

NASLJEDNE METABOLIČKE LEUKOENCEFALOPATIJE DJEČJE DOBI

VLATKA MEJAŠKI-BOŠNJAK, DAMIR LONČAREVIĆ*

Nasljedne metaboličke leukoencefalopatije (NML) su pojedinačno rijetke bolesti, no kao skupina bolesti zbog progresivnog tijeka i ranog smrtnog ishoda značajno su zastupljene u morbiditetu kroničnih bolesti i mortalitetu dječje dobi. Klasifikacija nasljednih leukoencefalopatija prema patohistološkom nalazu razvrstava ih u dismijelinizirajuće odnosno leukodistrofije (X-vezana adrenoleukodistrofija, globoidna leukodistrofija, metakromatska leukodistrofija), hipomijelinizirajuće (Pelizeaus-Merzbacherova bolest, Alexanderova bolest i "vanishing white matter"), te spongiformne (Canavanova bolest, Megalencefalična leukoencefalopatija sa subkortilanim cistama). Prema biokemijskoj klasifikaciji u poremećaj organskih kiselina ubraja se Canavanova bolest i L-2 hidroksiglutarična acidurija, dok se leukodistrofije uglavnom preklapaju s lipidozama. Napredak biokemijske dijagnostike u većine NML pojasnio je patogenezu bolesti definirajući defekt enzima odnosno strukturnog proteina odgovornog za nastanak bolesti. Većina NML se nasljeđuje autosomno recesivno. Najvišu razinu dijagnostike predstavlja identifikacija mutiranog gena molekularno genetičkom analizom. To otvara mogućnost dijagnostike bolesti i u prekliničkoj fazi, te prenatalne dijagnostike, a u budućnosti enzimske/genske nadomjesne terapije. Značajan poticaj ranoj dijagnostici omogućila je sve šira primjena magnetske rezonancije mozga. Danas se analizi MRI u leukoencefalopatija pristupa sustavno. Prvo je bitan opći utisak kojim se kategorizira leukoencefalopatija (difuzne fokalne), zatim isključivanje zahvaćenosti sive tvari, detaljnija morfološka analiza sa patofiziološkim pretpostavkama i na kraju tip širenja poremećaja (anteriorno-posteriorno, periventrikularno-subkortikalno itd.). Pridržavanjem ovakvoj strukturiranoj analizi, možemo bitno doprinijeti u daljnjem razgraničavanju pojedinih kliničkih entiteta. Unatoč velikom napretku u dijagnostici NML, sadašnje terapijske mogućnosti su nezadovoljavajuće, u leukodistrofija pokušaj liječenja transplantacijom matičnih stanica koštane srži ali samo u bolesnika u prekliničkoj fazi bolesti.

Deskriptori: NASLJEDNE METABOLIČKE ENCEFALOPATIJE, DJEČJA DOB, LEUKODISTROFIJE, MAGNETSKA REZONANCIJA MOZGA

Uvod

Leukoencefalopatije obuhvaćaju veliki broj kliničkih entiteta čije je glavno obilježje poremećaj u građi bijele tvari mozga, uzroci kojih su najčešće nasljedne metaboličke encefalopatije (NME), infektivne odnosno upalne bolesti CNS-a, cerebrovaskularne bolesti, deficijencija merozina, zatim posljedice zračenja, kemoterapije te toksičnih spojeva (1, 2). Prema patohistološkoj klasifikaciji dijele se na dismijelinizacijske, hipomijelinizacijske i spongiformne (Tablica 1) (1). U ukupnom broju leukoencefalopatija gotovo polovicu čine one neklasificirane odnosno nepoznate etiologije (1-7).

*Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vlatka Mejaški-Bošnjak
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E mail: vbosnjak@white.kdb.hr

Leukodistrofije pak predstavljaju nasljedne, progresivne bolesti bijele tvari odnosno mijelina s dobro definiranom molekularnom podlogom koja je odgovorna za metabolički defekt mijelinskog omotača ili stanica koje ga stvaraju, a koja rezultira u destrukciji odnosno izostanku razvoja centralne bijele tvari (1-3, 8-11). Manji broj leukodistrofija se prezentira već u dojenačkoj i ranoj predškolskoj dobi progresivnom neurološkom disfunkcijom pri čemu su više zastupljeni simptomi piramidnog (spastičnost) i ekstrapiramidnog sustava (ataksija, distonija, atetozna) te poremećaji vida i sluha. Više mentalne funkcije na početku bolesti uglavnom su očuvane, a kasnije i one propadaju (2, 3).

Zahvaljujući sve široj uporabi dijagnostike slikovnog prikaza magnetskom rezonancijom (MRI) uključujući i protonsku magnetsku spektroskopiju

(H-MRS) koje su najosjetljivije metode za prikaz poremećaja razvoja mijelina te bolje definiranim kliničkim kriterijima, dobio se potpuniji uvid u već postojeće, a definirani su i novi, zasebni entiteti iz skupine neklasificiranih leukoencefalopatija, te se ujedno proširio koncept poremećaja koji zahvaćaju mijelin (13, 14).

Prema patohistološkom nalazu leukoencefalopatije se klasificiraju u: dismijelinizacijske (leukodistrofije), hipomijelinizacijske i spongiformne (Tablica 1) (1). Biokemijska klasifikacija dijeli leukoencefalopatije na one koje zahvaćaju poremećaj metabolizma lipida, mijelinskih proteina, organskih kiselina, poremećaj energetskog metabolizma i druge (Tablica 2) (1). Uočavamo da su prema navedenim klasifikacijama bolesti svrstane u različite kategorije.

Tablica 1.

Klasifikacija leukoencefalopatija prema patohistološkom nalazu (1)

Table 1

Pathologic classification of the leukoencephalopathies (1)

Dismijelinizirajuće Dysmyelinating	Hipomijelinizirajuće Hypomyelinating	Spongiformne Spongiform
Adrenoleukodistrofija Adrenoleukodystrophy	Pelizeaus-Merzbacherova bolest Pelizeaus-Merzbacher disease	Canavanova bolest Canavan's disease
Globoidna leukodistrofija, Krabbeova bolest Globoid cell leukodistrophy, Krabbe's Disease	Alexanderova bolest Alexander's disease	Megalencefalična leukoencefalopatija sa subkortikalnim cistama (MLC) Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)
Metakromatska leukodistrofija Metachromatic leukodystrophy	Vanishing white matter Vanishing white matter disease	

X-vezana adrenoleukodistrofija (X-ALD), najčešća leukoencefalopatija u muških osoba, s incidencijom 1:20000 (1-3). Obuhvaća široki spektar kliničkih fenotipova, koji odražavaju dva različita patomehanizma ove bolesti: inflamatorno dismijelinizacijski proces koji dovodi do brzo progredirajuće cerebralne X-ALD i ranog smrtnog ishoda i sporo progresivnu distalnu axonopatiju koja uzrokuje adrenomijeloneuropatiju (AMN) u mlađih odraslih (2, 4). Cerebralna X-ALD se najčešće javlja u dječjoj dobi 3-10 godina (30-40%) i brzo je progresivna. Adolescenta cerebralna ALD javlja se u dobi 11-21 godine, sporije je progresivna i rjeđa od dječje ALD (4-7%) (4, 5). Odrasle osobe s adrenomijelopatijom obole oko 30. godine (40%) no kasnije i oni mogu

razviti cerebralni oblik (1-4). Većina oboljelih muškaraca razviju adrenokortikalnu insuficijenciju i ponekad insuficijenciju testisa. Dakle postoji selektivna osjetljivost adrenalne žlijezde i neuronalnog tkiva a oštećenjima zahvaćaju medulu spinalis i mozak (4). Zbog toga X-vezana ALD mora biti isključena u svakog dječaka s adrenalnom insuficijencijom (4). Žene heterozigoti mogu razviti blagi oblik adrenomijelopatije. Postoje i klinički asimptomatski slučajevi kojima se dijagnoza temelji na biokemijskoj i molekularnog dijagnostici (2, 4).

