy (w przypadku specjalnych potrzeb możliwy był również fotelik montowany tyłem do kierunku jazdy)
Później: wózek inwalidzki, łóżko pielęgnacyjne, podnośnik

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Do wyboru było 21 opcji do zaznaczenia, z czego 16 oznaczono jako „pomoc” (patrz rys. 15), a pięć opcji miało oznaczenie „Inne” – rodzice mogli tam sami wpisać dodatkowe pomoce. Na podstawie tych 21 opcji dzieci potrzebowały średnio ośmiu środków pomocniczych. Niektóre dzieci nie były (jeszcze) zależne od środków pomocniczych, a maksymalna liczba wyniosła 17. Większość dzieci potrzebowała od czterech do jedenastu środków pomocniczych.

Objaśnienie do rys. 15 na przykładzie fotela terapeutycznego: 42 z 52 dzieci miało w pewnym momencie fotel terapeutyczny. W przypadku 36 z tych dzieci fotel terapeutyczny był używany co najmniej raz w tygodniu w ciągu ostatniego roku (życia).



Rys. 15: Posiadanie i używanie wybranych urządzeń wspomagających

5.7 Środki zaradcze

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

Wszystkie dzieci otrzymały fizjoterapię. Większość dzieci miała fizjoterapię metodą Vojty (lokomocja odruchowa) i Bobath, a potem tylko fizjoterapię metodą Bobath. Tylko kilka dzieci miało wyłącznie fizjoterapię metodą Vojty.

Drugą najczęściej stosowaną metodą leczenia była wczesna interwencja terapeutyczna (33/52), a potem terapia mowy (30/52), wczesna terapia wzroku (25/52) i terapia zajęciowa (22/52). Sześćcioro dzieci miało też terapię z udziałem zwierząt, po pięcioro – osteopatię i terapię muzyczną, a dwoje chodziło na basen. Najczęściej przerywano wczesną terapię korekcyjną (24/33), a potem wczesną terapię wzroku (16/25) i terapię mowy (14/30). W większości przypadków kontynuowano fizjoterapię i terapię zajęciową. Wczesną terapię korekcyjną przerywano zazwyczaj dlatego, że kasy chorych nie pokrywają jej kosztów po przekroczeniu wieku przedszkolnego albo dlatego, że nie jest ona oferowana dzieciom w wieku szkolnym. To samo dotyczyło wczesnej terapii wzroku. Było wiele powodów zakończenia terapii logopedycznej, w tym brak efektów, brak możliwości wizyt domowych lub brak konieczności.

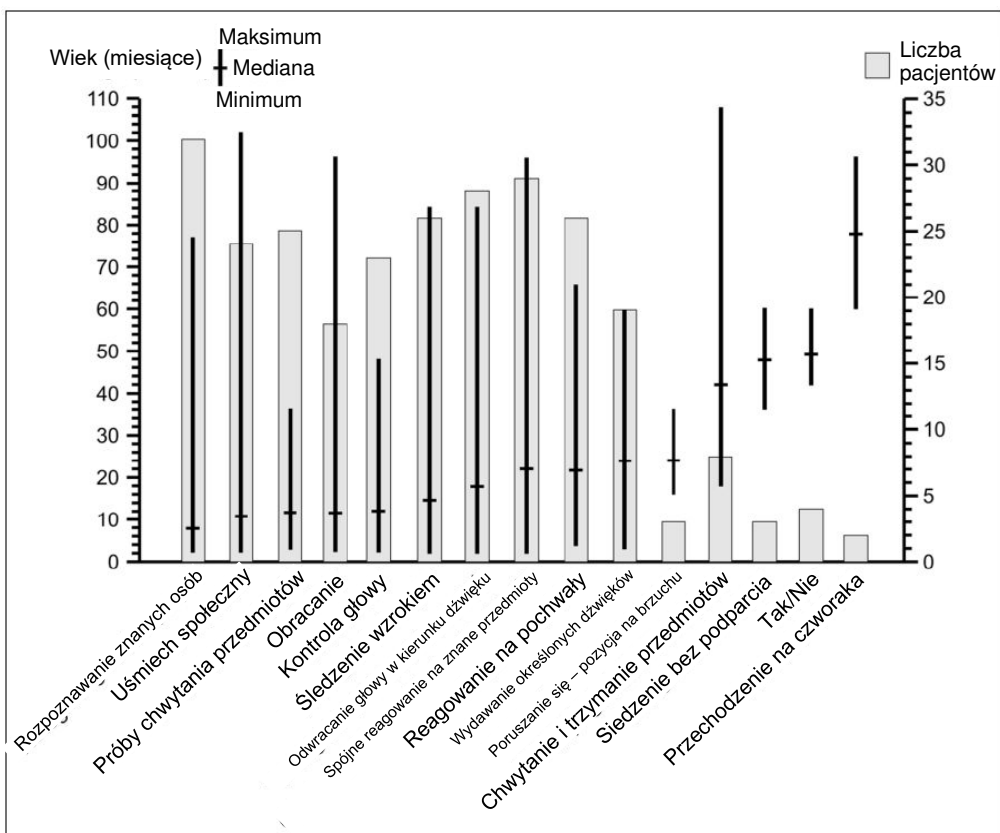
6. Rozwój dzieci z PCH2

Rozwój dziecka często dzieli się na różne obszary (motoryka duża i mała, język i funkcje poznawcze, a także rozwój społeczno-emocjonalny). Badania ustaliły średni wiek, w którym osiągnane są konkretne etapy rozwoju, tzw. kamienie milowe rozwoju. Jednak każde dziecko rozwija się we własnym tempie. Drobne odchylenia w jedną lub drugą stronę są więc całkowicie normalne. Podczas wizyt kontrolnych u pediatry monitoruje się rozwój dziecka, żeby sprawdzić, czy mieści się on w normie (zwykle bierze się pod uwagę 90. percentyl) czy też poszczególne obszary wymagają specjalnego wsparcia.

