

CHOROBY RZADKIE, CZYLI CODZIENNOŚĆ W NEUROLOGII

Joanna Pera (Kraków)



Streszczenie

Choroby rzadkie rozpatrywane indywidualnie są rzadkie, ale z powodu swej liczebności dotyczą wielu osób. Ich rozpoznanie jest często złożonym i długim procesem – ok. 60% pacjentów z rzadkimi chorobami neurologicznymi nie ma diagnozy. Także leczenie zwykle jest trudne i wymaga wielodyscyplinarnego podejścia.

Abstract

Rare diseases are rare entities but due to their numbers they affect many patients. Diagnosis of rare diseases is often a complex and prolonged process – approximately 60% of patients with rare neurological diseases remain undiagnosed. Moreover, managements of patients is usually difficult and requires a multidisciplinary approach.

Choroby rzadkie są niewątpliwie kłopotliwe. Już sama definicja nastrocza trudności – jak określić, co jest rzadkie, a co nie? Najpowszechniej stosowanym kryterium jest częstość występowania danego schorzenia. Arbitralnie zostało przyjęte, że choroba rzadka to taka, która występuje u mniej niż 1 osoby na 2000 osób populacji ogólnej. Ale nawet określenie liczby jednostek chorobowych spełniających to kryterium jest wyzwaniem. Z pewnością częściowo jest to wynik trudności w rozpoznawaniu tych chorób. Szacuje się, że chorób rzadkich jest od 5000 do 8000. Choć są rzadkie w znaczeniu częstości występowania, to jednak ich mnogość powoduje, że liczba chorych, nawet jeśli niedoszacowana, jest istotna – ok. 350 milionów osób na świecie, ok. 30 milionów w Europie, ok. 6 milionów w Polsce. Dotyczyć mogą każdego układu i narządu. Część jest uwarunkowana genetycznie, część ma charakter chorób sporadycznych. Także choroby nowotworowe mają swoich przedstawicieli w grupie rzadkich schorzeń.

Jeśli chodzi o grupę chorób neurologicznych, to szacuje się, że w Europie dotyczą one ponad 500 tysięcy osób, ale 60% spośród nich pozostaje niezdiagnozowana. Jest to bowiem grupa schorzeń bardzo różnorodna i w swym obrazie klinicznym i pod względem etiologii. Do chorób rzadkich przynależą choroby uwarunkowane genetycznie, w tym jednogenne, w których jest zidentyfikowany czynnik sprawczy – nieprawidłowy gen. W niektórych przypadkach jest to wręcz jedno konkretne miejsce w genie, którego nieprawidłowość powoduje wystąpienie objawów.

Takim przykładem może być płasawica Huntingtona, dystrofia miotoniczna czy ataksje rdzeniowo-mózdkowe. Choć częściej mutacje mogą występować w genie w różnych jego miejscach, mogą polegać na wymianie jednej litery kodu genetycznego na inną bądź na ubytku czy wstawianiu całych fragmentów genu. Może to mieć i zwykle ma znaczenie dla obrazu klinicznego, tj. czasu wystąpienia objawów choroby, ich nasilenia, tempa postępu choroby. W efekcie często ta sama choroba, spowodowana mutacją w tym samym genie, przybiera różną manifestację kliniczną u różnych osób – nazywa się to heterogennością fenotypową. W miarę postępu w badaniach genetycznych – pojawiania się i rozpowszechniania nowoczesnych narzędzi badawczych – liczba zidentyfikowanych genów, a tym samym jednostek chorobowych – wzrasta. Ale są także postaci chorób, które nazywamy sporadycznymi, w których nie ma znanego jednego genu sprawczego, w których najprawdopodobniej mamy do czynienia z wieloczynnikową, złożoną etiologią obejmującą i czynniki genetyczne i środowiskowe. Tak jest w przeważającej większości przypadków stwardnienia bocznego zanikowego czy miastennii rzekomoporaźnej.