U svim oblicima X-ALD, masne kiseline vrlo dugih lanaca (VLCFA), C22.0, C24.0, C26.0, se nakupljaju u tkivima i tjelesnim tekućinama, zbog poremećaja

ja metabolizma tih masnih kiselina koje se razgrađuju u peroksisomima (Tablica 2). Gen za X-ALD se nalazi na Xq28 (ABCD1) regulira sintezu peroksisomskih membranskih transportnih proteina, koji imaju ulogu transportnih proteina i prevode VLCFA u peroksisome gdje se metaboliziraju. Taj proces ovisi o više gena koji reguliraju biogenezu u peroksisomima (PEX) (Tablica 3). Do sada je opisano više stotina mutacija ALD gena i njihov broj se neprestano povećava. Nema korelacije genotip-fenotip u X-ALD, čak i u istoj obitelji nalaze se različiti oblici ove bolesti (2, 4). Prenatalna dijagnoza je moguća i temelji se na mjerenju VLCFA u kulturi amniocita i analizi mutiranog gena. Identifikacija mutiranog gena je najpouzdanija tehnika za određivanje heterozigota (4, 5).

Tablica 2.

Biokemijska klasifikacija leukoencefalopatija (1)

Table 2

Biochemical classification of the leukoencephalopathies (1)

Lipidi Lipid	Mijelinski proteini Myelin proteins	Poremećaji organskih kiselina Organic acid disorders	Mitochondriopatije Mitochondriopathies	Ostalo Other causes
Adrenoleukodistrofija Adrenoleukodystrophy	Pelizeaus-Merzbacherova bolest Pelizeaus-Merzbacher disease	Glutarička acidurija tip I i II Glutaric aciduria type I and II	MELAS MELAS	Alexanderova bolest Alexander's disease
Globoidna leukodistrofija, Krabbeova bolest Globoid cell leukodistrophy, Krabbe's disease	MBP (Myelin basic protein) deficijencija Myelin basic protein deficiency	L-2 hidroksiglutarička acidurija L-2 hydroxyglutaric aciduria	Citokrom oksidaza Cytochrome oxidase	Vanishing white matter Vanishing white matter disease
Metakromatska leukodistrofija Metachromatic leukodystrophy		Canavanova bolest Canavan's disease	Kompleksi I/III oksidativne fosforilacije Complex I/III	Megalencefalična leukoencefalopatija sa subkortikalnim cistama (MLC) Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)

Tablica 3.

Genetički poremećaji u nasljednih leukodistrofija (3)

Table 3

Genetic defects in hereditary leukodystrophies (3)

Bolest (kratica) Disorder (abbreviation)	Ime gena; kratica (lokus) Gene name; abbreviation (map)	McKusick (OMIM) McKusick (OMIM)	Način naslijeđivanja Mode of inheritance
X-vezana adrenoleukodistrofija (X_ALD) X-linked adrenoleukodystrophy	Adrenoleukodystrophy ALD/ ABCD1 (Xq28) Adrenoleukodystrophy ALD/ ABCD1 (Xq28)	300100 300100	X-vezano X-linked
Alexanderova bolest (AD) Alexanders disease (AD)	Glial fibrillary acidic protein; GFAP (17q21) Glial fibrillary acidic protein; GFAP (11q13)	203450 203450	AD AD
Canavanova bolest (CD) Canavans disease (CD)	Aspartoacilaza; ASPA (17pter-p13) Aspartoacylase; ASPA (17pter-p13)	271900 271900	AR AR
Globoidna leukodistrofija GLD, Krabbeova bolest Globoid cell leukodystrophy GLD, Krabbes disease	Galactocerebrozidaza; GALC (14q31) Galactocerebrozidaza; GALC (14q31)	245200 245200	AR AR
Metakromatska leukodistrofija (MLD) Metachromatic leukodystrophy (MLD)	Arilsulfataza A; ASA/ARSA (22q13) Prosaposin; PSAP (10q22.1) Arylsulfataza A; ASA/ARSA (22q13) Prosaposin; PSAP (10q22.1)	250100, 176801 250100, 176801	AR, AR AR, AR
Pelizaeus-Merzbacherova bolest (PMD) Pelizaeus Merzbacher disease (PMD)	Proteolipidni protein; PLP (Xq22) Proteolipid protein; PLP (Xq22)	312080 312080	X-vezano X-linked

Nalaz MRI u cerebralnoj ALD je često karakterističan, napose uz primjenu kontrastnog sredstva u T1 sekvenci i ima izravno prognostičko značenje (Tablica 4). Promjena na MRI često prethode simptomima X-ALD u cerebralnim oblikom bolesti. Cerebralna ALD- s početkom u dječjoj dobi ima u početnoj fazi spori tijek s nekarakterističnim simptomima poteškoće učenja uz često pridružene smetnje ponašanja. Poremećaj sluha ili gluhoća mogu biti rani simptom. Potom slijedi poremećaj vida, regresija intelektualnih funkcija, poteškoće hoda, govora, razgradnja rukopisa u okviru brzog napredovanja bolesti, iza čega slijedi vegetativni stadij i rani smrtni ishod u intervalu 5-19 godina.

Terapija cerebralnog oblika X-ALD koja daje dugoročno povoljan učinak je transplantacija matičnih stanica koštane srži, no daje se samo bolesnicima u ranoj fazi i s cerebralnim oblikom bolesti (4). Daljnja mogućnost terapije su lijekovi koji metaboliziraju VLCFA: lovostatin i rolipam (2, 4). Dijetetski postupak korištenjem mješavine nezasićenih masnih

liselina (Lorenzovo ulje) utjecao je na smanjenje VLCFA u serumu ali ne i na klinički tijek bolesti (4).

Krabbeova bolest (leukodistrofija s globoidnim stanicama)

Leukodistrofija s globoidnim stanicama obuhvaća jednu od dvije AR nasljedne bolesti odlaganja glikosfingolipida koje uzrokuju leukodistriju (1, 4, 5). Simptomi se javljaju prije dobi od 6 mjeseci u približno 80% zahvaćene djece od kojih u ¼ bolest počinje prije 3. mjeseca (4, 5). Najčešći početni simptomi su izražita iritabilnost i plač, nakon čega slijede spastičnost i tonički spazmi, opistotonus, koji se vrlo izazivaju zvučnim podražajem. Periferni živci su zahvaćeni rano u tijeku bolesti što se dokazuje smanjenom brzinom provodljivosti, a klinički odsutnim tetivnim refleksima unatoč spazmu (4, 5). Konvulzije su česte, uključujući i infantilne spazme (4, 5). Atrofija optičkog živca i sljepoća također se razvijaju u tijeku bolesti (1, 4, 5). Proteini u cerebrospinalnom likvoru su povišeni (1, 4). MRI mozga u početnom stadiju bolesti

pokazuje opsežne simetrične plakove u području centrum semiovale na T1 i T2 sekvencama (Tablica 4). Evocirani potencijali moždanog debla pokazuju patološki nalaz (4).