W przeszłości w literaturze na temat PCH2 często podsumowywano, że dzieci z tym schorzeniem nie robią żadnych postępów rozwojowych (5,15). Już pierwsze badanie naturalnego przebiegu choroby wykazało, że dzieci z PCH2, mimo poważnych zaburzeń rozwoju motorycznego i poznawczego, mogą osiągać pewne kamienie milowe, choć ze znacznym opóźnieniem. Na przykład kamień milowy w postaci celowych ruchów głową osiągnęła ponad połowa dzieci, ale nie w taki sam sposób jak u zdrowych dzieci, u których ruchy te pozostają powtarzalne i stałe przy zmianach pozycji. U wielu dzieci z PCH2 wyraźnie jednak występowały krótkie okresy kontroli głowy w określonym kierunku. Kamień milowy w postaci obracania się osiągnęła również duża liczba dzieci z PCH2, a wiele z nich wykazywało również próby sięgania po podawane im przedmioty. Jednak bardziej złożone umiejętności osiągnęło tylko bardzo niewielu dzieci z PCH2. Na przykład siedzenie bez podparcia, poruszanie się do przodu w pozycji na brzuchu lub celowe i pewne chwytanie było możliwe tylko dla niewielkiej liczby dzieci z tą chorobą.

Jeśli chodzi o rozwój poznawczy, wiele dzieci z PCH2 reagowało na opiekunów rozpoznaniem, uśmiechało się społecznie oraz skupiało wzrok i śledziło wzrokiem obiekty o wysokim kontraście. Reagowały też na dźwięki i potrafiły komunikować się za pomocą odgłosów. Jednak niewiele z nich osiągnęło etap wypowiadania konkretnych słów.

Warto też zauważyć, że samodzielne chodzenie czy umiejętność mówienia pełnymi zdaniami nigdy nie zostały osiągnięte, ale tylko około 10% dzieci straciło później umiejętności, których się nauczyło. Ponieważ w literaturze często opisuje się tylko brak rozwoju, były to ważne odkrycia.



Rys. 16 (zaczepnięty z pierwszej broszury dla rodziców):
Umiejętności nabyte w zależności od liczby dzieci i wieku

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

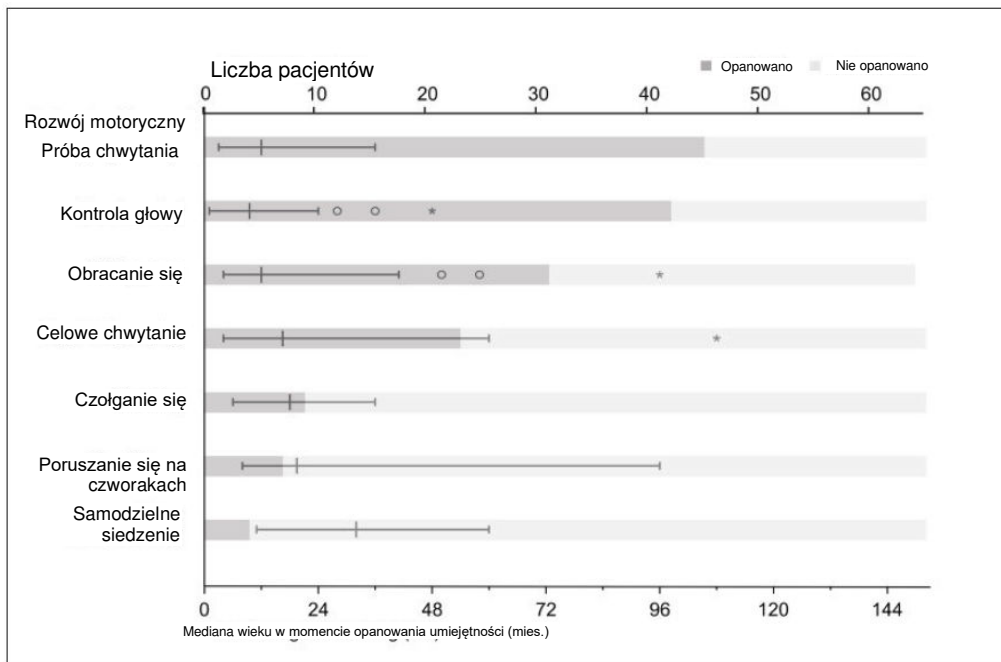
Tab.: Rozwój motoryczny		
Umiejętności	Ile dzieci to opanowało? (w % i liczbach bezwzględnych)	Mediana wieku w momencie opanowania umiejętności (miesiące)
Próba chwytania	69% (45/65)	12
Kontrola głowy	65% (42/65)	9,5
Obracanie się	48% (31/64)	12
Celowe chwytanie	35% (23/65)	16,5
Czołganie się	14% (9/65)	18
Poruszanie się na czworakach	11% (7/65)	19,5
Siedzenie bez podparcia	6% (4/65)	32

Zebrane dane (patrz tabela powyżej) pokazują, że rozwój motoryczny dzieci z PCH2 jest poważnie ograniczony, ale podkreślają też, że dzieci z PCH2 faktycznie robią postępy w rozwoju. Pomimo poważnych zaburzeń motorycznych dwie trzecie dzieci opanowuje kontrolę głowy, a połowa potrafi się przewracać, a kilka z nich potrafi nawet poruszać się w pozycji leżącej na brzuchu lub usiąść bez podparcia. To ostatnie zdarza się jednak rzadko, a o staniu lub chodzeniu (nawet z podparciem) nigdy nie donoszono. Niemniej jednak ponad dwie trzecie dzieci próbuje chwycić, choć tylko jedna trzecia faktycznie to potrafi. Wskazuje to, że ich rozwój poznawczy i ciekawość otoczenia są silniejsze, niż sugerowałby to ich poważnie upośledzony rozwój motoryczny.

Znajduje to również odzwierciedlenie w danych dotyczących komunikacji i kontaktów społecznych (patrz tabela „Dane dotyczące komunikacji”). Prawie wszystkie dzieci rozpoznają swoich opiekunów, uśmiechają się do nich i reagują na znane przedmioty. Prawie 90% dzieci skupia wzrok, a 80% śledzi wzrokiem. Trzeba tu jednak uzbroić się w cierpliwość, bo średnio obserwuje się to dopiero pod koniec pierwszego roku życia. Warto też zauważyć, jeśli chodzi o rozwój mowy (zobacz tabelę „Dane dotyczące mowy”), że około połowa dzieci używa konkretnych dźwięków, by się wyrazić, choć konkretne słowa zaobserwowano tylko u kilku dzieci i to w późniejszym wieku (średnio w trzecim roku życia).

