

Leczenie zaburzeń słuchu w zespole Brown–Violetto–Van Laere za pomocą implantów ślimakowych. Pierwszy w Polsce opis przypadku BVVL

Treatment of hearing disorders in Brown–Violetto–Van Laere syndrome with cochlear implants. The first description of the BVVL case in Poland

Anna K. Piecuch^{1A-F}, Piotr H. Skarżyński^{2,3,4ACD}, Henryk Skarżyński^{1ACD}

¹ Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Klinika Oto-Ryńko-Laryngochirurgii, Warszawa/Kajetany

² Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Teleaudiologii i Badań Przesiewowych, Warszawa/Kajetany

³ Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

⁴ Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

Wkład autorów:

- A Projekt badania
- B Gromadzenie danych
- C Analiza danych
- D Interpretacja danych
- E Przygotowanie pracy
- F Przegląd literatury
- G Gromadzenie funduszy

Streszczenie

Wprowadzenie: Zespół Brown–Violetto–Van Laere (BVVL), nazywany także niedoborem transportera ryboflawiny (RTD), to bardzo rzadko występujący (< 1/1 000 000), postępujący, neurodegeneracyjny zespół objawów o charakterze polineuropatii, na które składają się: postępujący niedosłuch czuciowo-nerwowy z cechami neuropatii słuchowej, porażenie mostowo-opuszkowe (dysfagia, dyzartria), osłabienie siły mięśniowej, ataksja czuciowa kończyn i tułowia, utrata wzroku oraz niewydolność oddechowa. U podłoża schorzenia leży mutacja genów *SLC52A2* i *SLC52A3* dziedziczonych najczęściej autosomalnie recesywnie, kodujących odpowiednio transportery dla ryboflawiny RFVT2 i RFVT3. Podstawowym leczeniem zespołu BVVL jest suplementacja wysokich dawek ryboflawiny (witamina B2). **Cel:** Celem pracy było przedstawienie pierwszego w Polsce opisu przypadku zespołu Brown–Violetto–Van Laere oraz metody leczenia głębokiego niedosłuchu zmysłowo-nerwowego w tym zespole za pomocą implantów ślimakowych.

Opis przypadku: Czteroletnia pacjentka z rozpoznaniem zespołu Brown–Violetto–Van Laere typu 2 zgłosiła się do IFPS z powodu postępującego niedosłuchu oraz regresu rozwoju mowy. W otolaryngologicznym badaniu przedmiotowym stwierdzono w otoskopii prawidłowe, zachowane błony bębenkowe oraz obniżoną sprawność ruchową w obrębie narządu artykulacyjnego. W wykonanych badaniach dodatkowych (ABR, AI, TEOAE) obustronny głęboki niedosłuch zmysłowo-nerwowy o charakterze neuropatii słuchowej. Zastosowano leczenie operacyjne w postaci obustronnego wszczepienia implantów ślimakowych.

Wnioski: Niedosłuch w zespole Brown–Violetto–Van Laere ma charakter postępującej neuropatii słuchowej. Podstawowym leczeniem zespołu BVVL jest suplementacja ryboflawiny (witamina B2), która poprawia neurologiczny stan ogólny pacjenta, natomiast w części przypadków nie poprawia progów słyszenia audiometrii tonalnej. Leczenie niedosłuchu w zespole BVVL zależy od jego stopnia oraz etapu choroby podstawowej, ale aparaty słuchowe nie dają wielu korzyści w rozumieniu mowy. W takim przypadku postępowaniem z wyboru jest wszczepienie implantów ślimakowych, a efekty po wszczepieniu urządzenia są porównywalne do neuropatii słuchowych o innej etiologii. Pacjenci z tym schorzeniem wymagają wielospecjalistycznej opieki, zwłaszcza: neurologicznej, otolaryngologicznej, okulistyki oraz fizjoterapeutycznej i neurologopedycznej.

Słowa kluczowe: niedosłuch • implant ślimakowy • neuropatia słuchowa • częściowa głuchota • PDT • zespół Brown–Violetto–van Laere

Adres autora: Anna K. Piecuch, Klinika Oto-Ryńko-Laryngochirurgii, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Mokra 17, Kajetany, 05-830, Nadarzyn; email: annakarolinapiecuch@gmail.com

Abstract

Background: Brown–Vialletto–Van Laere syndrome (BVVL), also called riboflavin transporter deficiency (RTD) is a very rare (< 1/1 000 000) progressive neurodegenerative syndrome of polyneuropathic symptoms, which consists of: progressive sensory-neural hearing loss with auditory neuropathy features, pontobulbar palsy (dysphagia, dysarthria), muscular weakness, sensory ataxia of the limbs and trunk, vision loss and respiratory failure. At the origin of the disease is a mutation of the genes SLC52A2 and SLC52A3 most often inherited autosomal recessively, encoding respectively transporters for riboflavin RFVT2 and RFVT3. The primary treatment of BVVL syndrome is supplementation with high doses of riboflavin (vitamin B2).

Aim: The aim of the study was to present the first case report of Brown–Vialletto–Van Laere syndrome in Poland and the method of treatment of deep sensory-neural hearing loss in this syndrome using cochlear implants.

Case report: A four-year-old patient diagnosed with Brown–Vialletto–Van Laere type 2 syndrome reported to IFPS due to progressive hearing loss and speech development regression. In the otolaryngological physical examination, normal, preserved tympanic membranes in otoscopy and reduced mobility within the articulation organ were found. The additional tests performed (ABR, AI, TEOAE) showed bilateral profound sensorineural hearing loss of the nature of auditory neuropathy. Surgical treatment in the form of bilateral cochlear implantation was applied.

Conclusions: Hearing loss in Brown–Vialletto–Van Laere syndrome is characterized by progressive auditory neuropathy. The basic treatment of BVVL syndrome is riboflavin supplementation (vitamin B2), which improves the neurological general condition of the patient, while supplementation therapy in some cases does not improve the hearing thresholds of pure tone audiometry. Treatment of hearing loss in BVVL syndrome depends on the degree of hearing impairment and the stage of the underlying disease, but hearing aids do not provide many benefits in terms of speech. In this case, the procedure of choice is cochlear implantation, and the effects after implantation of the device are comparable to auditory neuropathies of a different etiology. Patients with this condition require multidisciplinary care, especially neurological, otolaryngological, ophthalmological, physiotherapeutic and neurologopaedic.