Uz klasičan rani oblik, postoji i kasni-infantilni oblik Krabbeove bolesti, kada djeca imaju uredan ili blago usporen razvoj tijekom prvih godina, a nakon toga se razvija ataksija, hipotonija, a kasnije i disartrija. U kasnijoj fazi bolesti javljaju se gubitak vida s ranom optičkom atrofijom, regresija mentalnog razvoja, u neke djece i epilepsija (4). Treći oblik ove bolesti je kasni-adultni oblik koji se očituje atrofijom optičkog živca, deformacijom stopala (pes cavus) sporo progresivnom spastičnom tetraplegijom, te senzomotornom demijelinizirajućom neuropatijom (4).

Bolest je uzrokovana nedostatkom lisosomnog enzima galactosylceramid beta-galaktosidaze koja razgrađuje lipid galactosyl ceramid, koji je važan glikolipid u strukturi mijelina (Tablica 2 i 3). Obilježje ove bolesti je da se lipid taloži u stanicama mikroglije, tzv. globoidnim

Tablica 4.
Nalaz MRI u nasljednih leukodistrofija (2)

Table 4
MRI in hereditary leukodystrophies (2)

Poremećaj Disorder	Nalaz MRI MRI findings
Pelizaeus-Merzbacherova bolest Pelizaeus-Merzbacher disease	Zaustavljena mijelinizacija (iako normalna za taj stadij); visok intenzitet signala u T2 unutar nemijelinizirane bijele tvari (BT), smanjen volumen BT, povećan volumen ventrikla, tanak korpus kalozum, atrofija mozga (uglavnom moždano deblo i mali mozak) Arrested myelination (however normal for that stage); high signal intensity on T2-weighted images within unmyelinated WM; reduced WM volume, enlarged ventricular system, thin corpus callosum; brain atrophy mainly in the brainstem and cerebellum
Alexanderova bolest Alexander disease	Opsežne promjene BT edematoznog izgleda s kavitacijama uglavnom srijeda; abnormalnosti bazalnih ganglija, talamusa i moždanog debla; imbibicija kontrastom Extensively abnormal WM with swollen appearance and cavitations, namely in the frontal lobes; abnormalities of basal ganglia, thalami, and brainstem; positive enhancement
X-vezana adrenoleukodistrofija X-linked adrenoleukodystrophy	Ekstenzivne lezije BT okcipitalno s lezijama splenijuma korpus kalozuma i pošteđenim okcipitalnim arkuatnim vlaknima; piramidni i okcipito-parieto-temporo-pontini trakt rano zahvaćeni Extensive WM lesions in the occipital regions with involvement of the splenium of the corpus callosum and sparing of the occipital arcuate fibers; early involvement of the pyramidal and occipito-parieto-temporo-pontine tracts
Globoidna leukodistrofija Globoid cell leukodystrophy	Demijelinizacija duboke BT, progresivno oštećenje subkortikalne BT; kalcifikacije u koroni radijati, bazalnim ganglijima, talamusu (CT) Demyelination of the deep WM, progressively involving the subcortical white matter. Calcifications within the thalami, basal ganglia, and corona radiata shown by CT scan
Metakromatska leukodistrofija Metachromatic leukodystrophy	Simetrične periventrikularne abnormalnosti BT, arkuatna vlakna pošteđena u početku, zahvaćen korpus kalozum, u uznapredovaloj fazi atrofija mozga Symmetrical periventricular WM abnormalities; early sparing of the arcuate fibers; involvement of the corpus callosum; brain atrophy in the advanced stages of disease
Canavanova bolest Canavan disease	Cerebralna i cerebelarna BT dominantno zahvaćene, edematoznog izgleda; kasnije zahvaćena centralna BT, obostrano zahvaćeni globus palidus i talamus, kaudatus i putamen pošteđeni; cerebralna i cerebelarna atrofija; NAA šiljak na MRS Subcortical cerebral and cerebellar WM are predominately involved with a swollen appearance; later involvement of the central WM; bilateral involvement of the globus pallidus and of the thalamus with sparing of the caudate nucleus and putamen; cerebral and cerebellar atrophy; marked increased NAA peak on MR spectroscopy
L-2-Hidroksiglutaratična acidurija L-2-Hydroxyglutaric aciduria	Multipla simetrična žarišta visokog intenziteta subkortikalne BT; centralna BT pošteđena na T2; atrofija kaudatusa i malog mozga, abnormalni signal nukleus dentatusa, normalna cerebelarna BT Multiple symmetrical foci of high signal intensity within the subcortical WM with sparing of the central WM on T2-weighted images; atrophy of the caudate nucleus and cerebellum; abnormal signal intensity of the dentate nuclei; normal cerebellar WM
Megalencefalična leukodistrofija sa subkortikalnim cistama Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts	Difuzno abnormalna, edematozna cerebralna BT sa subkortikalnim cistama u prednjim i temporalnim regijama; centralna BT pošteđena, normalne strukture sive tvari Diffusely abnormal, swollen cerebral WM with subcortical cysts in the anterior-temporal regions; sparing of the central WM; normal gray matter structures
Vanishing white matter Vanishing white matter	Simetrično difuzno zahvaćena BT hemisfera uključujući centralni tegmantalni trakt; cistična degeneracija BT koju zamjenjuje likvor, atrofija malog mozga Symmetric, diffuse involvement of the cerebral hemispheric WM, including the central tegmental tracts; cystic degeneration of WM that is replaced by CSF; cerebellar atrophy

BT-bijela tvar; MRS-spektroskopija magnetskom rezonancom; NAA-N-acetil aspartat
WM-white matter; CSF-cerebrospinal fluid

stancama (Tablica 3). Psychosine (galactosylsphingosine) je srodan glycolipid koji također razgrađuje isti enzim odnosno galactosylceramid beta-galaktosidaza i koji se smatra odgovornim za patogenezu Krabbeove bolesti zbog toksičnog

učinka na oligodendrocite. Gen za galaktosylceramide beta-galaktosidazu se nalazi na kromosomu 14q 24.32.1 (Tablica 3) (2, 4). Molekularna analiza je pokazala najmanje 60 mutacija gena povezanog s Krabbeovom bolesti. Una-

toč napretku u razumijevanju patogeneze ove bolesti, terapija zasada nedostaje, osim pokušaja transplantacije hemato-poetskih matičnih stanica koje dovode do poboljšanja simptoma odnosno zaustavljanja napredovanja bolesti u ranom

stadiju. Primjenjuje se samo u bolesnika prije pojave kliničkih simptoma, kada ima povoljan efekt u smislu zaustavljanja napredovanja bolesti (1, 4).