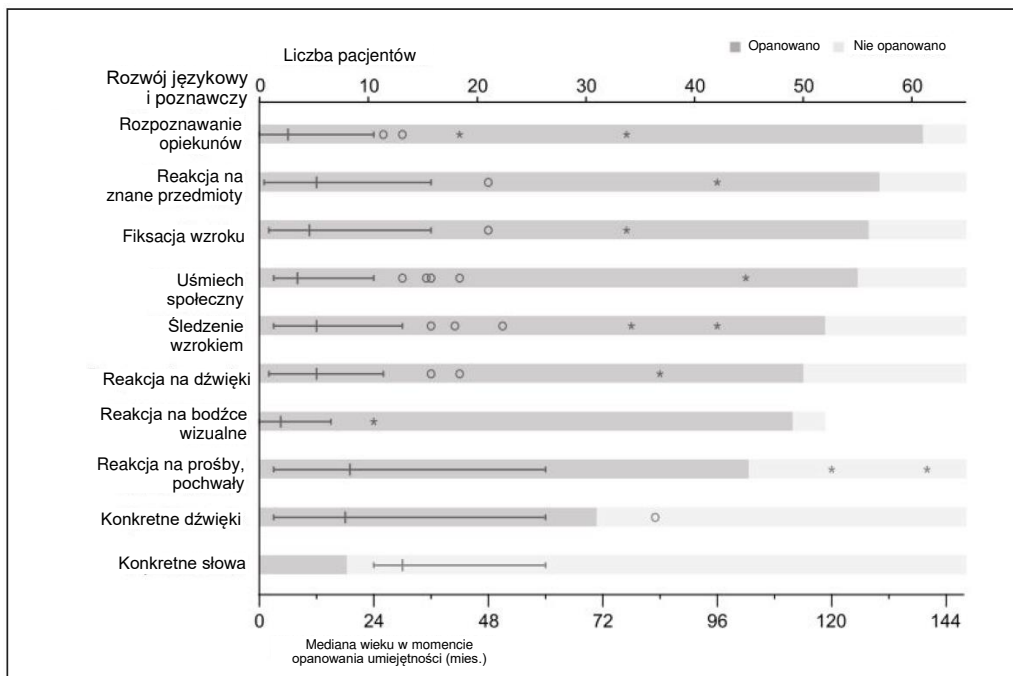
Tab.: Rozwój poznawczy		
Umiejętności	Ile dzieci to opanowało? (w % i liczbach bezwzględnych)	Mediana wieku w momencie opanowania umiejętności (miesiące)
Rozpoznawanie opiekunów	94 % (61/65)	6
„Reakcja na znane przedmioty”	88 % (57/65)	12
Fiksacja wzroku	86 % (56/65)	10,5
Uśmiech społeczny	85 % (55/65)	8
Śledzenie wzrokiem	80% (52/65)	12
Reakcja na dźwięki	77 % (50/65)	12
„Reakcja na bodźce wizualne”	94 % (49/52)	4,5
Tab.: Rozwój językowy		
Umiejętności	Ile dzieci to opanowało? (w % i liczbach bezwzględnych)	Mediana wieku w momencie opanowania umiejętności (miesiące)
Reakcja na prośby/pochwały	69,2% (45/65)	19
Konkretne dźwięki	48 % (31/65)	18
Konkretne słowa	12 % (8/65)	30

Poniższy wykres pokazuje, ile dzieci opanowało poszczególne umiejętności motoryczne i kiedy.



Rys. 17: Liczba dzieci, które opanowały umiejętności motoryczne i kiedy.

Ten sam rodzaj wizualizacji pokazuje etapy rozwoju językowego i poznawczego.



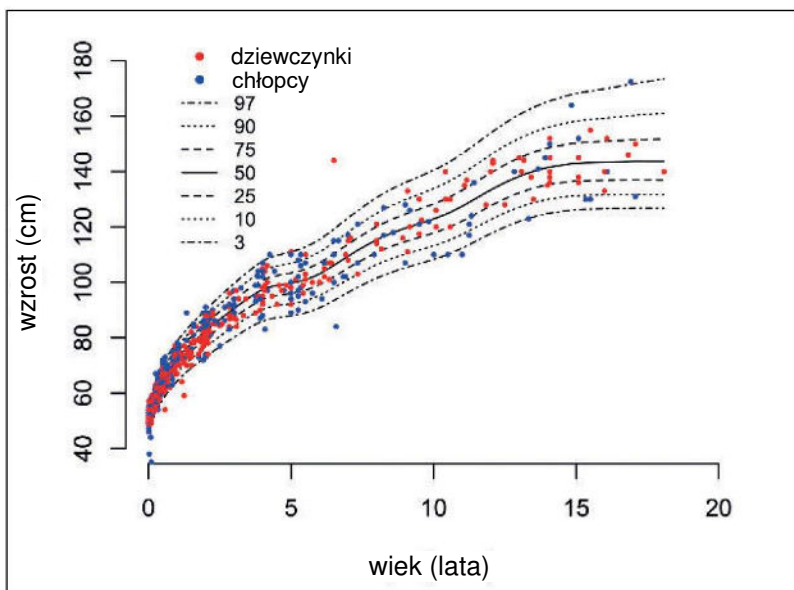
Rys. 18: Liczba dzieci, które opanowały umiejętności językowe i poznawcze oraz kiedy to nastąpiło.