Key words: hearing loss • cochlear implant • auditory neuropathy • partial deafness • PDT • Brown–Vialletto–van Laere syndrome

Wykaz skrótów

Skrót	Rozwinięcie skrótu	Znaczenie skrótu w języku polskim
ABR	auditory brainstem response	wywołane potencjały pnia mózgu
AI	impedance audiometry	audiometria impedancyjna
As	speech audiometry	audiometria słowna
AspAT	aspartate transaminase	aminotransferaza asparaginowa
AT	pure tonal audiometry	audiometria tonalna
BKB ST	Bamford–Kowal–Bench sentence test	test sentencji Bamforda–Kowala–Bencha
BOA	behavioural observation audiometry	behawioralna audiometria obserwacyjna
BVVL	Brown–Vialletto–Van Laere syndrom	zespół Browna–Violetta–Van Laerego
CI	cochlear implant	implant ślimakowy
CLN2	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2	–
CPK	creatine phosphokinase	kinaza fosfokreatynowa
EKG	electrocardiogram	elektrokardiogram
EMG	electromyography	elektromiografia
FAD	flavin adenine dinucleotide	dinukleotyd flawinoadeninowy
FMN	flavin mononucleotide	mononukleotyd flawinowy
IFPS	Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu	–
MRI	magnetic resonance imaging	rezonans magnetyczny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy	–
PCR	polymerase chain reaction	reakcja łańcuchowa polimerazy
PDT	partial deafness treatment	leczenie częściowej głuchoty
RTD	riboflavin transporter deficiency (neuropathy)	niedobór transportera ryboflawiny
SCA	spinocerebellar ataxia	ataksja rdzeniowo-mózdkowa
TEOAE	otoacoustic emissions	otoemisje akustyczne

Skrót	Rozwinięcie skrótu	Znaczenie skrótu w języku polskim
UL	ucho lewe	–
UP	ucho prawe	–
VEP	visual evoked potential	wzrokowe potencjały wywołane
VRA	visual reinforced audiometry	audiometria wspomagana bodźcem wzrokowym
WES	whole exome sequencing	sekwencjonowanie całego eksomu

Wprowadzenie

Zespół Browna–Violetta–Van Laerego¹ (BVVL), nazywany też niedoborem transportera ryboflawiny (RTD), to bardzo rzadko występujący (< 1/1 000 000), postępujący, neurodegeneracyjny zespół objawów o charakterze polineuropatii, na które składa się: postępujący niedosłuch czuciowo-nerwowy z cechami neuropatii słuchowej, porażenie opuszkowe (dysfagia, dyzartria), osłabienie siły mięśniowej, ataksja czuciowa kończyn i tułowia, utrata wzroku oraz niewydolność oddechowa [1–3]. U podłoża schorzenia leży mutacja genów *SLC52A2* oraz *SLC52A3* dziedziczonych najczęściej autosomalnie recesywnie, kodujących odpowiednio transportery dla ryboflawiny RFVT2 oraz RFVT3. Podstawowym leczeniem zespołu BVVL jest suplementacja wysokich dawek ryboflawiny (witamina B2) [4,5]. Zespół po raz pierwszy opisali: Brown w 1894 r., Vialetto w 1936 r. i Van Laere w 1966 r.

W niniejszym artykule dokonano analizy najprawdopodobniej pierwszego w Polsce przypadku pacjentki z zespołem Browna–Violetta–Van Laerego, konsultowanej i leczonej w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach, oraz przeglądu dostępnej literatury angielskiej dotyczącej zaburzeń słuchu w zespole BVVL. Publikacje wyszukano za pomocą bazy PubMed oraz haseł kluczowych: brown vialetto + cochlear implant. Z listy wykluczono prace, w których brak było opisu stanu słuchu. Ramy czasowe wyszukiwania ograniczono do artykułów opublikowanych po 2010 r., w którym po raz pierwszy wykryto molekularne podłoże schorzenia, aby opisywane przypadki miały potwierdzenie genetyczne. Kryterium włączającym były artykuły w języku angielskim dotyczące zaburzeń słuchu i leczenia niedosłuchu w zespole BVVL.

Cel

Celem pracy było przedstawienie pierwszego w Polsce opisu przypadku zespołu Browna–Violetta–Van Laerego oraz metody leczenia głębokiego niedosłuchu zmysłowo-nerwowego w tym zespole za pomocą implantów ślimakowych.

Opis przypadku

Czteroletnia pacjentka z rozpoznaniem zespołu Browna–Violetta–Van Laerego typu 2 zgłosiła się do Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu (IFPS) w Kajetanach z powodu postępującego niedosłuchu oraz regresu rozwoju mowy.

Dane z wywiadu wskazywały na prawidłowy przebieg ciąży i porodu. Badanie przesiewowe słuchu po urodzeniu było prawidłowe. Początkowo rozwój psychoruchowy i mowy przebiegał prawidłowo. W wieku 2 lat i 10 miesięcy rodzice zauważyli u dziecka pierwsze objawy: niezgrabność ruchową, potykanie się, zwiększenie męczliwości, ból kolana prawego. Z czasem dolegliwości się nasiliły, dziecko nie chciało stawać na nóżkach, przewracało się, w końcu przestało chodzić samodzielnie, podczas siedzenia z trudem utrzymywało równowagę. Pojawiło się podejrzenie niedosłuchu, a potem także wystąpiły takie objawy jak: pogorszenie wzroku, zaburzenia połykania i krztuszenie się podczas spożywania płynów oraz regres mowy. Z powodu objawów o niejasnej etiologii i postępującego charakteru choroby pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana na oddziałach pediatrii i neurologii, a także chorób infekcyjnych dzieci.

Proces diagnostyczny

W badaniu neurologicznym stwierdzono: cechy ataksji w kończynach górnych, dysmetrię, chód chwiejny ze zbaczaniem na prawo na szerokiej podstawie, ataksję tułowia oraz skoliozę czynnościową prawostronną, ataksję kończyn dolnych z przewagą strony prawej. Odruchy głębokie z kończyn górnych były obecne, lecz osłabione, brak było odruchów z kończyn dolnych, odruchy skórne brzuszne były obecne, słabo zaznaczone.