Metakromatska leukodistrofija

Metakromatska leukodistrofija (MLD) je također lisosomska bolest taloženja koja zahvaća metabolizam glikosfingolipida i javlja se s incidencijom 1:40000 (Tablica 1) (1, 4, 5). Naziv ove bolesti proizlazi od neuropatološkog opisa metakromatskog bojanja staničnih jezgara. Bolest dovodi do odlaganja lipida u nekoliko tipova stanica: hepatocita, epitela žučovoda i žućnog mjehura, te epitela bubrežnih tubula. U središnjem i perifernom živčanom sustavu akumulacija lipida može biti u oligodendrocitima, makrofagima u bijeloj tvari, u nekim neuronima, te ganglijskim stanicama retine. No, odlaganje sulfatida ima patološki efekt samo u mozgu i perifernom živčanom sustavu, pri čemu odlaganje sulfatida u Schwannove stanice i oligodendrocite prethodi demijelinizaciji. Klinički fenotip ovisi o uzroku leukodistrofije: nedostatak arylsulfataze A koji je najčešći, a prisutan je u kasnom infantilnom, juvenilnom i adultnom obliku bolesti (Tablica 2) (4, 5). Drugi etiološki uzrok je nedostatak sfingolipid aktivator proteina sapozima B, a treći višestruki nedostatak sulfataza (4, 5). U ranom infantilnom obliku bolesti djeca obično imaju uredan rani psihomotorni razvoj, ali u kasnijoj dojenačkoj dobi se razvijaju ataksija i teškoće s hodom. Kasnije se razvija spastičnost, kvadriplegija i kortikalna sljepoća. Juvenilni oblik bolesti karakteriziran je varijabilnom kliničkom slikom obzirom na dob i simptome (1, 4, 5).

Nedostatak arylsulfataze (ARSA), koja katalizira cerebrozid 3-sulfat, glavni je uzrok metakromatske leukodistrofije. Enzim ARSA odvaja galaktozu 3-sulfat od glikolipida i deficijencija rezultira u odlaganju cerebrozid 3-sulfata. Gen za arylsulfatazu A je lokaliziran na kromosomu 22q13. identificirano je 70 mutacija ARSA gena, koji uzrokuju metakromatsku leukodistrofiju (Tablica 3) (1, 4). Klinički tipovi MLD mogu se razlikovati prema dobi javljanja simptoma: kasni

infantilni tip (40%), juvenilni tip (40%) i adultni tip 20% (4, 5). Kasni infantilni tip se očituje karakterističnim simptomima koji se javljaju između 6 mjeseci i 2 godine. Djeca pokazuju usporeni razvoj ili pogoršanje hoda, neki od njih nikada ne dosegnu sposobnost samostalnog hoda. Ukoliko hodaju, hod je spastično-ataktičan. Tetivni refleksi mogu biti odsutni, iako je Babinski pozitivan. Kasnije se javlja atrofija optičkog živca i teška spastičnost uz rani smrtni ishod prije 10. godine (1, 4).

U juvenilnom tipu bolesti simptomi se javljaju prije 4.-6. godine, varijabilni su, najčešće se očituju kao smetnje učenja i ponašanja. Motorički problemi posljedica su cerebelarne i piramidne disfunkcije kao i simptomi periferne neuropatije. Konvulzije i gubitak intelektualnih funkcija javljaju se kasnije. U adultnom tipu MLD dominira poremećaj hoda, ekstrapiramidni simptomi i psihički poremećaji (1, 4). Na MLD trebamo pomisliti u sve djece s progresivnim spastično-ataktičnim poremećajem, koja u raskoraku s odsutnim Achilovim refleksom imaju pojačani patelarni refleksi i pozitivan Babinski (4). U likvoru bolesnika sa sva tri tipa MLD proteini su povišeni (4). MRI mozga pokazuje promjene u periventrikularnoj bijeloj tvari više izraženo frontalno (Tablica 4). Za MLD nema uspješne terapije, transplantacija matičnih stanica koštane srži nije pokazala povoljan rezultat, a razmatra se mogućnost nadomjesne terapije enzimom ARSA (4).

Leukoencefalopatije uzrokovane nasljednim poremećajem mijelinizacije SŽS

Mijelinizacija je posljednji u nizu neurogenetskih procesa SŽS, regulirana u vremenskom slijedu i sekvencama. Sinteza mijelina počinje u drugoj polovini gestacije s vrlo aktivnim napredovanjem u prvoj godini poslije rođenja (1-4, 11).

Pelizaeus-Merzbacherova bolest (PMD) - bolest uzrokovana poremećajem stvaranja proteolipid proteina. PLP gen je smješten na Xq21-q22 i regulira sintezu PLP u oligodendrocitima, glavne strukturne komponente mijelina SŽS (Tablica 3). Klinički spektar poremećaja

povezanih s PLP mutacijom je izrazito širok od najtežih oblika PMD do blagih spastičnih paraplegija s početkom u odrasloj dobi (1-4, 11). PMD uzrokuje delecija, duplikacija i mutacija PLP1 gena na Xq22. Duplikacija PLP 20% a točkasta mutacija u 10-25% bolesnika s PMD (1-4, 11). Pelizaeus-Merzbacherova bolest predstavlja prototip skupine poremećaja stvaranja mijelina, uz difuznu hipomijelinizaciju SŽS povezanu s izrazito smanjenim brojem zrelih oligodendrocita. Nasljeđuje se X-recesivno. Početak bolesti može varirati od rođenja, (konatalni oblik PMD) do djetinjstva (klasični oblik PMD). Konatalni oblik PMD očituje se u muške djece u prvim mjesecima života: nistagmusom (horizontalnim, vertikalnim, pendularnim) hipotonijom, stridorom i problemima hranjenja. Oboljeli dječaci mogu imati rani smrtni ishod prije prve godine.

U klasičnom obliku PMD, bolest počinje obično u prvoj godini, nistagmusom, usporenim razvojem, a koreoatetoza i ataksija javljaju se između 6-18 mjeseci, dok progresivna spastičnost počinje nakon 4. godine (1-4, 11). Težina bolesti je u korelaciji s razvojem motoričkih funkcija između 5-10 godina. U konatalnom obliku PMD izostaje razvoj motoričkih funkcija, dok u klasičnom obliku PMD bolesnici dosegnu hod uz pomoć. Ukoliko razviju govor, postoji teška dizartrija (4, 11). Uvođenje elektrofizioloških pretraga te MRI tehnika koja pokazuje poremećaj u stvaranju mijelina te omogućuje nove dijagnostičke kriterije za PMD (4). Elektrofiziološki kriteriji za PMD očituju se izrazitim poremećajem multimodalnih evociranih potencijala u SŽS. Taj poremećaj je prisutan od rođenja i ostaje stabilan za razliku od progresivnog pogoršanja provođenja u demijelinizirajućim bolestima (4, 11).

Na MRI pokazuje se signal visokog intenziteta u svim nemijeliniziranim strukturama na T2, a niski signal na T1 prikazu (Tablica 4). CT pokazuje normalan nalaz ili samo blage atrofične promjene. Prisutnost normalnog signala mijelinizacije se ponekad vidi u područjima koja rano mijeliniziraju (cerebellum, moždano deblo, kapsula interna i korpus kalozum) i nije u korelaciji s težinom bolesti (Tablica 4). Hipomijelinizacija

bijele tvari na MRI se teže prikazuje u prve dvije godine, prije nego se dosegne sazrijevanje mijelinizacije (1, 4, 11).