6.1 Rozwój fizyczny dzieci z PCH2

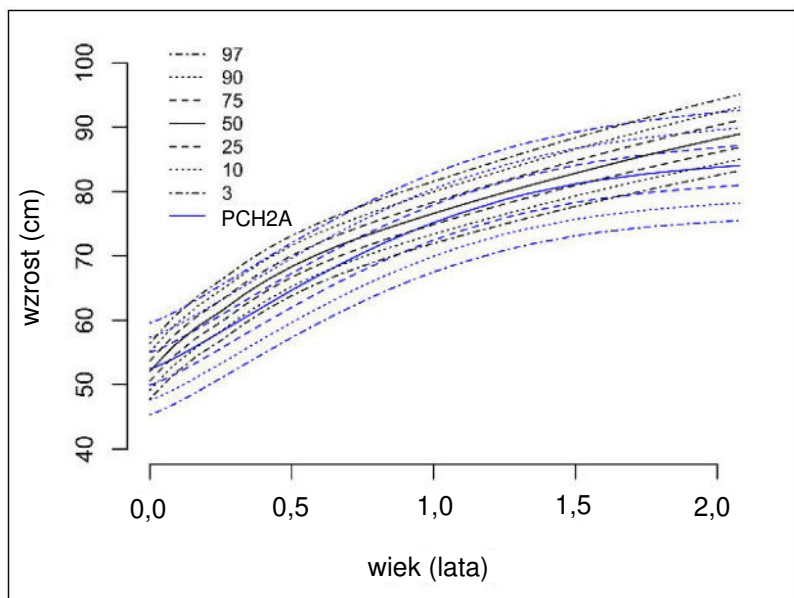
Wzrost głowy i ciała dziecka, a także przyrost masy ciała można śledzić za pomocą tzw. percentyli. Na osi X pokazano wiek, a na osi Y – obwód głowy, na przykład. Percentyle to wartości procentowe, które pokazują, jak obwód głowy danego dziecka wypada na tle rówieśników. Jeśli obwód głowy dziecka znajduje się na 50. percentylu, oznacza to, że 50% wszystkich innych dzieci ma mniejszy, a 50% większy obwód głowy. Wartości poniżej trzeciego lub powyżej 97. percentyla są uważane za wyraźnie nieprawidłowe i mogą wskazywać na chorobę. W chwili urodzenia dzieci z PCH2 zazwyczaj mieszczą się jeszcze w normie pod względem wymiarów ciała, chociaż obwód głowy jest często już stosunkowo mały. W ciągu pierwszych lat życia często spadają poniżej trzeciego percentyla z powodu mniejszego przyrostu wymiarów fizycznych. Dotyczy to we wszystkich przypadkach obwodu głowy; u dzieci rozwija się zatem wtórna postępująca (= narastająca) mikrocefalia. Z czasem waga i BMI również często spadają poniżej trzeciego percentyla [12].

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

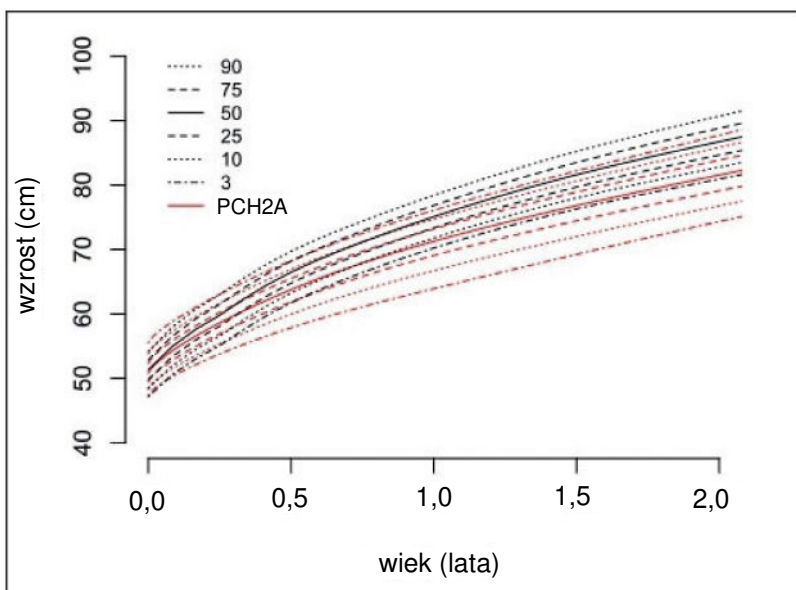
Ze względu na duże odchylenie od normalnego tempa wzrostu trudno jest ocenić indywidualny rozwój dziecka z PCH2 na podstawie percentyli zdrowych dzieci. Z tego powodu stworzono percentyle specyficzne dla PCH2. Rozróżnienie między percentylami PCH2 dla chłopców i dziewcząt można było wprowadzić tylko do drugiego roku życia ze względu na małą liczbę wartości. Percentyle dla poszczególnych płci porównano z wartościami referencyjnymi dla zdrowych dzieci; te dane porównawcze pochodzą z badania KiGGS z 2013 roku (Badanie dotyczące zdrowia dzieci i młodzieży w Niemczech) i zostały udostępnione dzięki uprzejmości Instytutu Roberta Kocha.