Ponadto rodzice zauważyli problemy z ostrością wzroku (krótkowzroczność), po pewnym czasie dołączył się oczopląs poziomy. W badaniu okulistycznym stwierdzono prawidłowe reakcje źrenic na światło, brak nieprawidłowości w obrębie przedniego i tylnego odcinka oka. Nie udało się wykonać badania wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP).

Po badaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego EMG wysnuto podejrzenie uogólnionego uszkodzenia włókien czuciowych badanych nerwów obwodowych, w pierwszej kolejności o charakterze aksonalnym. W badaniach rezonansu magnetycznego (MRI) głowy oraz odcinka szyjnego i piersiowego kręgosłupa nie stwierdzono nieprawidłowości prócz torbieli szyszynki o średnicy 5 mm (zmiana stabilna, nieulegająca progresji w kolejnych badaniach), natomiast MRI odcinka lędźwiowo-krzyżowego wykazało pogrubienie korzeni nerwów rdzeniowych o prawidłowym sygnale – obraz w pierwszej kolejności odpowiadał zmianom pozapalnym w zakresie worka oponowego w odcinku L–S z „przytrzymaniem” w zrostach korzeni

¹ W tytule i abstrakcie nazwiska tworzące nazwę zespołu pozostawiono w formie nieodmiennej ze względu na zapewnienie lepszej widzialności artykułu w Internecie [przyp. red.].

nerwów rdzeniowych. Wykonano także punkcję lędźwiową, w której nie ujawniono zmian w zakresie płynu mózgowo-rdzeniowego.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości kinazy fosfokreatynowej (CPK), aminotransferazy asparaginowej (AspAT), nieco podwyższony poziom mocznika, sodu i potasu. Analiza PCR w kierunku wirusowych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie potwierdziła infekcji wirusowej. Natomiast wynik oznaczeń w kierunku wrodzonych wad metabolizmu wykonanych metodą tandemowej spektometrii mas wykazał obniżone stężenie wolnej karnityny 5,62 umol/L (przy normie 7,3–86).

Podczas konsultacji kardiologicznej w badaniu echo serca stwierdzono powiększenie lewej komory o prawidłowej funkcji skurczowej, w EKG ujemny załamek P 2 mm w odprawieniu V1 (który nie spełniał kryteriów przerostu lewego przedsionka). Natomiast pacjentka nie zgłaszała duszności (saturacja 98–99%).

W rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę: przyczyny genetyczne i autoimmunologiczne, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zespół Guillaina–Barrego, infekcję wirusową, guz neuroblastoma, zaburzenia CLN2 oraz chorobę Niemann–Picka typu C.

W związku z obrazem klinicznym i wynikami badań zdecydowano o wprowadzeniu leczenia pulsami glikokortykosteroidów, a po ponownym nasileniu dolegliwości podano preparaty immunoglobulin we wlewach. Zaobserwowano pewną poprawę w zakresie siły mięśniowej, motoryki małej i dużej oraz mowy. Zalecono stałą rehabilitację ruchową usprawniającą.

Pierwsze badanie genetyczne w kierunku ataksji rdzeniowo-mózdkowych SCA typu 1, 2 i 3 było ujemne. W badaniu kariotypu wykonano sekwencjonowanie całego eksomu (WES) i przeprowadzono analizę wariantów wykrytych w genach korelowanych z objawami występującymi u pacjentki. W analizowanym panelu genów wykryto: zmiany w obrębie genu *SLC52A2* w każdym allelu – dwie zmiany patogenne w badanym genie *SLC52A2* o lokalizacji mutacji w obrębie p.Cys159Trp(c.477C>G) oraz p.Gly306Arg (c.916G>C), genotyp heterozygotyczny. Dzięki wynikom badań genetycznych rodzina pacjentki mogła wreszcie otrzymać diagnozę zespołu Browna–Violetta–van Laerego oraz rozpocząć leczenie.

Dodatnia diagnostyka genetyczna pacjentki pozwoliła na potwierdzenie zespołu Browna–Violetta–van Laerego również u młodszej siostry pacjentki na wcześniejszym etapie choroby. Dziewczynka wykazywała: nieco ataktyczny chód, zaburzenia równowagi, kyfoskoliozę, zaburzenia sensoryczne, dysartrię oraz niedosłuch obustronny, wymagający klasycznego aparatownia. Po suplementacji witaminą B2 niedosłuch nie postępuje. W wywiadzie rodzinnym rodzeństwo pacjentki – młodszy brat oraz troje starszych dzieci z innego związku matki – jest zdrowe, rodzice nie są spokrewnieni.

Po potwierdzeniu zespołu BVVL niezwłocznie wprowadzono suplementację ryboflawiną (witamin B2) w dużych

dawkach – od czasu rozpoczęcia leczenia choroba nie postępuje. Wprowadzono rehabilitację ruchową, zajęcia wczesnego wspomagania rozwoju.

Podejrzanie niedosłuchu u pacjentki pojawiło się po raz pierwszy w wieku 3 lat i 3 miesięcy; dziecko dopytywało, wymagało wielokrotnego powtarzania poleceń. Pierwszy wynik badania słuchowych potencjałów wywołanych ABR w wieku 3 lat i 3 miesięcy był prawidłowy: zapis ze stymulacji ucha prawego i lewego o prawidłowych wartościach latencji i interlatencji poszczególnych załamek. Kolejne badanie ABR 9 miesięcy później wykazało już obustronnie brak odpowiedzi dla 0,5 kHz oraz trzasku. W międzyczasie pacjentka nie była aparatowana.

W przedmiotowym badaniu otolaryngologicznym przeprowadzonym w IFPS stwierdzono: obustronnie prawidłowe błony bębenkowe, obniżoną sprawność ruchową w obrębie narządu artykulacyjnego. Dziecko nie porozumiewało się werbalnie, lecz za pomocą krzyku, gestów, ruchu ciała i kontaktu wzrokowego, nie reagowało na nagłe dźwięki w otoczeniu.