Kolejną cechą rzadkich chorób neurologicznych jest występowanie podobnych, czy wręcz tych samych objawów klinicznych w schorzeniach o różnej etiologii. Dotyczy to niemal każdej manifestacji neurologicznej. Neuropatie, czyli uszkodzenie nerwów obwodowych, mogą być nabyte, spowodowane czynnikami zewnętrznymi, ale także mogą być

uwarunkowane genetycznie. I nawet w tym drugim przypadku, znanych genów odpowiedzialnych za wrodzone neuropatie czuciowo-ruchowe jest ok. 80. Precyzyjne ustalanie sposobu dziedziczenia w rodzinie, określanie specyficznych cech uszkodzenia nerwów z wykorzystaniem badań dodatkowych, jak na przykład badanie neurofizjologiczne, jedynie zawęża grupę potencjalnych genów sprawczych. Podobnie jest w przypadku ataksji, czyli zaburzeń koordynacji, która jest dominującym objawem w szeregu chorób tzw. neurozwyrodnieniowych, ale – podobnie jak we wspomnianych neuropatiach wrodzonych, genów sprawczych dla ataksji zwanych rdzeniowo-mózdkowymi jest ponad 50. W innej grupie chorób z dominującym osłabieniem kończyn dolnych – tzw. rodzinnych paraparez spastycznych – znanych genów sprawczych jest ok. 80. Rzecz jasna w procesie diagnostycznym zwraca się baczną uwagę na współistniejące objawy ze strony układu nerwowego oraz dotyczące innych układów (np.: skóry, przewodu pokarmowego, układu krążenia, narządu wzroku). Na przykład: w adrenoleukodystrofii (choroba uwarunkowana genetycznie, której kluczowym elementem jest zaburzony metabolizm tzw. kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach) bardzo często współwystępuje niewydolność kory nadnerczy i zaćma (zmętnienie soczewki), co jest typowym objawem w dystrofii miotonicznej (genetycznie uwarunkowana choroba mięśni), a w ataksji-teleangiektazji jest podwyższone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej dotyczącej układu hematologicznego. Jednak to analityczne podejście także nie zawsze pozwala na szybkie postawienie rozpoznania.

Dodatkowo objawy neurologiczne mogą być częścią obrazu klinicznego innych niż neurologiczne chorób rzadkich. W chorobie Fabry'ego, w której defekt genetyczny prowadzi do niedoboru enzymu α -galaktozydazy, mogą występować udary niedokrwienne mózgu czy bolesna neuropatia, a guzkowemu zapaleniu tętnic może towarzyszyć polineuropatia. Rzadkim chorobom metabolicznym, takim jak choćby: choroby lizosomalne, peroksosomalne, zaburzenia przemian aminokwasów, zaburzenia cyklu mocznikowego, towarzyszy całe spektrum objawów ze strony układu nerwowego, w tym: napady padaczkowe, upośledzenie umysłowe, otępienie, objawy piramidowe, zaburzenia ruchowe (np.: zespół parkinsonowski, płasawica, dystonia), neuropatie. Do tego dochodzi jeszcze zróżnicowany wiek wystąpienia objawów choroby. Nawet w chorobach uwarunkowanych genetycznie pierwsze zauważalne objawy chorób mogą pojawić się w wieku młodzieńczym czy dorosłym (nawet zaawansowanym). W przypadku

wielu schorzeń wyróżnia się postacie niemowlęce (a nawet wrodzone), dziecięce, młodzieńcze i dorosłych, których obraz kliniczny różni się pod względem objawów i tempa progresji choroby. I coraz częściej dowiadujemy się, że choroby, które dotychczas były uważane za typowe dla wieku dziecięcego, mogą dawać pierwsze zauważalne objawy u osób dorosłych.