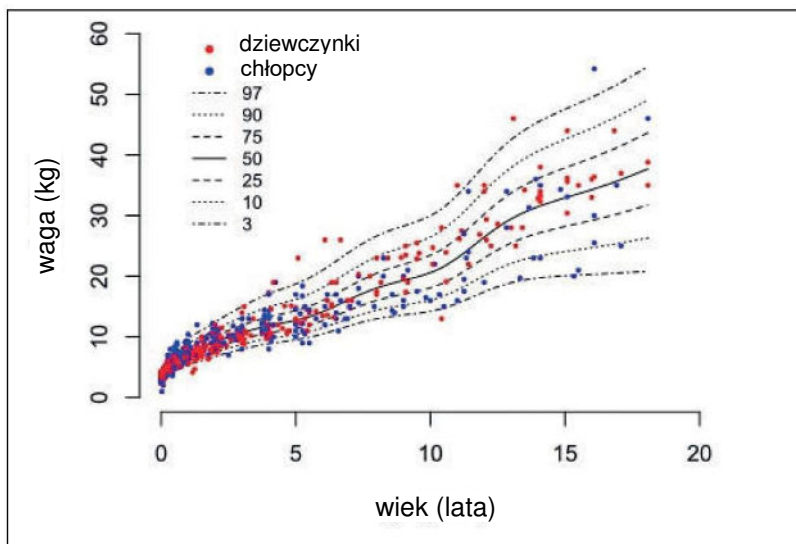
Rys. 19: Percentyle wzrostu PCH2



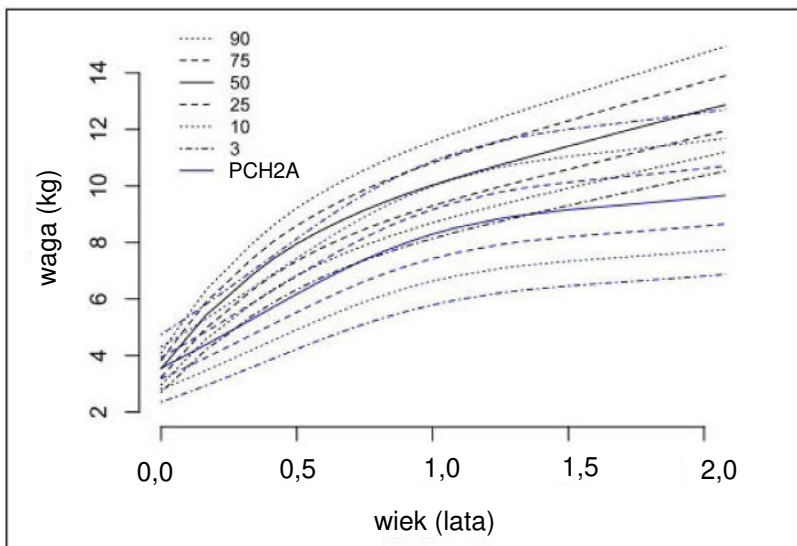
Rys. 20: Percentyle wzrostu chłopców z PCH2 w porównaniu z chłopcami zdrowymi



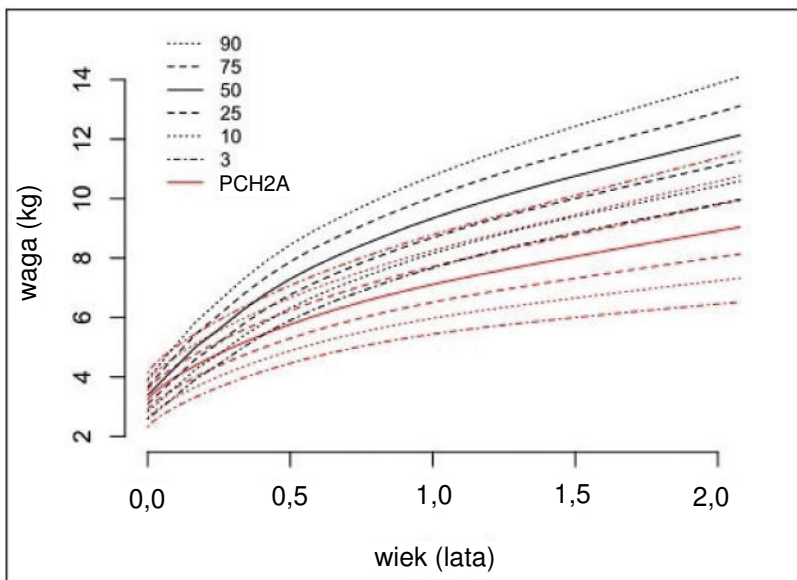
Rys. 21: Percentyle wzrostu dziewcząt z PCH2 w porównaniu z dziewczynkami zdrowymi



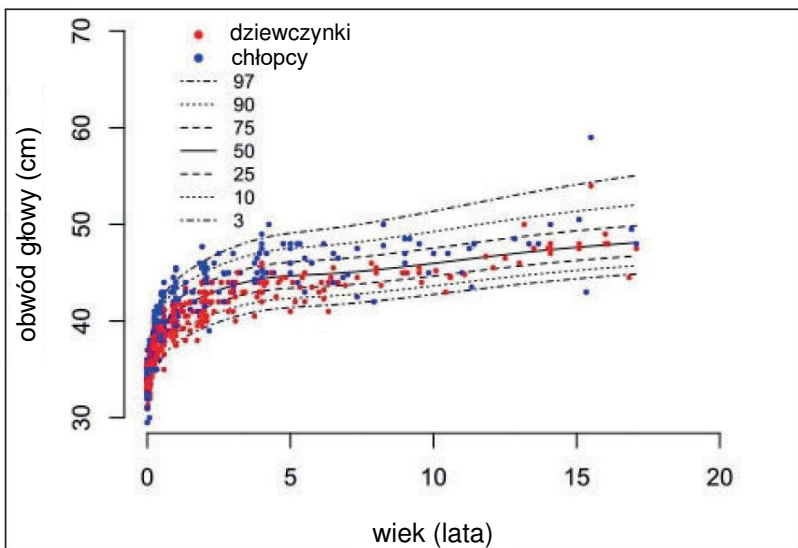
Rys. 22: Percentyle masy ciała PCH2



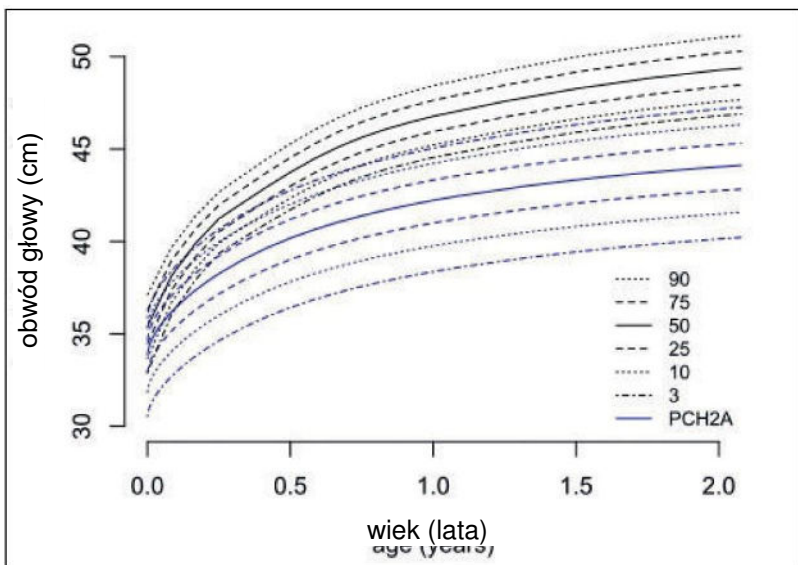
Rys. 23: Percentyły masy ciała chłopców z PCH2 w porównaniu z chłopcami zdrowymi