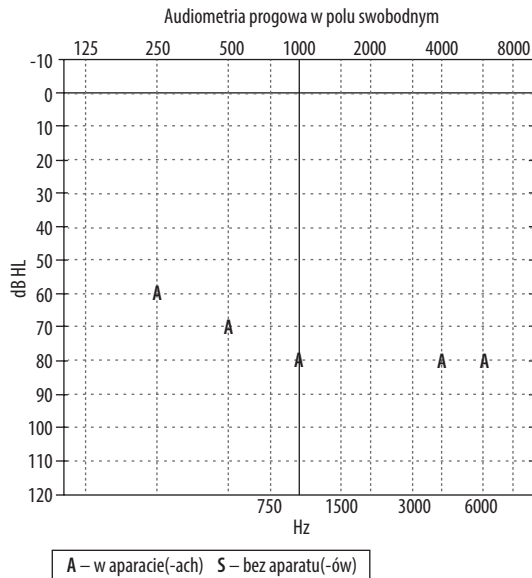
Wykonano badanie mózgowych potencjałów wywołanych pnia mózgu ABR, które wykazało brak odpowiedzi obustronnie dla 0,5, 1, 2 i 4 kHz. W audiometrii impedancyjnej: tympanogramy typu As w uchu prawym i A w uchu lewym, brak odruchów z mięśnia strzemiączkowego ipsilateralnie i kontralateralnie obustronnie. W badaniu otoemisji akustycznych zarejestrowano obustronne odpowiedzi w zakresie wszystkich badanych częstotliwości. Stwierdzono obustronny głęboki niedosłuch zmysłowo-nerwowy z cechami neuropatii słuchowej [6]. Pacjentkę zakwalifikowano do wszczęcia implantu ślimakowego początkowo w uchu prawym, a następnie w uchu lewym.

U pacjentki z zespołem BVVL wieku 4 lat i 4 miesięcy w uchu prawym, a następnie w wieku 4 lat i 11 miesięcy w uchu lewym zespół Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu dokonał wszczęcia implantu ślimakowego Med-El Synchrony zgodnie z procedurą PDT [7–9]. Zabiegi przeprowadzono z zastosowaniem minimalnie inwazyjnej procedury 6 kroków Skarżyńskiego [10]. Elektrody typu standard wprowadzono z niewielkimi oporami, w całości, przez okienko okrągłe podczas dwóch procedur chirurgicznych. Po zabiegach nie odnotowano żadnych powikłań.

Pacjentka pozostaje pod opieką IFPS i jest w trakcie rehabilitacji po wszczęciu implantów ślimakowych. Wstępne efekty po 5 miesiącach od wszczęcia implantu do ucha prawego oraz 4 miesiącach do ucha lewego pokazano na **rycinach 1 i 2**. Badania wykonano metodą behawioralnej audiometrii obserwacyjnej (BOA) wspomaganą bodźcem wzrokowym (VRA), natomiast współpraca z pacjentką jest ograniczona, a reakcje trudne do oceny. Zalecono intensywny trening słuchowy, ćwiczenia słuchowe z poziomu detekcji i próby różnicowania dźwięków. Rodzice zauważają stały postęp w rozwoju słuchowym dziecka.

Dyskusja

Ryboflawina (witamina B2) to organiczny związek chemiczny, złożony z rybitolu i flawiny, rozpuszczalny w wodzie, absorbowany na drodze transportu aktywnego w górnym



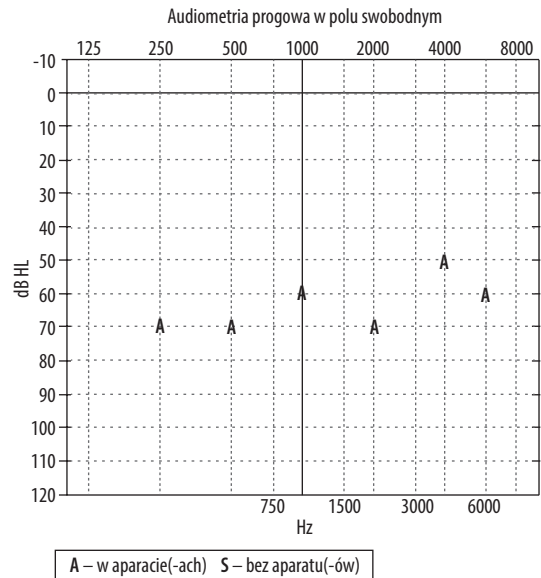
Rycina 1. Audiometria progowa w polu swobodnym – badanie wykonano metodą behawioralnej audiometrii obserwacyjnej (BOA) 5 miesięcy po wszczęciu implantu ślimakowego do ucha prawego. UP CI/ UL otwarte. Stosunek częstotliwości (oś pozioma) do natężenia dźwięku (oś pionowa). Opracowanie własne

Figure 1. Free-field threshold audiometry, the study was performed by behavioural observation audiometry (BOA) 5 months after cochlear implantation in the right ear. UP CI/ UL Open. Ratio of frequency (horizontal axis) to sound intensity (vertical axis). Own elaboration

odcinku jelita cienkiego. Wewnątrz komórek ryboflawina jest przekształcana w jej bioaktywne koenzymy: mononukleotyd flawinowy (FMN) i dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD) – kofaktory zaangażowane w fosforylację oksydacyjną oraz niezbędny składnik metabolizmu energetycznego węglowodanów, białek i tłuszczów [1,11–14].

U podłoża zespołu Brown–Violetta–van Laerego leży mutacja genów *SLC52A2* oraz *SLC52A3* dziedzicznych autosomalnie recesywnie, kodujących odpowiednio transportery dla ryboflawiny RFVT2 oraz RFVT3 [1,15]. Transportery RFVT3 występują w jelicie cienkim i odpowiadają za wchłanianie witaminy B2 z przewodu pokarmowego i ponowną resorpcję w nerkach, natomiast transportery RFVT2 odpowiadają za dystrybucję wit. B2 do tkanek oraz ulegają większej ekspresji w układzie nerwowym [1,11,16,17]. Zmutowana forma transportera RFVT3 powoduje obniżenie poziomu ryboflawiny i jej koenzymowych form FMN i FAD w osoczu z powodu upośledzenia jej wychwytu. Zmniejszony transport B2 powoduje upośledzenie aktywności mitochondriów i ich nieprawidłowości ultrastrukturalne [12–14,18].