Alexanderova bolest

Alexanderova bolest je rijetka leukodistrofija koja se očituje makrocefalijom, konvulzijama, intelektualnim propadanjem i progresivnom spastičnošću (1, 2, 4, 5). Prema kliničkoj slici i početku bolesti, razlikuju se tri tipa ove bolesti: infantilni, juvenilni i odrasli. Najčešći je infantilni tip koji se očituje makrokranijom i leukoencefalopatijom. Djeca se rađaju s normalnim opsegom glave, potom razvijaju postupno megalencefaliju, uz spastičnost, epilepsiju i iritabilnost. Nakon blaže traume glave često se javljaju stanja povišenog intrakranijskog tlaka (4, 5). Infantilni tip ove bolesti završava ranim smrtnim ishodom, prije 10. godine. U juvenilnom i adultnom obliku Aleksanderove bolesti, koji se očituje simptomima zahvaćenog moždanog debla ili bulbarnih struktura, problem je diferencijalne dijagnoze prema tumorskom procesu (4). Dijagnoza infantilnog tipa se postavlja na temelju kliničke slike progresivnog tijeka i višestrukih neuroloških poremećaja te razvoja makrokranije tijekom ranog djetinjstva (4, 5). Nalaz CT i MRI mozga pokazuje opsežnu leukoencefalopatiju, pretežno frontalno i periventrikularno uz nakupljanje kontrasta u ranom stadiju bolesti (Tablica 4). Konačna potvrda dijagnoze postavlja se na temelju patohistološkog nalaza biopsije (autopsije) mozga, koja osim opsežne demijelinizacije pokazuje i tipična "Rosenthalova" vlakna (4, 5). Ta vlakna su nakupine "heat shock proteina" među kojima se posebno ističe "glial fibrillary acid protein" (GFAP) koji se nalazi u citoplazmi astrocita (24). Aleksanderova bolest se najčešće javlja sporadično, ali su opisani slučajevi više oboljele djece u istoj obitelji, što upućuje na autosomno recesivan način nasljeđivanja, no još je donedavno genetičko porijeklo ove bolesti bilo proturječno.

1998. Messing i suradnici uzgojili su transgenične mišve koji su posjedovali kopije humanog GFAP gena. Klinička slika oboljelih životinja bila je u ovisnosti o razini ekspresije GFAP transgena.

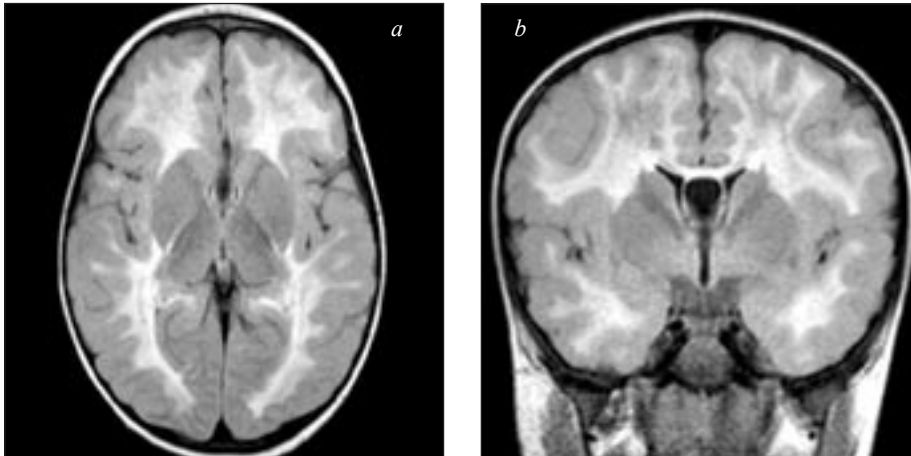
Neuropatološki nalaz je pokazao hipertrofične astrocite sa inkluzijama koje su bile slične Rosenthalovim vlaknima. To upućuje da prekomjerna ekspresija humanog GFAP transgena dovodi do stvaranja Rosenthalovih vlakana, jer je poremećen mehanizam regulacije stvaranja GFAP, što rezultira njihovom prekomjernom produkcijom. Nakon toga, ista skupina istraživača potvrdila je da mutacija humanog GFAP gena na 17q21 lokusu može uzrokovati Alexanderovu bolest (19). Ispitivana je skupina 11 bolesnika sa Aleksanderovom bolešću potvrđenom patohistološkim nalazom i heterozigotna mutacija GFAP gena je nađena u 10, ali ni u jednog roditelja oboljele djece, što pokazuje da većina slučajeva Alexanderove bolesti je genetički uvjetovana, zbog "de novo" nastale dominantne mutacije GFAP gena (15-19). Postoji mogućnost da Aleksanderovu bolest uzrokuju i mutacije drugih gena. Identifikacija mutacije u GFAP genu je izuzetno važna jer potvrđuje da je Alexanderova bolest primarno genetički uvjetovana bolest astrocita (15-18). Za bolesnike sa sumnjom na Alexanderovu bolest analiza mutacije GFAP gena pruža mogućnost neinvazivne potvrde dijagnoze umjesto do sada obvezne patohistološke analize biopsije mozga, kao i mogućnost prenatalne dijagnostike u obiteljima s već jednim zahvaćenim djetetom. GFAP mutacija je jednostavna i brza dijagnostička pretraga u dijagnostici infantile Alexanderove bolesti, ukoliko klinički i paraklinički (frontalna leukoencefalopatija na MRI, CT) simptomi upućuju na tu bolest.

Myelinopathia centralis diffusa (MCD),
Vanishing white matter disease,
(VWMD), Childhood ataxia with CNS
hypomyelination (CACH)

Hanefeld i sur. su 1993. godine objavili novi entitet heredodegenerativne bolesti bijele tvari mozga u troje djece na temelju karakterističnih nalaza MRI i 1H MRS (20). Degenerativne promjene bijele tvari očitovale su se na MRI opsežnim promjenama signala u T1 i T2 vremenu, zbog čega je bolest i nazvana "crna bolest bijele tvari mozga", "mijelinopatija centralis diffusa" ili naziv koji je predložila van der Knaap i sur. "vanishing white matter disease" VWMD

opisujući 9 novih bolesnika (Slika 1) (20, 21). Nalaz MRS je pokazao gubitak svih navedenih metabolita mozga, uz pojavu spektra laktata i glukoze koje inače ne nalazimo u normalnom spektru metabolita mozga (20). Prema broju novopisanih slučajeva to je jedna od najčešćih leukoencefalopatija (22). Ova bolest se očituje normalnim ili blago usporenim psihomotornim razvojem u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi (22). Početni simptomi su cerebelarna ataksija i spastičnost u ranom djetinjstvu, s relativno očuvanim intelektualnim funkcijama. Kasnije se razvija sljepoća zbog atrofije optičkog živca. Neki bolesnici imaju i epilepsiju. Rast glave je u granicama normocefalije (22). Razgradnja neuroloških funkcija ima kronično-progresivan tijek ali i krize naglog pogoršanja koje su obično uzrokovane infekcijom ili blažom traumom glave, što dovodi dijete u stanje letargije ili kome (20-22).