Te wszystkie aspekty, pomijając już problem dostępności do niektórych badań diagnostycznych i ich kosztów, powodują, że zdiagnozowanie choroby rzadkiej może trwać i nierzadko wciąż trwa latami, a tak duży odsetek chorych nadal czeka na postawienie rozpoznania. Według wyników badań prowadzonych wśród chorych na choroby rzadkie, średni czas do postawienia rozpoznania wynosi 5,6-7,6 lat i w tym czasie chory przeciętnie jest widziany przez 8 lekarzy i otrzymuje 2-3 nieprawidłowe diagnozy. A nawet po rozpoznaniu choroby połowa chorych otrzymuje sprzeczne informacje dotyczące leczenia.

Czy często zatem w codziennej praktyce neurologicznej stykamy się z chorobami rzadkimi? Odpowiedź jest zasadniczo twierdząca. Oczywiście, wiele zależy od tego, czy jest się neurologiem dziecięcym, czy osób dorosłych, w jakim obszarze neurologii się specjalizujemy, gdzie pracujemy (szpital czy przychodnia, oddział szpitalny czy poradnia ogólna albo specjalistyczna). Ale istotne jest także uświadomienie sobie, że choroby rzadkie po prostu są. Rozpoznanie czegoś, o czym się nie myśli jest doprawdy trudne, o ile w ogóle możliwe. Oczywiście przeważająca liczba schorzeń ujawnia się już w okresie dziecięcym, zwłaszcza te uwarunkowane genetycznie. Ale i neurolog dorosłych nie jest bez szans. Po pierwsze, dzieci, nawet chore, dorastają – niezależnie czy choroba została zdiagnozowana, czy nie. Po drugie, u wielu osób objawy chorobowe pojawiają się w wieku dojrzałym, nawet jeśli przyczyna jest genetyczna. Po trzecie, choroby rzadkie nie muszą mieć tła genetycznego – właśnie w wieku dorosłym typowo występują tzw. postacie sporadyczne.

Jeśli chodzi o różne dziedziny neurologii, to praktycznie w każdej jest duża grupa schorzeń spełniających „kryterium rzadkości”. Objawy rzadkich chorób neurologicznych mogą dotyczyć każdej z części układu nerwowego – tak ośrodkowego, jak i obwodowego. Ich spektrum obejmuje: układ nerwowo-mięśniowy (mięśnie, złącze nerwowo-mięśniowe, nerwy obwodowe), układ autonomiczny, układ piramidowy i pozapiramidowy, mózdzek, wyższe czynności nerwowe, w tym pamięć, mogą występować napady padaczkowe i bóle głowy, mogą dotyczyć naczyń krwionośnych, narządów zmysłów. Poniżej

garść przykładów chorób rzadkich z różnych obszarów neurologii.

Choroby naczyń mózgowych prowadzą zwykle do wystąpienia udaru mózgu niedokrwienne (objawy neurologiczne są skutkiem niedostatecznego lub braku przepływu krwi w pewnym obszarach mózgu) lub krwotocznego (dochodzi do przerwania ciągłości naczyń krwionośnego i wypływu krwi poza naczynie). Do schorzeń tzw. sporadycznych należy wiele malformacji naczyniowych, czyli naczyń o nieprawidłowej budowie, m.in.: rodzinie występujące tętniaki tętnic wewnątrzczaszkowych (nie-rodzinne dotyczą ok. 2% populacji ogólnej), naczyniaki jamiste, dysplazja włóknisto-mięśniowa. W tej kategorii chorób mieszczą się też różnego rodzaju zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego (izolowane i będące częścią chorób układowych). Choroby naczyniowe mają też wielu przedstawicieli wśród chorób jednogenowych, w tym: naczyniaki jamiste, ale o znanym genie sprawczym, zespół CADASIL (arteriopatía mózgowa o dziedziczeniu autosomalnie dominującym z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią), choroba Moya-Moya, choroba Ehlersa-Danlosa typ IV.