Dysfunkcja nerwu ruchowego w BVVL spowodowana niedoborem RFVT2 wynika z nieprawidłowej przepuszczalności mieliny, która to przepuszczalność jest spowodowana cienką lub nieszczelną mielina, lub zwiększoną przepuszczalnością obszaru przywęzłowego neuronu [14], ponieważ ryboflawina jest ważnym kofaktorem syntezy mieliny [11].



Rycina 2. Audiometria progowa w polu swobodnym – badanie wykonano metodą behawioralnej audiometrii obserwacyjnej (BOA) wspomaganą bodźcem wzrokowym (VRA) 4 miesiące po wszczęciu implantu ślimakowego do ucha lewego. UP otwarte/ UL CI. Stosunek częstotliwości (oś pozioma) do natężenia dźwięku (oś pionowa). Opracowanie własne

Figure 2. Free-field threshold audiometry, the study was performed by behavioral observation audiometry (BOA) and visual reinforcement audiometry (VRA) 4 months after cochlear implantation in the left ear. UP open/ UL CI. Ratio of frequency (horizontal axis) to sound intensity (vertical axis). Own elaboration

Uzasadniają to również postsynaptyczny charakter neuropatii słuchowej będącej podłożem niedosłuchu w zespole BVVL [18,19].

Do tej pory opisano ponad 100 przypadków zespołu Brown–Violetta–van Laerego. W przeważającej większości choroba dotyka mężczyzn, a ponieważ są oni bardziej obciążeni chorobą, umierają we wcześniejszym okresie życia niż chorujące na ten zespół kobiety. Początek zachorowania waha się od niemowlęctwa do 3 dekadę życia [2,3].

Objawem najściślej powiązany z zespołem BVVL jest porażenie mostowo-opuszkowe z cechami dyzartrii i dysfagii, z zajęciem dolnych nerwów czaszkowych (VII, VIII, IX, X, XI, XII, rzadziej górnych II do VI), oraz neuronów motorycznych z osłabieniem siły mięśniowej, ataksją czuciową kończyn i tułowia [3,17]. Choroba postępując, może prowadzić do nieodwracalnego upośledzenia funkcji przepony z objawami niewydolności oddechowej. Niekiedy pierwsze objawy BVVL są poprzedzone infekcjami wirusowymi, zabiegami operacyjnymi lub urazami [2].

Przed 2010 r., gdy przyczyna zespołu nie była znana, diagnoza opierała się na rozpoznaniu klinicznym [20]. Obecnie podstawą diagnostyki są badania genetyczne w kierunku zmutowanych genów *SLC52A2* oraz *SLC52A3*.

Podstawą leczenia jest suplementacja wysokimi dawkami ryboflawiny (od 7 mg/kg do 70 mg/kg dziennie) [11].

Tabela 1. Porównanie 10 przypadków opisywanych w literaturze pacjentów z zespołem BVVL zakwalifikowanych do wszczęcia implantu ślimakowego**Table 1.** Comparison of 10 cases reported in the literature of patients with BVVL syndrome qualified for cochlear implantation

Autor i rok publikacji	Typ BVVL i płeć (M/K)	Początek niedosłuchu	Początek objawów	Aparaty słuchowe	Badanie słuchu	Implant ślimakowy	Efekty w implantacji	Efekty słuchowe po suplementacji wit. B2
Opisywany przypadek IFPS (2022)	2 K	3 lata i 3 miesiące	2 lata i 10 miesięcy	bez próby aparatuowania	neuropatia słuchowa ABR: brak odpowiedzi obustronnie OAE: obecne	UP – w wieku 4 lat i 4 miesięcy UL – w wieku 4 lat i 10 miesięcy	Apwps metodą BOA średni: UP – 74 dB po 5 miesiącach UL – 63 dB po 4 miesiącach	bez poprawy słuchu
Zhao i wsp. 2022 [11]	2 M	3 lata i 6 miesięcy	3 lata i 4 miesiące	obustronnie	obustronny niedosłuch zmysłowo-nerwowy głębokiego stopnia	jednostronnie w wieku 6 lat	BD	suplementacja wit. B2 (7–10 mg/kg); bez poprawy słuchu
Amaral i wsp. 2022 [22]	3 K	14 lat	14 lat, ale diagnoza w 26 roku życia	od 21 roku życia, bez korzyści	neuropatia słuchowa AT: niedosłuch znacznego/umiarkowanego stopnia As: 0% ABR: brak odpowiedzi obustronnie OAE: obecne	obustronnie w wieku 21 lat i 23 lata	Apwps średnio 28 dB w obu urządzeniach po 5 latach od wszczęcia pierwszego CI	BD
Gedik i wsp. 2021 [26]	3 M	11 lat	11 lat	początkowo korzystał, ale zrezygnował z powodu braku korzyści w rozumieniu mowy mimo suplementacji wit. B2	neuropatia słuchowa (nagła utrata rozumienia mowy bez istotnego ubytku słuchu) Badanie pierwsze: AT przewodnictwo powietrzne: UP – 18 dB UL – 15 dB AT przewodnictwo kostne: UP – 12 dB UL – 12 dB ABR: prawidłowe AI: OAE obecne, IPSI i CONTRA obecne As: 0%	zakwalifikowany do CI, rodzina odroczyła decyzję o implantacji Badanie po 5 mies.: AT przewodnictwo powietrzne: UP – 70 dB UL – 62 dB AT przewodnictwo kostne: UP – 60 dB UL – 60 dB ABR: brak odpowiedzi AI: OAE obecne, IPSI i CONTRA nieobecne As: 0%	BD	suplementacja wit. B2 (2×200 mg/dobę i.v., następnie 2×500 mg p.o.), po 3 latach od diagnozy ubytek słuchu i rozumienia mowy nie zmieniły się; AT: fluktuacje słuchu ABR: brak odpowiedzi OAE: obecne As: 0% dyskryminacja słów 3-sylabowych w UP, brak dyskryminacji mowy w UL, porozumiewanie: język migowy
Anderson i wsp. 2019 [27]	2 K	2 lata	3 lata	bez korzyści	neuropatia słuchowa Apwps: 2 kHz: 80 dBHL 4 kHz: 85 dBHL	jednostronnie w wieku 8 lat i 11 miesięcy	Apwps: 2 kHz: 40 dBHL, 4 kHz: 40 dBHL	suplementacja wit. B2 (400 mg 3× dziennie) od 5 roku życia, słaba dyskryminacja mowy, porozumiewanie: język migowy
	3 K	18 miesięcy	20 miesięcy	bez korzyści	neuropatia słuchowa Apwps: 2 kHz: 80 dBHL 4 kHz: 95 dBHL	jednostronnie w wieku 7 lat i 11 miesięcy	Apwps: 2 kHz: 25 dBHL, 4 kHz: 30 dBHL po 6 miesiącach	suplementacja wit. B2 (10 mg/kg/dobę) od 2 roku życia, brak poprawy dyskryminacji mowy, słaby słuch funkcjonalny