Vidimo da na tijek bolesti osim genetskih, značajno mogu utjecati i okolišni čimbenici, craniocerebralna povreda i infekcija (20-22). Bolest se nasljeđuje AR, opisano je više stotina bolesnika u cijelom svijetu (20-23). Bolest na kraju progredira do teške razgradnje neuroloških funkcija. Napretkom molekularne dijagnostike identificirana su dva genska lokusa povezana s tom bolešću 3q27 i 14q24. Na tim lokusima identificirani su geni *ALF2B* i *eIF2B2* koji predstavljaju jedinice faktora koji počinje translaciju RNA, zadnju kariku u sintezi proteina. Funkcija tih gena je uključena u regulaciju tog procesa posebno u uvjetima stresa, te u tom slučaju mutacija objašnjava podložnost stresu, te naglom kliničkom pogoršanju (23-25). Uz opisani tipičan klinički tijek postoje i teži oblici bolesti s teškim letalnom oblikom, antenatalnom i prinalatalnom leukoencefalopatijom (4). Dodatno su prisutne i druge anomalije: oligohidramnion, intrauterini zastoje rasta, katarakta, hipoplazija bubrega, pankreatitis, hepatosplenomegalija (4). Unatoč varijabilnoj kliničkoj slici i velikom broju opisanih slučajeva, ne postoji korelacija genotipa i fenotipa (4, 21-25). Patohistološki nalaz umrle djece upućuje na moguću uključenost defektne funkcije astrocita u ovu bolest (25). MRI nalaz pokazuje difuzne promjene bijele



Slika 1.
(a i b) MRI mozga u 3 godišnjeg dječaka s *Vanishing white matter disease* (opis u Tablici 4)

Figure 1
(a and b) Brain MRI in 3 years old boy with *Vanishing white matter disease* (description in Table 4)

tvari mozga sa karakterističnom ranom zahvaćenošću centralnog tegmentalnog trakta (Tablica 4) (4, 21-25). Dijagnoza se postavlja na temelju morfoloških MRI kriterija, a obzirom na varijabilnost kliničke slike treba biti potvrđena analizom eIF2B gena (4).

Megalencefalična leukoencefalopatija sa supkortikalnim cistama (MLC)

MS. van der Knaap i suradnici definirali su 1995. u skupini od 8 bolesnika leukoencefalopatiju s megalencefalijom, opsežnim promjenama bijele tvari prikazanim MRI, što je bilo u nesrazmjeru s blagim kliničkim tijekom (26). Svi bolesnici su imali inicijalno uredne motoričke miljkaze. Bolest se očituje tijekom prvih godina sporo, progresivnim spasticitetom i ataksijom, atetozom i dizartrijom, dok su intelektualne sposobnosti i senzoričke funkcije bile sačuvane godinama nakon početka bolesti. Mentalno propadanje nastaje kasnije u tijeku bolesti. Ubrzan rast glave, uvijek iznad 90. percentile, je evidentan tijekom prve godine života, a kasnije bi se stabilizirao (26). Opsežnom paletom biokemijskih pretraga, isključene su poznate nasljedne metaboličke encefalopatije (26). Neurofiziološke pretrage su također dale normalne rezultate osim EEG-a u djece koja su tijekom perioda praćenja razvila epilepsiju (26). Ključni i najkonzistentniji nalaz, MRI mozga, u pravilu je pokazivao edem bijele tvari s opsežnim cistama supratentori-

jalno, tipičnih lokacija frontoparijetalno i temporalno subkortikalno, s relativno pošteđenom centralnom bijelom tvari i očuvanom sivom tvari mozga, uključujući bazalne ganglije (Tablica 4) (26). Uočeno je da ti nalazi ovise o dobi ispitanika odnosno stadiju razvoja bolesti, što je moguće pratiti jedino ponavljanim MRI snimanjima (26). Patohistološka analiza mozga u jednog od bolesnika pokazala je sliku vakuolizirajuće mijelinopatije s raslojavanjem vanjskih lamela mijelinskog omotača te stvaranjem malih cista ispunjenih likvorom dok je siva tvar bila u potpunosti očuvana (4, 26).

Zbog visoke zastupljenosti krvnog srodstva, zahvaćenosti oba spola te pojave bolesti u braće i sestara, pretpostavljen je autosomno recesivni način nasljeđivanja (26). Nova spongiformna leukoencefalopatija naknadno je dobila ime - *Megalencefalična leukoencefalopatija sa subkortikalnim cistama* (MLC) (4). Zahvaljujući već definiranim morfološkim kriterijima koji se temelje na nalazima MRI mozga i kliničkim dijagnostičkim kriterijima, objavljivano je sve više slučajeva ove bolesti (4). Među opisanim bolesnicima izdvojena su dva oblika bolesti: blaži, s makrocefalijom i gotovo normalnim psihomotornim razvojem do blaže mentalne i motoričke disfunkcije i teži, s progresivnom simptomatologijom uključujući ataksiju i spastičnu kvadriplegiju, epilepsiju i mentalno propadanje (4, 26). Također, dokazano je da opseg morfoloških promjena prikazanih na

MRI ne odražava progresiju niti težinu kliničke slike bolesti. Dugoročnim praćenjem dobio se uvid u varijabilnost kliničke ekspresije bolesti kao i dobi koju takvi pacijenti mogu doživjeti (4, 26). Genetsku podlogu ove bolesti prvo su pronašli Topçu i sur. pomoću linkage DNA-analize 13 obitelji djece oboljele od MLC od kojih je 9 potjecalo iz konsangvinih brakova. Tom analizom genski je lokus mapiran na telomernom kraju 22. kromosoma (27). Leegwater i suradnici suzili su područje interesa 22q^{tel} u 13 analiziranih obitelji različitih etničkih skupina te našli u 10 obitelji poveznicu markera na 22q^{tel} i MLC (28). Mutacija je utvrđena na genu označenom kao MLC1, pri čemu je osam obitelji imalo istu mutaciju, a dvije obitelji bili su složeni heterozigoti (28). No, još uvijek postoji određen broj bolesnika s MLC u kojih nije dokazana mutacija MLC1 gena, stoga je jasno da molekulska genetika ove bolesti nije do kraja istražena (4, 29-32).

Spoznaje o tipovima mutacija MLC1 gena se proširuju, a postoje i dokazi da to nije jedini gen koji je odgovoran za nastanak ove bolesti (33). Isto tako, nakon što je reverznom genetikom dobiven genski produkt, te su istražene njegove biokemijske karakteristike, došlo se do zaključka da oblik i težina mutacije ne koreliraju s fenotipskim obilježjima bolesti (33). Imunohistokemijski, pomoću obilježenih poliklonalnih protutijela, lokaliziran je protein MLC1 u različitim regijama mozga miša i čovjeka (34). Složen u veće molekularne komplekse, nalazi se u astrocitima, napose Bergmanovoj glijji te završnim nožicama astrocita koje priliježu na krvne žile i čine važan dio krvno moždane barijere, kontaktnim regijama susjednih astrocita, endimu, piji mater te aksonskim putovima (neokortikalni i hipokampalni putovi, corpus callosum, gyrus dentatus itd.) (34). Mutacije MLC gena dovode do smanjenja ekspresije na membranama zbog poremećene posttranslacijske modifikacije odnosno defektnog slaganja proteina u funkcionalnu jedinicu, što u konačnici dovodi do nestabilnosti i kraćeg poluvijeka trajanja proteina (34). Isto tako, otvoren je put prenatalnoj dijagnostici u obitelji s jednim ili više zahvaćene djece (28).