Choroby nerwowo-mięśniowe, w których zasadniczy proces chorobowy dotyczy części ruchowej układu nerwowego i ostatecznego wykonawcę wszelkich poleceń, czyli mięśnie. Wśród postaci sporadycznych wiele jest schorzeń uznawanych za wręcz „szteandarowe” dla neurologii, takie, jak: stwardnienie zanikowe boczne (proces patologiczny dotyczy tzw. górnego neuronu ruchowego z ciałami komórkowymi zlokalizowanymi w korze ruchowej i dolnego neuronu ruchowego – początek komórek nerwowych jest w pniu mózgu i w rdzeniu kręgowym), miastenia rzekomoporaźna (choroba autoimmunizacyjna, w której dochodzi do zaburzeń przekazywania pobudzeń z nerwów obwodowych do mięśni), zespół Guillaína-Barrégo i przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (choroby nerwów obwodowych o odpowiednio – ostrym bądź przewlekłym charakterze), zapalenie wielomięśniowe i zapalenie skórno-mięśniowe (procesy zapalne toczące się przede wszystkim w mięśniach szkieletowych). Znanych jest także wiele chorób o zidentyfikowanej przyczynie genetycznej, włączając w to wspomniane już stwardnienie zanikowe boczne (5-10% chorych ma mutację w którymś genie sprawczym), choroba Charcot-Marie-Tooth (w zasadzie duża grupa wrodzonych neuropatii czuciowo-ruchowych – znanych genów mogących być przyczyną schorzenia jest ok. 70), dystrofie mięśniowe (kolejna duża grupa chorób uwarunkowana genetycznie, w których dochodzi do stopniowych

zmian zwyrodnieniowych i zaniku mięśni szkieletowych, często także dochodzi do zajęcia serca).

Choroby zapalne ośrodkowego układu nerwowego to zasadniczo tylko choroby sporadyczne. Spośród wielu jednostek chorobowych warto wymienić: *neuroomyelitis optica* (proces zapalny autoimmunizacyjny dotyczy niemal wyłącznie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego), poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie układu limbicznego, zespół sztywnego człowieka.

Bóle głowy, zespoły bólowe, choć są częstym problemem w codziennej praktyce, to jednak i one posiadają swoją reprezentację wśród chorób rzadkich, głównie sporadycznych, np.: neuralgia nerwu trójdzielnego, klastrowy ból głowy, *hemicrania paroxysmalis*, zespół złożonego bólu regionalnego. Ale są w tej grupie choroby z niebudzącym wątpliwości tłem genetycznym, jak rodzinna migrena połowiczoporaźna, w której bólowi głowy towarzyszą deficyty neurologiczne, przybierające czasem dramatyczną formę niedowładu połowiczego czy zaburzeń mowy o typie afazji – na szczęście objawy te są przejściowe i ustępują całkowicie.

Zespoły otępienne i zaburzenia funkcji poznawczych, stanowiące narastający problem będący wynikiem m.in. starzenia się społeczeństwa. I – podobnie, jak w poprzednich przypadkach – mogą być to choroby sporadyczne, jak: otępienie czołowo-skroniowe, choroba Alzheimera o wczesnym początku czy postępująca pierwotna afazja. Ale niektóre z tych chorób mogą mieć zdefiniowaną przyczynę genetyczną. Za przykład mogą posłużyć: otępienie czołowo-skroniowe i parkinsonizm sprzężone z chromosomem 17 oraz choroba Alzheimera z mutacją genu *APP*, *PSEN1* albo *PSEN2*.

Zaburzenia układu pozapiramidowego, czyli tzw. choroby ruchowe, w których może występować zarówno znaczne ograniczenie ruchów dowolnych (ale nie na skutek osłabienia mięśni), jak i ruchy mimowolne. Wiele z chorób sporadycznych należy do tzw. chorób neurozwyrodnieniowych, jak np.: postępujące porażenie nadjądrowe, zwyrodnienie korowo-podstawne, dystonie ogniskowe (w tym: kurcz powiek, kręcz karku, połowiczy kurcz twarzy). Są także i tu choroby o zdecydowanie wrodzonym charakterze, jak choćby choroba Huntingtona, czy różne postacie choroby Parkinsona uwarunkowane genetycznie.