Tabela 1 (c.d.). Porównanie 10 przypadków opisywanych w literaturze pacjentów z zespołem BVVL zakwalifikowanych do wszczęcia implantu ślimakowego**Table 1 (continued).** Comparison of 10 cases reported in the literature of patients with BVVL syndrome qualified for cochlear implantation

Autor i rok publikacji	Typ BVVL i płeć (M/K)	Początek niedosłuchu	Początek objawów	Aparaty słuchowe	Badanie słuchu	Implant ślimakowy	Efekty w implantacji	Efekty słuchowe po suplementacji wit. B2
Anderson i wsp. 2019 [27] (c.d.)	2 M	5 lat i 1 miesiąc	2 lata	ograniczone korzyści	neuropatia słuchowa Apwps: 2 kHz: 90 dBHL 4 kHz: 95 dBHL	jednostronnie w wieku 6 lat	Apwps: 2 kHz: 35 dBHL, 4 kHz: 40 dBHL po 3 miesiącach	suplementacja wit. B2 (70 mg/kg/dobę) po 1 miesiącu od otrzymania diagnozy, brak poprawy progów słyszenia
Menezes i wsp. 2016 [28]	2	9 lat	3 lata	brak korzyści w uchu lewym; BKB ST w ciszy: UP – 46% UL – 0%	neuropatia słuchowa AT: UP – niedosłuch umiarkowanego/ ciężkiego stopnia UL – niedosłuch ciężkiego/ głębokiego stopnia As: 35% w UL ABR: brak odpowiedzi TEOAE: obecna	UL – w wieku 10 lat i 5 miesięcy	BKB ST w ciszy: – 78% po 6 miesiącach – 94% po 12 miesiącach	poprawa progów słyszenia po 12 miesiącach suplementacji (bez dalszej poprawy po 18 miesiącach), ale znacznie zaburzona percepcja mowy
Sinnathuray i wsp. 2010 [29]	1 M	9 lat	BD	od 14 roku życia, ograniczone korzyści Apwps: UP – 65 dB UL – 66 dB czytał z ruchu warg	AT: UL – 99 dBHL UP – 96 dBHL OAE: nieobecne BKB ST – 1% (UL)	UL – w wieku 41 lat	Apwps: – 4 lata po implantacji: 42 dBHL – 9 lat i 21 miesięcy po implantacji. BKB ST – 0% (UL)	BD
	2 K	14 lat i 5 miesięcy	BD	nosiła spora-dycznie	BKB ST – 0%	UL – w wieku 45 lat	– 6 miesięcy po implantacji. BKB ST: 25% w ciszy 3% w hałasie	BD

Opis: AI – audiometria impedancyjna; AT – audiometria tonalna; As – audiometria słowna; ABR – badanie wywołanych potencjałów pnia mózgu; BKB ST – test sentencji Bamforda–Kowala–Bencha; CI – implant ślimakowy; OAE – otoemisje akustyczne; Apwps – audiometria progowa w polu swobodnym; Aswps – audiometria słowna w polu swobodnym; UP – ucho prawe; UL – ucho lewe; M – mężczyzna; K – kobieta; BD – brak danych.

Note: AI – impedance audiometry; AT – pure tonal audiometry; As – speech audiometry; ABR – auditory brainstem response; BKB ST – Bamford–Kowal–Bench Sentence test; CI – cochlear implant; OAE – otoacoustic emission; Apwps – free field threshold audiometry; Aswps – free field speech audiometry; UP – right ear; UL – left ear; M – male; K – female; BD – no data.

Terapia witaminą B2 jest niezbędna, aby nie tylko zatrzymać postęp choroby, lecz także ratuje życie pacjenta – żaden pacjent nie zmarł w okresie obserwacji leczenia ryboflawiną, przed terapią choroba była uznawana za potencjalnie śmiertelną [11]. Doustną suplementację ryboflawiną należy zacząć od 10 mg/kg w 3 dawkach przez 1 miesiąc, stopniowo zwiększając dawkowanie o 10 mg/kg co miesiąc do dawki docelowej 50 mg/kg dziennie w 3 dawkach [14]. W niektórych przypadkach rekomendowana jest dawka 70 mg/kg/dobę w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej, natomiast przedawkowanie witaminy B2 przy prawidłowej funkcji nerek nie jest możliwe, ponieważ jej nadmiar jest wydalany z moczem [1,4,5,17].

Jednym z pierwszych objawów zespołu BVVL jest niedosłuch czuciowo-nerwowy, stopniowo lub nagle postępujący do głębokiego stopnia, o charakterze neuropatii słuchowej, co wykazano w zestawieniu tabeli 1 [21,22].

Neuropatia słuchowa może mieć charakter zarówno pre- jak i postsynaptyczny [3]. Zespół Fazio–Londé’a, który ma identyczne podłoże jak BVVL, różni się od opisywanego zespołu jedynie brakiem objawów słuchowych, prawdopodobnie z powodu wcześniejszego rozwoju dolegliwości i gorszego rokowania, które nieleczone prowadziło do śmierci [20,23]. Czas wystąpienia głuchoty do kolejnych objawów wynosi średnio 5 lat u mężczyzn i 11 u kobiet [2].