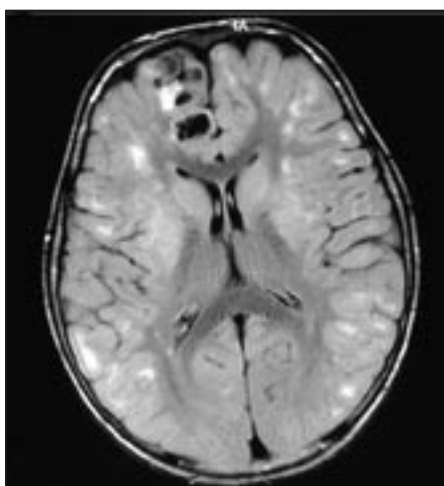


Slika 2.
CT mozga u 3 godišnjeg djeteta s infantilnim tipom Canavanove bolesti (opis u Tablici 4)

Figure 2
Cranial CT in 3 years old child with M. Canavan (description in Table 4)

Poremećaj metabolizma organskih kiselina

Canavanova bolest je AR neurološki poremećaj udružen s makrocefalijom i spongiformnom degeneracijom mozga. Neuropatološki opis ove bolesti dala je Myrtille Canavan 1931., a nasljednu osnovu i kliničku sliku opisali su van Bo-



Slika 3.
MRI mozga u 6 godišnjeg dječaka s L-2-hydroxyglutaric aciduria (opis u Tablici 4)

Figure 3
Brain MRI in 6 years old boy with L-2-hydroxyglutaric aciduria (description in Table 4)

gaert i Bertrand 1949. (4). Biokemijska osnova ove bolesti rasvijetljena je 1988. utvrđivanjem manjka enzima aspartylacylaze koja dovodi do porasta koncentracije N-acytylaspartične kiseline (NAA) u mozgu i urinu (35). Molekularna baza Canavanove bolesti utvrđena je kloniranjem gena i utvrđivanjem najčešćih mutacija (Tablica 3) (36). Klinička trijada: hipotonija, zaostajanje glave pri povlačenju u sjedeći položaj i makrocefalija karakteristični su za Canavanovu bolest (1, 4, 5). Djeca s Canavanovom bolešću imaju u prvim mjesecima normalan razvoj. Makrocefalija se razvija od 6. mjeseca do 1. godine. Kontrola položaja glave izostaje trajno. U drugoj godini razvijaju se konvulzije, atrofiya vidnog živca sa sljepoćom (1, 4, 5). Česti simptomi su iritabilnost i poremećaj spavanja. S vremenom se razvijaju problemi hranjenja: gastroezofagealni refluks teškoće gutanja, što zahtijeva nazogastričnu sondu ili perkutanu gastrostomu (4, 5). Većina djece s Canavanovom bolešću umire do desete godine (4).

Klinička dijagnoza se potvrđuje nakon identificiranja povišene NAA u urinu ili mjerenjem NAA MRI spektroskopijom (1, 4, 5, 35). MRI nalaz pokazuje difuznu leukoencefalopatiju koja zahvaća subkortikalnu bijelu tvar mozga, sa zahvaćenim U vlaknima i postupnim širenjem prema periventrikularnoj bijeloj tvari (Tablica 4) (Slika 2). Gen za aspartoacylaznu je lokaliziran u 17p13-ter (Tablica 3) (36). Identificirane mutacije se dijele u mutacije nađene kod Ashkenazi Židova i u osoba ne-židovskog porijekla. Prenatalna dijagnostika Canavanove bolesti temelji se na utvrđivanju mutacije gena u uzorku korionskih resica (4).

L-2-hydroxy-glutaric aciduria (L2HGA) je rijetka AR, sporo progresivna nasljedna metabolička leukoencefalopatija koja zahvaća isključivo SŽS. Klinički tijek se očituje usporenim psihomotoričkim razvojem od rane dječje dobi nakon čega slijedi mentalna retardacija i u veće djece regresija psihomoričkoj razvoja sa simptomima neurološke disfunkcije s ataksijom, piramidnom, ekstrapiramidne disfunkcijom i epilepsijom (4, 37, 38). Oko 50% zahvaćene djece ima makrocefaliju. Biokemijski L2HGA se očituje povišenom koncentracijom L2HGA

u serumu, urinu te cerebrospinalnom likvoru. Temeljni biokemijski poremećaj u L2HGA je nedavno razjašnjen, a patofiziološki mehanizam u toj bolesti rezultat je toksičnog djelovanja L2HGA na SŽS. Do sada je opisano oko 100 slučajeva L2HGA u svijetu. Topqu i sur. identificirali su gen 14orf1600 lokaliziran na kromosomu 14q22.1, i nazvali ga duranin, prema M. Duranu, prvom autoru koji je opisao ovu bolest 1980. godine (37). Duranin je odgovoran za sintezu mitohondrijskog proteina, no njegova uloga u intermedijarnom metabolizmu još nije poznata (39). MRI mozga u većini slučajeva pokazuje oštećenja u subkortikalnoj bijeloj tvari, atrofiyu cerebeluma i promijenjeni signal nukleus dentatusa i putamena, što ujedno predstavlja i značajan dijagnostički kriterij (Slika 3) (38).

LITERATURA

1. Kaye EM. Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 11-24.
2. Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A, Filocamo M, Tortori-Donati P. Genetic disorders affecting white matter in the pediatric age. *Neuropsychiatr Genet* 2004; 129: 85-93.
3. Berger J, Moser HW, Forss-Petter S. Leukodystrophies; recent developments in genetics, molecular biology, pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001; 14: 305-12.
4. Aicardi J. Heredodegenerative disorders. In: Aicardi J, Bax M, Gillberg C, (Eds.) *Diseases of the nervous system in childhood*. 3th ed. Cambridge: Mc Keith Press, 20009; 327-80.
5. Mejaški-Bošnjak V. Nasljedne degenerativne bolesti SŽS U: Zergollern i sur. *Medicinska genetika*, Školska knjiga, 1994; 189-211.
6. Van der Knaap MS. Leukoencephalopathies in children - how to attack the problem? *Europ J Ped Neurol* 2001; 5: 37.
7. Vanderver A, Gropman AL. Childhood mitochondrial disorders and other inborn errors of metabolism presenting with white matter disease. In: Broderick PA, Rahni DN, Kolodny EH, editors. *Bioimaging in Neurodegeneration*. Totowa: Humana Press; 2005; 261-96.
8. Giorgio A, De Stefano N. Leukoencephalopathies and metabolic diseases. *Neurol Sci* 2008; 29: 323-6.
9. Phelan JA, Lowe LH, Glasier CM. Pediatric neurodegenerative white matter processes: leukodystrophies and beyond. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 729-49.