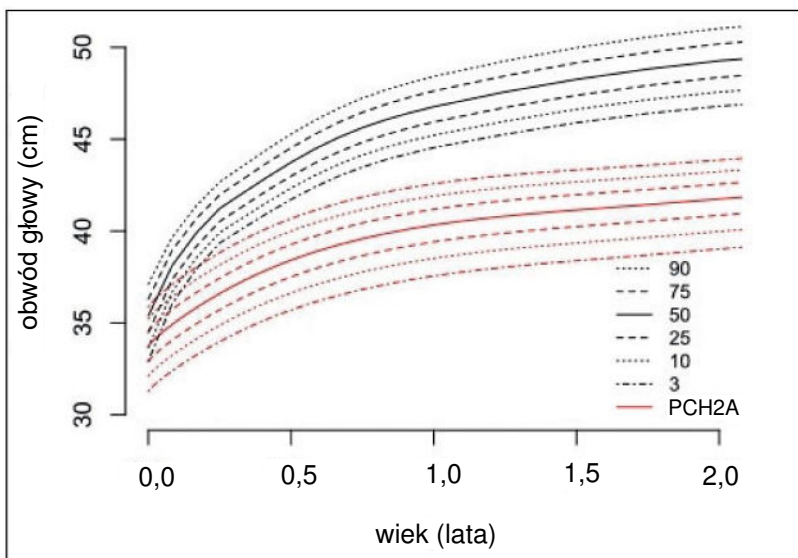
Rys. 24: Percentyły masy ciała dziewcząt z PCH2 w porównaniu z dziewczynkami zdrowymi



Rys. 25: Percentyle obwodu głowy PCH2



Rys. 26: Wartości percentylowe obwodu głowy u chłopców z PCH2 w porównaniu z chłopcami zdrowymi



Rys. 27: Wartości percentylowe obwodu głowy u dziewcząt z PCH2 w porównaniu z dziewczynkami zdrowymi

Dostępne dane potwierdzają wyniki wcześniejszych badań. Choć wiele dzieci z PCH2 po urodzeniu mieści się w normalnym zakresie wzrostu i wagi, tempo ich wzrostu w ciągu życia jest niższe niż normalne dla ich wieku. Dotyczy to bardziej przyrostu masy ciała niż wzrostu. Do drugiego roku życia 50. percentyl wzrostu nie mieści się w zakresie patologicznym (tj. nie jest poniżej 3. percentyla w grupie porównawczej zdrowych dzieci), w przeciwieństwie do 50. percentyla masy ciała. U dzieci występuje wyraźna i postępująca mikrocefalia. Niektóre wartości w momencie urodzenia nadal mieszczą się w dolnym zakresie normy, ale w trakcie choroby zawsze dochodzi do niedostatecznego wzrostu głowy. Dzięki zebranim danym po raz pierwszy dostępne są teraz percentyle wzrostu dla obwodu głowy, wzrostu i masy ciała dzieci z PCH2, które pozwalają ocenić ich wzrost znacznie lepiej niż porównanie z zdrowymi dziećmi [25].

6.2 Dojrzewanie i PCH2

Dojrzewanie to czas zmian. Dziecko staje się dorosłym, zarówno fizycznie, jak i psychicznie. Wraz z rozpoczęciem produkcji hormonów płciowych ciała nastolatków zaczynają się zmieniać.

W trakcie dojrzewania rozwijają się drugorzędne cechy płciowe. Ponadto następują gwałtowne skoki wzrostu, a liczne zmiany fizyczne i hormonalne powodują wahania nastroju i poczucie niepewności.

U dziewcząt zaczynają rosnąć piersi i pojawia się owłosienie łonowe (telarche i pubarche), dojrzewa pochwa i macica, a także pojawia się pierwsza miesiączka (menarche). Zazwyczaj dzieje się to dwa do trzech lat po rozpoczęciu dojrzewania.

U chłopców jądra zaczynają powiększać się, podobnie jak owłosienie łonowe, penis i masa mięśniowa, pojawiają się pierwsze (nocne) wytryski, a głos się zmienia.

Czas rozpoczęcia dojrzewania zależy od wielu innych czynników oprócz genetyki. Należą do nich na przykład stan zdrowia i odżywienia, a także stres emocjonalny. Zazwyczaj dojrzewanie zaczyna się około jedenastego roku życia u dziewcząt i trzynastego u chłopców.

Przedwczesne dojrzewanie występuje, gdy zewnętrzne cechy płciowe rozwijają się przed ukończeniem ósmego roku życia u dziewcząt i przed ukończeniem dziewiątego roku życia u chłopców.

Opóźnione dojrzewanie występuje, gdy dziewczęta nie rozwinęły cech dojrzewania przed ukończeniem 13 roku życia, a chłopcy przed ukończeniem 14 roku życia.

Dzieci z niepełnosprawnościami mogą wkraczać w okres dojrzewania albo znacznie za wcześnie, albo za późno. Ale nawet jeśli dojrzewanie przebiega zgodnie z harmonogramem, stawia to przed opiekunami zupełnie nowe wyzwania.

Z punktu widzenia opieki trzeba wziąć pod uwagę nowe aspekty; problemy ortopedyczne, takie jak skolioza, mogą się pogorszyć w wyniku gwałtownego wzrostu, a istniejące objawy mogą się również zmienić z powodu zmian fizycznych i emocjonalnych. Na przykład napady padaczkowe mogą występować częściej lub rzadziej.