Niedosłuch zmysłowo-nerwowy stwierdzono u 83,9% pacjentów spośród 62 raportowanych do tej pory pacjentów z zespołem BVVL typu 2, ubytek słuchu jest drugim po ataksji najczęstszym objawem zespołu [11]. Leczenie niedosłuchu w zespole BVVL zależy od stopnia jego upośledzenia oraz etapu choroby podstawowej. Dane literaturowe podają poprawę obrazu klinicznego oraz poziomu słuchu po terapii ryboflawiną: leczenie pacjentki dawką 10 mg/kg/dobę, którą zwiększano do dawki 50 mg/kg/dobę

w ciągu 12 tygodni z oceną po 3 miesiącach [1]. Nastąpiła wyraźna poprawa w testach audiometrycznych odpowiadająca 40–55 dB przy 8 kHz w porównaniu z 80 dB przy 8 kHz przed terapią ryboflawiną [1]. Kolejne 3 przypadki poprawy słuchu po długotrwałej 3–6 miesięcznej kuracji ryboflawiną (1–1,5 g/dobę), stosowaniu aparatów słuchowych i terapii logopedycznej podają Carey i wsp. [24].

Natomiast Mutlu i wsp. [25] opisują przypadek 6-letniego chłopca z cechami neuropatii słuchowej, u którego szybko rozpoczęta 20-miesięczna suplementacja bardzo dużymi dawkami ryboflawiny (750–900 mg/dobę) spowodowała poprawę progu słyszenia: ze stopnia głębokiego w audiometrii zabawowej i braku korzyści z aparowania (przed terapią), do progu rozpoznawania mowy na poziomie SRT = 30 dB SPL w audiometrii w polu swobodnym w ciszy, uzyskano wskaźnik dyskryminacji mowy na poziomie 84% w aparatach słuchowych.

Niestety nie we wszystkich przypadkach efekty terapii są tak obiecujące. Suplementacja często polepsza neurologiczny stan chorego, ale powstały niedosłuch nie ulega regresji i aparaty słuchowe nie dają wielu korzyści w rozumieniu mowy, co wykazano w **tabeli 1** [3,22,26–31]. W takich przypadkach postępowaniem z wyboru jest wszczęcie implantów ślimakowych, a efekty po wszczęciu urządzenia są porównywalne do neuropatii słuchowych o innej etiologii [32,33]. Neuropatologiczne podłoże niedosłuchu wykazywały m.in. zmiany w ścieżce słuchowej (zwyrodnienia neuronów w jądrze ślimakowym pnia mózgu oraz glioza astrocytarna we wzgórku dolnym) wykrywane podczas badań sekcyjnych mózgow pacjentów z zespołem BVVL [11,34,35]. Pomimo tych podań wstępne badania funkcjonalnego badania rezonansu magnetycznego na przerywaną stymulację tonem klikania przy 2 kHz u pacjentki opisywanej przez Salamina i wsp., sugerowały integralność centralnych dróg słuchowych i stanowią pozytywny argument przemawiający za wszczęciem implantu ślimakowego w celu przywrócenia słuchu [33].

W **tabeli 1** pokazano pacjentów, u których zdecydowano o wszczęciu implantów ślimakowych, oraz porównano efekty implantacji na podstawie zgromadzonych danych z dostępnej literatury.

Wnioski

Zespół Browna–Violetta–Van Laerego, pomimo jego niezwykle rzadkiego występowania, powinien być brany pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej małych pacjentów z postępującymi objawami neurologicznymi o charakterze postępującej neuropatii słuchowej z towarzyszącą ataksją i porażeniem mostowo-opuszkowym o niejasnej etiologii. Wskazane jest wówczas poszerzenie diagnostyki genetycznej o zespół BVVL. W każdym przypadku klinicznego podejrzenia zespołu Browna–Violetta–Van Laerego należy niezwłocznie rozpocząć suplementację witaminą B2, nawet w przypadku braku wyniku badania genetycznego, w celu zapobieżenia ewentualnemu postępowi choroby. Niestety w przeważającej części przypadków nie jest możliwa poprawa progu słyszenia pomimo podaży ryboflawiny, dlatego wczesna terapia jest niezwykle istotna, aby zachować słuch u pacjenta. W przypadku stwierdzenia znacznego lub głębokiego niedosłuchu, szczególnie gdy pacjent nie odczuwa poprawy w rozumieniu mowy pomimo aparowania w przebiegu choroby BVVL, postępowaniem z wyboru jest wszczęcie implantu ślimakowego. Efekty po wszczęciu urządzenia zależą od etapu choroby podstawowej, czasu wystąpienia niedosłuchu (pre- lub postlingwalny) oraz czasu jego trwania do momentu wszczęcia implantu ślimakowego i są porównywalne do efektów występujących w innych neuropatiach słuchowych o charakterze postsynaptycznym. Pacjenci z tym schorzeniem wymagają wielospecjalistycznej opieki, zwłaszcza neurologicznej, otolaryngologicznej, okulistycznej oraz fizjoterapeutycznej i neurologopedycznej.