Ale nie samo rozpoznanie stanowi wyzwanie w przypadku rzadkich chorób neurologicznych. Także opieka nad chorym jest zwykle procesem złożonym i nierzadko konieczne jest wielodyscyplinarne prowadzenie chorego. Wiele z tych chorób ma nie tylko neurologiczną manifestację, co oznacza, że

lekarze innych specjalności (np.: okuliści, dermatolodzy, neurochirurdzy, laryngolodzy, psychiatrzy itd.) są niezastąpieni dla zapewnienia optymalnej opieki nad chorym. Dodatkowo, w wielu chorobach nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, a najskuteczniejszą formą pomocy chorym jest systematyczna rehabilitacja tak ruchowa, jak i poznawcza, zaś leczenie farmakologiczne może działać jedynie objawo-

wo. Stąd tak duże oczekiwania i nadzieje pokładane w rozwoju nauki. Nadzieje, że nie tylko będziemy potrafili szybko i trafnie postawić rozpoznanie, ale także skutecznie, rzeczywiście leczyć chorego. Jednym z najbardziej spektakularnych dowodów na to, że nie są to tylko mrzonki, jest nusinersen w terapii zaniku rdzeniowego mięśni.

Bibliografia

Pod poniższymi adresami internetowymi znaleźć można najbardziej aktualne informacje dotyczące problematyki chorób rzadkich, nie tylko neurologicznych. Znajdujące się tam materiały zawierają dane dotyczące tej grupy chorób w szerokim kontekście: społecznym, gospodarczym, medycznym, ale także zawierają praktyczne informacje dla pacjentów.

- [1] https://ec.europa.eu/health/ern_en
- [2] <https://www.orpha.net>
- [3] <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases>
- [4] <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases>
- [5] <http://www.rd-action.eu>
- [6] <https://globalgenes.org/rare-disease-impact-report>

Prof. dr hab. Joanna Pera. Katedra Neurologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków. E-mail: joanna.pera@uj.edu.pl lub pera@su.krakow.pl



JAK NEURONAUKA WPLYWAŁA NA PSYCHIATRIĘ I ROZUMIENIE NATURY CZŁOWIEKA

Bogusław Habrat (Warszawa)

Streszczenie

Przez wieki psychikę raczej przeciwstawiano niż łączono z ciałem. Współczesna wiedza poznała neurobiologiczne podłoże procesów poznawczych i emocji i, nie bez oporów, wdrożyła pojmowanie chorób i zaburzeń psychicznych jako trwałych lub odwracalnych dysfunkcji struktur neuronalnych. Przyniosło to znaczący postęp w leczeniu zaburzeń psychicznych. Ciemną stroną biologizacji psychiki okazało się uproszczenie i zwulgaryzowanie modelu funkcjonowania bio-psycho-społecznego oraz farmakologiczne manipulowanie emocjami i doznaniem w celach pozamedycznych. Szkody zdrowotne, społeczne i ekonomiczne (w tym uzależnienia) spowodowane pozamedycznym używaniem substancji psychoaktywnych nabrały charakteru masowego, a nauka i polityka zupełnie nie radzą sobie z rozwiązaniem problemów, do których się przyczyniły.

Abstract

During centuries mind and body were interpreted rather as opposite than complementary categories. In last one and half centuries there was discovered neurobiological basis of majority of mental processes that lead to concept of mental disturbances as brain disorder. That allowed to introduce modern and effective pharmacotherapy of mental disorders. Unfortunately, “overbiologisation” caused a simplification and vulgarised bio-psycho-social model of human functioning. Many people use or misuse psychoactive substances for non-