

Pontocerebellar hypoplasia er en sjælden årsag til slapt spædbarn

Susanne Christiansen¹, Laura Kirstine Sønderberg Roos² & Maria J. Miranda¹

KASUISTIK

1) Børneafdelingen, Herlev Hospital
2) Kennedy Centeret, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V05150380

Betegnelsen *floppy infant*, bedst oversat til slapt spædbarn, bruges om børn, der ved eller efter fødslen er hypotone. Hyppigheden er svær at fastlægge, men i et studie blev det fundet hos ca. 5% af de indlagte nyfødte [1]. Årsagerne til slapt spædbarn kan anatomisk findes som defekter i hjerne, rygmarv, perifere nerver, motoriske endeplader eller musklerne. Blandt de mulige diagnoser er der mange sjældne, genetiske sygdomme. Diagnosticering af et slapt spædbarn kan derfor være en udfordring, men er vigtig for at kunne behandle barnet og rådgive forældrene i forbindelse med pleje og familiefølgelse [2]. Pontocerebellar hypoplasia type 1 (PCH1) er en sjælden, autosomal recessiv sygdom, der kan være en årsag til slapt spædbarn, og som i denne kasuistik er diagnosticeret hos en patient. Den er kendetegnet ved atrofi af cerebellum og spinale motorneuroner samt manglende psykomotorisk udvikling og progressiv mikrocefali [3].

SYGEHISTORIE

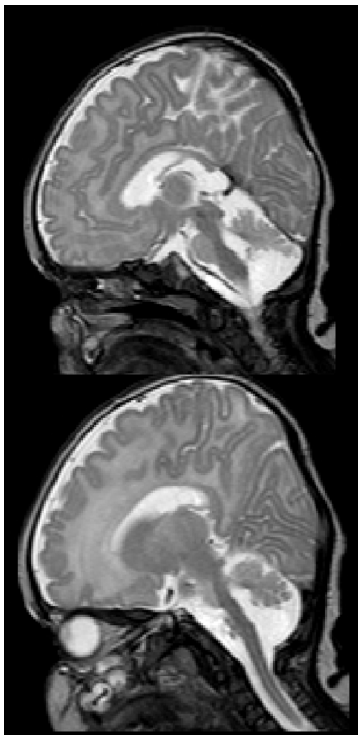
En pige, som var født i uge 36 + 4 dage, blev efter en kompliceret fødsel indlagt med asfyksi, intrauterin væksthæmning, respiratorisk *distress* og på mistanke om knogledeformiteter. Hun var begge forældres første barn. Forældrene var ikke beslægtede, men kom fra samme landsby i Afghanistan. Apgarscore var 2/1, 6/5 og 9/10. Vægt (2.145 g), længde (45 cm) og hovedomfang (30,5 cm) lå under normalen. Under indlæggelsen var hun hypoton og måtte sondeernæres. Hun havde svag mororefleks og griberefleks, og senereflekserne var svage og svære at fremkalde. Der var hverken dysmorfe træk eller hjertemislyd. Hun virkede meget stille og åbnede sjældent øjnene. Der kunne ikke senere opnås øjenkontakt.

Målingerne af syre-base-forhold, kreatinkinaseniveau, thyroideaprofil samt infektions- og levertal var alle normale. En urinmetabolisk screening og øjenundersøgelse var også uden bemærkninger. Der blev tidligt lavet ultralydskanning af cerebrum, og skanningen viste ikke noget abnormt. En MR-skanning af cerebrum nogle uger senere viste en underudviklet cerebellum (Figur 1).