W przypadku dziewcząt z niepełnosprawnością, które nie są w stanie wyrazić się wystarczająco jasno, bóle menstruacyjne należy również traktować jako przyczynę niepokoju. Wreszcie pojawia się też kwestia rozwoju emocjonalnego i potrzeby autonomii u młodych osób z niepełnosprawnością.

Dane z bieżącego badania naturalnego przebiegu choroby

W sumie zebrano dane dotyczące dojrzewania od 52 dzieci. Spośród tych 52 dzieci dwanaścioro miało już co najmniej dwanaście lat. Jeśli chodzi o przedwczesny rozwój dojrzewania, wewnątrzostwo (niezstąpione jądra) lub nasilenie napadów padaczkowych przed okresem dojrzewania, u 69,2% dzieci nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości.

Spośród 26 chłopców 42,5% miało wewnątrzostwo.

Spośród 15 dzieci, które miały już co najmniej 12 lat, u 33,3% odnotowano częstsze napady padaczkowe w okresie dojrzewania.

W 3,8% przypadków wystąpiło przedwczesne dojrzewanie (chłopcy przed 9. rokiem życia, dziewczynki przed 8. rokiem życia).

Opóźniony rozwój płciowy zaobserwowano tylko w jednym przypadku.

W odpowiedziach otwartych kilka rodzin zgłaszało skurcze menstruacyjne u swoich córek; w jednym przypadku niepokój dziecka ustąpił po zakończeniu dojrzewania.

7 Podsumowanie

Ta broszura podsumowuje dane z drugiego, rozszerzonego badania naturalnego przebiegu PCH2. Opisuje nie tylko główne cechy tego zaburzenia, ale także przedstawia doświadczenia ankietowanych rodzin, jak sobie radzą i jakie rady mogą dać innym dotkniętym rodzinom. Na przykład szczegółowe listy leków odzwierciedlają doświadczenia związane z leczeniem objawowym, co może służyć jako podstawa do zarządzania chorobą. Ponieważ dzieci z PCH2 mają poważne problemy z karmieniem i wzrostem, opracowano również specyficzne dla PCH2 krzywe percentylowe dla masy ciała, wzrostu i obwodu głowy, aby zapewnić wskazówki. PCH2 to autosomalne zaburzenie recesywne spowodowane zmianami w genie TSEN54. Obraz kliniczny dzieci z PCH2 jest poważny i wpływa na wiele aspektów codziennego życia. Z neurologicznego punktu widzenia głównym objawem jest ciężkie zaburzenie ruchowe o charakterze dyskinetycznym. Oznacza to, że dzieci mają poważne trudności z celowymi ruchami, słabo przyswajają umiejętności motoryczne i potrzebują znacznej pomocy. U około jednej trzeciej dzieci występują napady dystoniczne, które zazwyczaj trudno leczyć. U wszystkich dzieci można spodziewać się padaczki; zwykle pojawia się ona po ukończeniu drugiego roku życia, a napady są trudne do wyleczenia. Kolejną cechą charakterystyczną tego ciężkiego zaburzenia mózgowego jest poniżej średniej wielkość głowy (mikrocefalia). Mimo to większość dzieci rozwija podstawowe umiejętności poznawcze i komunikacyjne. Objawy pozaneurologiczne również znacząco wpływają na ciężkość choroby i wymagany poziom opieki. Należą do nich poważne problemy z karmieniem, które często wymagają założenia sondy PEG, a także refluks żołądkowo-przłykowy, który nie tylko trzeba leczyć farmakologicznie, ale w niektórych przypadkach wymaga też operacji. W związku z tym wzrost dzieci dotkniętych chorobą jest znacznie poniżej średniej. Charakterystyczne są też poważne problemy ze snem i częste infekcje, które decydują o tym, jak dużo opieki potrzeba. Średnia długość życia jest skrócona, ale odnotowano przypadki, w których chorym udało się dożyć trzeciej dekady życia.

8 Skróty i objaśnienia terminów

Bezdech = zatrzymanie oddechu

Opóźnienie rozwoju = opóźnienie w rozwoju

Refluks żołądkowo-przetykowy = cofanie się treści żołądkowej do przetyku

Hipertermia = zbyt wysoka temperatura ciała

Hipotermia = zbyt niska temperatura ciała

Mikrocefalia = zmniejszony obwód głowy

Napięcie mięśniowe = stopień napięcia w mięśniach

Hipertonía mięśniowa = nadmierne napięcie mięśniowe

Hipotonía mięśniowa = niedostateczne napięcie mięśniowe

Okres noworodkowy = od 1. do 28. dnia życia

Zaparcia = definiowane tutaj jako stan, w którym spontaniczne wypróżnienia występują zbyt rzadko

Zapalenie płuc = stan zapalny płuc

Wielowodzie = nadmierna ilość płynu owodniowego

PRN = skrót oznaczający „w razie potrzeby” (z łac. „pro re nata”)

Rabdomioliza = zanik mięśni, rozpad włókien mięśniowych

Stan padaczkowy = napad padaczkowy trwający dłużej niż 5 minut lub seria napadów, pomiędzy którymi nie dochodzi do odzyskania przytomności

9 Bibliografia

1. Krause F. Über einen Bildungsfehler des Kleinhirns und einige faseranatomische Beziehungen des Organs. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1928; 119: 788-815
2. Pfeiffer J, Pfeiffer RA. Hypoplasia ponto-neocerebellaris. J Neurol 1977; 215: 241251
3. Barth PG, Vrensen GFJM, Uylings HBM, Oorthuys JWE, Stam FC. Inherited syndrom of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset. J Neurol Sci 1990; 97: 25-42
4. Budde BS, Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Nürnberg G, Becker C, van Ruissen F, Wetermann MA, Fluiter K, te Beek ET, Aronica E, van der Knaap MS, Hohne W, Tolia MR, Crow YJ, Steinlin M, Voit T, Roelenso F, Brussel W, Brockmann K, Kyllerman M, Boltshauser E, Hammersen G, Willemsen M, Basel-Vanagaite L, Krägeloh-Mann I, de Vries LS, Sztriha L, Muntoni F, Ferrie CD, Battini R, Hennekam RC, Grillo E, Beemer FA, Stoets LM, Wollnik B, Nürnberg P, Baas F. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. Nat Genet 2008; 40 (9): 1113-1118.
5. Namavar Y, Barth PG, Kasher PR, van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, Writzl K, Ventura K, Cheng EY, Ferriero D M, Basel-Vanagaite L, Eggens V R, Krägeloh-Mann I, De Meirleir L, King M, Graham J M, Jr., von Moers A, Knoers N, Sztriha L, Korinthen-berg R, Dobyns WB, Baas F, Poll-The BT. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. Brain 2011; 134(Pt 1): 143-156.
6. Van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. Orphanet J Rare Dis 2018; 13(1):92