Piśmiennictwo

- Foley AR, Menezes MP, Pandraud A, Gonzalez MA, Al-Odaib A, Abrams AJ i wsp. Treatable childhood neuropathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain*, 2014; 137(Pt 1): 44–56.
- Sathasivam S. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2008; 3: 9.
- Chandran R, Alexander M, Naina P, Balraj A. Auditory neuropathy spectrum disorder with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: challenges in hearing rehabilitation. *J Laryngol Otol*, 2015; 129(5): 504–8.
- Horoz OO, Mungan NO, Yildizdas D, Hergüner Ö, Ceylaner S, Kör D i wsp. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: two siblings with a new mutation and dramatic therapeutic effect of high-dose riboflavin. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016; 29(2): 227–31.
- Anand G, Hasan N, Jayapal S, Huma Z, Ali T, Hull J i wsp. Early use of high-dose riboflavin in a case of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2012; 54(2): 187–9.
- Stępień AE. Neuropatia słuchowa – algorytm postępowania diagnostycznego. *Now Audiofonol*, 2018; 7(2): 27–34.
- Skarzynski H, Lorens A, Piotrowska A, Skarzynski PH. Hearing preservation in partial deafness treatment. *Med Sci Monit*, 2010; 16(11): CR555–62.
- Rajan G, Tavora-Vieira D, Baumgartner W-D, Godey B, Müller J, O'Driscoll M i wsp. Hearing preservation cochlear implantation in children: the HEARING Group consensus and practice guide. *Cochlear Implants Int*, 2018; 19(1): 1–13.
- Skarzynski H. Long-term results of partial deafness treatment. *Cochlear Implants Int*, 2014; 15 (Suppl 1): S21–23.
- Skarzynski H, Matusiak M, Piotrowska A, Skarzynski PH. Surgical techniques in partial deafness treatment. *J Hear Sci*, 2012; 2(3): 9–13.
- Zhao S, Che F, Yang L, Zheng Y, Wang D, Yang Y i wsp. First report of paternal uniparental disomy of chromosome 8 with SLC52A2 mutation in Brown-Vialetto-Van Laere syndrome type 2 and an analysis of genotype-phenotype correlations. *Front Genet*, 2022; 13: 977914.
- Barile M, Giancaspero TA, Leone P, Galluccio M, Indiveri C. Riboflavin transport and metabolism in humans. *J Inherit Metab Dis*, 2016; 39(4): 545–57.

13. Balasubramaniam S, Christodoulou J, Rahman S. Disorders of riboflavin metabolism. *J Inherit Metab Dis*, 2019; 42(4): 608–19.
14. Plantone D, Pardini M, Rinaldi G. Riboflavin in neurological diseases: a narrative review. *Clin Drug Investig*, 2021; 41(6): 513–27.
15. Yonezawa A, Inui K. Novel riboflavin transporter family RFVT/SLC52: identification, nomenclature, functional characterization and genetic diseases of RFVT/SLC52. *Mol Aspects Med*, 2013; 34(2–3): 693–701.
16. Jin C, Yonezawa A. Recent advances in riboflavin transporter RFVT and its genetic disease. *Pharmacol Ther*, 2022; 233: 108023.
17. Jaeger B, Bosch AM. Clinical presentation and outcome of riboflavin transporter deficiency: mini review after five years of experience. *J Inherit Metab Dis*, 2016; 39(4): 559–64.
18. Colasuonno F, Niceforo A, Marioli C, Fracassi A, Stregapede F, Massey K i wsp. Mitochondrial and peroxisomal alterations contribute to energy dysmetabolism in riboflavin transporter deficiency. *Oxid Med Cell Longev*, 2020; 2020: 6821247.
19. Starr A, Rance G. Auditory neuropathy. *Handb Clin Neurol*, 2015; 129: 495–508.
20. Green P, Wiseman M, Crow YJ, Houlden H, Riphagen S, Lin J-P i wsp. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in c20orf54. *Am J Hum Genet*, 2010; 86(3): 485–9.
21. Carreau C, Lenglet T, Mosnier I, Lahlou G, Fargeot G, Weiss N i wsp. A juvenile ALS-like phenotype dramatically improved after high-dose riboflavin treatment. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020; 7(2): 250–3.
22. Amaral MSA do, Massuda ET, Mitikami Fenólio GH, Barbosa Reis ACM, Angelo Hyppolito M. Cochlear Implant in Brown-Vialetto-Van Laere syndrome patient. *J Int Adv Otol*, 2022; 18(2): 192–5.
23. Bosch AM, Abeling NGGM, Ijlst L, Knoester H, Pol WL van der, Stroomer AEM i wsp. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio-Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inherit Metab Dis*, 2011; 34(1): 159–64.
24. Carey G, Kuchcinski G, Gauvrit F, Defebvre L, Nguyen S, Dhaenens C-M i wsp. Three cases of adult-onset Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: novel variants in SLC52A3 gene and MRI abnormalities. *Neuromuscul Disord*, 2021; 31(8): 752–5.
25. Mutlu B, Topçu MT, Çiprut A. A case with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: a sudden onset auditory neuropathy spectrum disorder. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2019; 57(4): 201–5.
26. Gedik Soyuyuce O, Ayanoglu Aksoy E, Yapici Z. A case report of sudden-onset auditory neuropathy spectrum disorder associated with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome (riboflavin transporter deficiency). *Int J Audiol*, 2022; 61(3): 258–64.
27. Anderson P, Schaefer S, Henderson L, Bruce IA. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy: lessons from Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Cochlear Implants Int*, 2019; 20(1): 31–8.
28. Menezes MP, O'Brien K, Hill M, Webster R, Antony J, Ouvrier R i wsp. Auditory neuropathy in Brown-Vialetto-Van Laere syndrome due to riboflavin transporter RFVT2 deficiency. *Dev Med Child Neurol*, 2016; 58(8): 848–54.
29. Sinnathuray AR, Watson DR, Fruhstorfer B, Olarte JR, Toner JG. Cochlear implantation in Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *J Laryngol Otol*, 2011; 125(3): 314–7.
30. Shi K, Shi Z, Yan H, Wang X, Yang Y, Xiong H i wsp. A Chinese pedigree with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome due to two novel mutations of SLC52A2 gene: clinical course and response to riboflavin. *BMC Med Genet*, 2019; 20(1): 76.
31. Omar R, Rajput K, Sirimanna T, Rajput S, Pagarkar W. The audiovestibular profile of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *J Laryngol Otol*, 2021; 135(11): 1000–9.
32. Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear implantation outcomes in post synaptic auditory neuropathies: a systematic review and narrative synthesis. *J Int Adv Otol*, 2020; 16(3): 411–31.
33. Salmina C, Wagner F, Wiest R, Federspiel A, Senn P, Caversaccio M i wsp. Neurologic and functional MRI findings in a patient with bilateral profound deafness having Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Otol Neurotol*, 2014; 35(9): 1495–500.
34. Gallai V, Hockaday JM, Hughes JT, Lane DJ, Oppenheimer DR, Rushworth G. Ponto-bulbar palsy with deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome). *J Neurol Sci*, 1981; 50(2): 259–75.
35. Francis DA, Ponsford JR, Wiles CM, Thomas PK, Duchon LW. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1993; 19(1): 91–4.