Pigen blev i løbet af de første leveuger testet for Prader-Willis syndrom pga. hypotoni og ernæringsproblemer. Der blev desuden undersøgt for dystrofia myotonica og spinal muskulatrofi samt testet for de lysosomale enzymer og langkædede fedtsyrer. Alt fandtes normalt. Der blev derfor foretaget *array comparative genomic hybridization* (array-CGH). Denne viste hverken duplikationer eller deletioner, men områder med *loss of heterozygosity* (LOH). Dette kunne indikere konsangvinitet. I så fald kunne patientens symptomer skyldes, at LOH-området/områderne indeholdt mutationer i et eller flere recessivt nedarvede sygdomsgener. Fænotypen ved alle recessivt nedarvede sygdomsgener, som var beliggende i LOH-områderne, blev gennemgået. Man fandt, at symptombilledet for PCH1, der kan skyldes en mutation i *EXOSC3* på 9p13.2, passede med pigens symptomer. Der blev foretaget sekventering af genet, og man fandt, at hun var homozygot for en kendt sygdomsfremkaldende mutation. Forældrene var begge anlægssbærere, og diagnosen PCH1 kunne bekræftes. Pigen var på det tidspunkt fire måneder gammel, og forældrene kunne informeres om diagnosen og prognosen. Hun blev med tiden mere stille og døde ti

 FIGUR 1

MR-skanningssagittalsnit. Patienten er lidt over to måneder gammel. Bemærk den underudviklede cerebellum, hvor der mangler den kaudale halvdel. Dette kunne ikke ses ved en ultralydunder-søgelse.



måneder gammel af en respiratorisk infektion med apnø og hjertestop til følge.

DISKUSSION

I udredningen af et slapt spædbarn begynder man med at ekskludere akutte og systemiske årsager samt hypok-sisk-iskæmisk encefalopati, der tegner sig for op mod 20% af tilfældene [1]. Herefter findes genetisk-metabo-liske årsager i op mod 60% af tilfældene af slapt spædbarn [4]. Mange af disse årsager er sjældne genetiske sygdomme [2], og det er derfor vigtigt at få etableret et tværfagligt samarbejde mellem pædiatere og klinisk ge-netikere for at planlægge udredningen og koordinere, hvilke undersøgelser der er relevante.

Array-CGH fremhæves som et vigtigt diagnostisk værktøj sammen med udviklingen inden for billeddiag-nostikken [4]. Vha. array-CGH kan man detektere dele-tioner og duplikationer, men ikke balancerede translo-kationer eller punktmutationer. Array-CGH vil være mindre velegnet til detektion af sygdomme, der skyldes punktmutationer, som PCH1 hos patienten i sygehisto-rien. Alligevel bidrog prøven her til diagnosen, idet ar-ray-CGH viste områder med LOH. På baggrund af dette kunne diagnosen PCH1 til sidst stilles. Da mange for-skellige sjældne sygdomme indgår i diagnosebilledet, kan det være værdifuldt at foretage en bredere scree-ning som array-CGH frem for at teste enkeltårsagerne hver for sig, hvis der ikke er en specifik mistanke om diagnose.

SUMMARY

Susanne Christiansen, Laura Kirstine Sønderberg Roos & Maria J. Miranda:

Pontocerebellar hypoplasia is a rare cause of floppy infant syndrome

Ugeskr Læger 2015;177:V05150380

The hypotone neonate, floppy infant, often proves to be a diagnostic challenge, as the causes of floppy infant syndrome are many and often rare. In this case story a floppy girl was diagnosed with the rare, autosomal recessive disease pontocerebellar hypoplasia type I. The tests for the most common causes of floppy infant syndrome showed nothing abnormal, but an array comparative genomic hybridization test gave information of loss of heterozygosity. This helped to narrow the list of plausible diagnoses and eventually led to the diagnosis of pontocerebellar hypoplasia type I.

KORRESPONDANCE: Susanne Christiansen, Rektorparken 1, v. 412, 2450 København SV. E-mail: Mvj851@alumni.ku.dk

ANTAGET: 24. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgæn-gelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Laugel V, Cossee M, Matis J et al. Diagnostic approach to neonatal hy-potonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* 2008;167:517-23.
2. Vilchis Z, Najera N, Perez-Duran J et al. The high frequency of genetic diseases in hypotonic infants referred by neuropediatrics. *Am J Med Genet A* 2014;164:1702-5.
3. Rudnik-Schoneborn S, Senderek J, Jen JC et al. Pontocerebellar hypo-plasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations. *Neurology* 2013;80:438-46.
4. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fe-tal Neonatal Med* 2011;16:99-108.