- 7 Barth PG, Aronica E, de Vries L, Nikkels PG, Scheper W, Hoozemans JJ, Poll-The BT, Troost D. Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol* 2007; 114(4): 373-386
- 8 Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K, Zafeiriou D, Strozzi S, Müller T, Gubser-Mercati D, Schmitt Mechelke T, Krägeloh-Mann I, Boltshauser E. Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11 (3): 146-152
- 9 Ekert K, Groeschel S, Sánchez Albusua I, Frölich S, Dieckmann A, Engel C, Krägeloh-Mann I. Brain morphometry in Pontocerebellar Hypoplasia Type 2. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1): 100
- 10 Rüscher ChT, Bölsterl BK, Kottke R, Steinfeld R, Boltshauser E. Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach *The Cerebellum* 2020; 19:569–582
<https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS607596>
- 11 Sánchez-Albusua I, Frölich S, Barth PG, Steinlin M, Krägeloh-Mann I. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:70, 1-11.
- 12 Graham JM, Jr., Spencer AH, Grinberg I, Niesen CE, Platt LD, Maya M, Namavar Y, Baas F, Dobyns WB. Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible? *Am J Med Genet* 2010; 152A(9): 2268-2276
- 14 Tortora M, Spaccini L, Lanna M, Zambon M, Izzo G, Parazzini C, Righini A. TSEN54 Gene-Related Pontocerebellar-Hypoplasia and Role of Prenatal MR Imaging: Be-sides the Common Posterior Fossa Cystic Malformations. *The Cerebellum* 2023; 22:1023–1025
- 15 Barth P G, Blennow G, Lenard H-G, Begeer J H, van der Kley J M, Hanefeld F, Peters a C B, Valk J. 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
- 16 Böhmer CJ, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EG, Tuynman HA, Voskuil JH, Devillé WL, Meuwissen SG. Gastroösophageale Refluxkrankheit bei geistig behinderten Menschen: Hinweise zur Diagnose und zur Wirkung der Omeprazol-Therapie. *J Gastroenterol*. 1997; 92(9): 1475-9
- 17 Böhmer CJ, Niezen-de Boer RC, Klinkenberg-Knol EC, Neuwissen SG. Omeprazol: Therapie der Wahl bei geistig behinderten Kindern. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152(11): 1113-8
- 18 Hassal E, Israel D, Hirte R, Radke M, Dalväg Ein, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazol zur Behandlung der chronisch erosiven Ösophagitis bei Kindern: eine multizentrische Studie zu Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Dosisanforderung. *Internationale pädiatrische Omeprazol-Studiengruppe*. *J Pädiatr*. 2000; 137(6): 800-7
- 19 Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Hirte R, Radke M, Marcon M, Dalväg E in, Martin S, Behrens R, Koletzko S, Becker M, Drouin E, Göthberg G . Pharmakokinetik von oral verabreichtem Omeprazol bei Kindern. *Internationale pädiatrische Omeprazol-Pharmakokinetikgruppe*. *Bin J Gastroenterol*. 2000; 95(11):3101-6.
- 20 Janzarik W, Krägeloh-Mann I, Langer T, van Buiren M, Schaefer HE, Gerner P. Spasmodic abdominal pain and other gastrointestinal symptoms in Pontocerebellar hypoplasia type 2. *Neuropediatrics* 2021; 52:495–498
- 21 Jochum F. Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. In: Jochum F, editor. *Ernährungsmedizin Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 57-74
- 22 Barth PG, Ryan MM, Webster RI, Aronica E, Kan A, Ramkema M, Jardine P, Poll-The BT. Rhabdomyolysis in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH-2). *Neuromuscul Disord* 2008; 18(1):52-58
- 23 Ammann-Schnell L, Groeschel S, Kehrre C, Frölich S, Krägeloh-Mann I. The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families-a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1):211.
- 24 Balogh B, Kovács T, Saxena AK. Complications in children with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement. *World J Pediatr* 2019; 15(1):12–6.
- 25 Alice Kuhn, Maren Hackenberg, Anna-Lena Klauser, Antonia Herrmann, Julia Matilainen, Simone Mayer, Saskia Frölich, Ingeborg Krägeloh-Mann, Samuel Groeschel, Wibke G. Janzarik. Growth charts for pontocerebellar hypoplasia type 2A. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.06.23.24307757>.

- 26 Dötsch J, Schoener J. Infekte I: Atemwegserkrankungen. Infekte II: Magen-Darm-Grippe. In 'Grosswerden, Gesundheit und Entwicklung in turbulenten Zeiten. Die ersten 10 Lebensjahre'. DuMont, Köln, 2024, S. 157-167.
- 27 Kargl S, Deluggi S, Pumberger W. Gastrostomie im Kindesalter. Paediatr. Paedolog. Austria 2015; 50(5):192-5.
- 28 Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, Mis NF, Hojsak I, Orel R, Papadopoulou A, Schaeppi M, Thapar N, Wilschanski M, Sullivan P, Gottrand F. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(2):242-64.

Chcielibyśmy podziękować wszystkim, którzy bezpośrednio lub pośrednio przyczynili się do powstania przedstawionych tu wyników, a w szczególności Alice Kuhn, Saskii Fröhlich, Julii Matilainen, Ingeborg Krägeloh-Mann oraz wszystkim, którzy pomogli w przygotowaniu tej broszury dla pacjentów.

PCH2cure

Łącząc rodziny
i naukę