10. Mejaški Bošnjak V. Novija dostignuća u dijagnostici heredodegenerativnih encefalopatija. Paediatr Croat 2002; 46 (Supl 1): 125-30.
11. Schiffmann R, Boespflug-Tanguy O. An update on the leukodystrophies. Neurology 2001; 14: 789-94.
12. Frahm J, Hanefeld F. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolites. Neuropediatrics 1996; 27: 64-9.
13. Frahm J, Hanefeld F. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of brain disorders in childhood. In: Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging in Neurochemistry, Advances in Neurochemistry, Vol 8, Bachelard, Plenum Press, New York, 1997; 329-402.
14. Pridmore CL, Baraiser M, Harding B, Boyd SG, Kendall B, Brett EM. Alexander's disease: Clues to diagnosis. J Child Neurol 1993; 8: 134-44.
15. Springer S, Erlewein R, Naegele T. Alexander's disease classification revisited and isolation of a neonatal form. Neuropediatrics 2000; 31: 86-92.
16. Arend AO, Leary PM, Rutherford GS. Alexander's disease: a case report with brain biopsy: ultrasound, CT MRI findings. Clin Neuropathol. 1991; 10: 122-6.
17. Messing A, Head MW, Galles K et al. Fatal encephalopathy with astrocyte inclusions in GFAP transgenic mice. Am J Pathol 1998; 152: 391-8.
18. Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. Nature Genet 2001; 27: 117-20.
19. Lujčić L, Mejaški-Bošnjak V, Pažanin L, Marušić-Della Marina B, Duplančić R, Đuranović V, Čačić M, Huzjan R. Alexander's disease - a case report. Neurologia Croatica 2000; 49: 1-2, 65-75.
20. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. Neuropediatrics 1993; 24: 244-8.
21. Van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. Neurology 1998; 51: 540-7.
22. Leegwater PAJ, Sandkuijl, Nadiu S, Pronk JC, van der Knaap MS. Chromosomal location of vanishing white matter. Europ J Paed Neur 1999; 3: 34.
23. Van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. Neurology 2006; 5: 413-23.
24. Pronk JC, Van Kollenburg B, Scheper GC, Van der Knaap MS. Vanishing white matter disease: A review with focus on its genetics. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2006; 12: 123-8.
25. Schiffmann R, van der Knaap MS. The latest on leukodystrophies. Current Opinion in Neurology 2004; 17: 187-92.
26. van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, van Nieuwenhuizen O, Arts WF, Hoogenraad F, Valk J. Leukoencephalopathy with swelling and discrepantly mild clinical course in eight children. Ann Neurol 1995; 37: 324-34.
27. Topçu M, Gartioux C, Ribierre F, Yalçinkaya C, Tokus E, Öztekin N, Beckmann J, Özguc M, Seboun E. Vacuolizing megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, mapped to chromosome 22qtel. Am J Hum Genet 2000; 66: 733-9.
28. Leegwater AJ, Yuan BQ, van der Steen J, Mulders J, Könst AAM, Boor PKI, Mejaški-Bošnjak V, van der Maarel SM, Frants RR, Oudejans CBM, Schutgens RBH, Pronk JC, van der Knaap MS. Mutations of MLC1 (K1AA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Am J Hum Genet 2001; 68: 831-8.
29. Bešenski N, Bošnjak V, Cop S, Pavić D, Mikulić D, Oršolić K. Neuroimaging and clinically distinctive features in van der Knaap megalencephalic leukoencephalopathy. In J Neuroradiol 1997; 3: 244-9.
30. Mejaški-Bošnjak V, Bešenski N, Brockmann K, Powels PJ, Frahm J, Hanefeld FA. Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child: clinical and magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy findings. Pediatr Neurol 1997; 16: 347-50.
31. Mejaški-Bošnjak V, Bešenski N. Megalencephalic leukoencephalopathy: a further case of a new neurodegenerative white matter disease. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 561-3.
32. Mejaški Bošnjak V, Lončarević D, Đuranović V, Lujčić L, Krakar G. Leukoencefalopatije sa subkortikalnim cistama. Paediatr Croat 2007; 51: 171-8.
33. Ilja Boor PK, de Groot K, Mejaški-Bosnjak V, Brenner C, van der Knaap MS, Scheper GC, Pronk JC. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: an update and extended mutation analysis of MLC1. Hum Mutat 2006; 27 (6): 505-12.
34. Tejido O, Martinez A, Pusch M, Zorzano A, Soriano E, Del Rio JA et al. Localization and functional analyses of the MLC1 protein involved in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Human Molecular Genetics 2004; 13: 2581-94.
35. Matalon R, Kaul R, Casanova J et al. Aspartoacylase deficiency, the enzyme defect in Canavan disease. J Inherited Metab Disease 1989; 12: 1329-33.
36. Kaul R, Gao GP, Balamurrigan K, Matalon R. Cloning of the aspartoacylase c DNA and common missense mutation in Canavan disease. Nar Genet 1993; 5: 118-23.
37. Durann M, Kamerling JP, Bakker HD, van Genn AH, Wadman K. L-2 hidroxyglutaric aciduria: an inborn error of metabolism? J inher Metab Dis 1980; 3: 109-12.
38. Topqu M, Ömer FA, Cengiz Y, Göknur H, Sabiha A, Banu A, Haluk T, Güzide T, Dilek Y et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. Turk J Pediatrics 2005; 47: 1-7.
39. Topqu M, Jobart F, Halliez S, Coskun T, Yalçinkaya C et al. L-2- Hydroxyglutaric aciduria: identification of mutant gene C14orf160, localized on chromosome 14q22.1 Human molecular genetics, 2004; 13 (22): 2803-11.

Summary

CHILDHOOD - ONSET INHERITED METABOLIC LEUKOENCEPHALOPATHIES

V. Mejaški-Bošnjak, D. Lončarević

Inherited metabolic encephalopathies (IML) are rare diseases, but as a group of progressive disorders leading to early death are significantly presented among chronic illness and mortality in childhood. Classification of IML based on pathologic findings differentiates them as dysmyelinating disorders i.e. leukodystrophies (X-linked adrenoleukodystrophy, Globoid cell leukodystrophy, Metachromatic leukodystrophy), hypomyelinating (Pelizeaus-Merzbacher disease, Alexander's disease and "vanishing white matter" disease), as well as spongiform (Canavan's disease, Megaleencaphalic leukoencephalopathy with subcortical cysts). According biochemical classification Canavan's disease and L-2 hydroxiglutaric aciduria belong to organic acid disorders, whereas leukodystrophies mostly correspond to lipid metabolism disorders. Advances of biochemical diagnostics elucidated in vast majority IML pathogenesis of disease identifying enzyme defect or lack of structural protein defekt involving in certain disease entity. Autosomal recessive inheritance is the most common trait in IML. The highest level of diagnosis of IML is confirmation of gene defect by molecular genetic analysis. This enables possibility of early diagnosis of certain IML in preclinical stage and prenatal diagnosis in families with affected member, in the future enzyme/gene replacement therapy. Magnetic resonance brain imaging significantly contributed to early diagnostic of IML. Therefore analysis of MRI in leukoencephalopathies should be done systematically. First step is general impression on the type of leukoencephalopathy (diffuse, multi/focal, exclusion of involvement of gray matter and direction of progression of the leukoencephalopathies (anterior-posterior, periventricular-subcortical etc.). In spite of advances in diagnostics of IML, therapy is still limited. In preclinical stage of leukodystrophies bone marrow transplantation may be beneficial.

Descriptors: INHERITED METABOLIC LEUKOENCEPHALOPATHIES, CHILDHOOD, LEUKODYSTROPHIES, MAGNETIC RESONANCE OF THE BRAIN