

# Leukodystrofia globoidalna dorosłych. Pierwszy przypadek w Polsce

## *Globoid cell leukodystrophy of adult. A first case in Poland*

Karol Jastrzębski<sup>1</sup>, Barbara Czartoryska<sup>2</sup>, Andrzej Klimek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 3: 278-282

DOI: 10.5114/ninp.2013.35489

### Streszczenie

Choroba Krabbe (leukodystrofia globoidalna) to postępująca, dziedziczona autosomalnie recesywnie choroba dotycząca głównie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Jest związana z mutacjami genu *GALC*, którego locus zmapowano na chromosomie 14(14q31). Gen ten koduje hydrolityczny lizosomalny enzym –  $\beta$ -galaktozydazę galaktocerebrozydu (galaktozyloceramidazę), niezbędny do rozkładu galaktolipidów, przede wszystkim galaktozyloceramidu (głównego sfingolipidu istoty białej mózgu) i galaktozylo-sfingozyny (psychozyny). Wyróżnia się cztery postacie choroby: niemowlęca, o początku w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, dziecięca, o początku pomiędzy 6. miesiącem a 3. rokiem życia, młodzieńcza, o początku między 3. a 10. rokiem życia, oraz postać dorosłych, najrzadsza, o początku w wieku powyżej 10 lat. Rozpoznanie ustala się na podstawie przesłanek klinicznych potwierdzonych znacznym zmniejszeniem aktywności  $\beta$ -galaktozydazy galaktocerebrozydu (mniej niż 5% aktywności prawidłowej). Autorzy opisali przypadek pacjentki, u której stwierdzili postać dorosłych choroby. W dostępnym piśmiennictwie polskim autorzy nie znaleźli podobnego opisu przypadku choroby Krabbe o początku w wieku dorosłym.

**Słowa kluczowe:** leukodystrofia globoidalna, choroba Krabbe,  $\beta$ -galaktozydaza galaktocerebrozydu.

### Abstract

Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy) is a progressive, autosomal recessive disorder affecting peripheral and central nervous system. This disease is associated with mutation in *GALC* gene and its locus has been mapped to chromosome 14q31. *GALC* gene codes lysosomal hydrolytic enzyme: galactocerebroside  $\beta$ -galactosidase (galactosylceramidase) which is crucial for degradation of galactolipids, mostly galactosylceramide and galactosylsphingosine (psychosine). The disease may be subdivided into four types: infantile form with onset within the first six months, child form presenting between 6 months and 3 years, juvenile form presenting between 3 and 10 years and the rarest adult form with onset after 10 years. The diagnosis of Krabbe disease is based on clinical findings and confirmed with galactocerebroside  $\beta$ -galactosidase deficiency. We have found family with adult-onset disease. To our knowledge, this is the first observation of patient with adult form of Krabbe disease in Poland.

**Key words:** globoid cell leukodystrophy, Krabbe disease, galactocerebroside  $\beta$ -galactosidase.

Adres do korespondencji: dr n. med. Karol Jastrzębski, Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: centurio@mp.pl

Pracę otrzymano: 25.09.2011; przyjęto do druku: 11.06.2012

## Wstęp

Leukodystrofia globoidalna nazywana jest chorobą Krabbego (ICD-10 – E75.2) od nazwiska zasłużonego duńskiego neurologa Knuda Haraldsena Krabbego (1885–1965). Jako pierwszy zwrócił on uwagę na przebieg kliniczny, zmiany patomorfologiczne oraz fakt wystąpienia choroby u dwojga rodzeństwa spośród pięciorga zmarłych dzieci, których przypadki analizowano [1]. Chorobę tę zalicza się do chorób lizosomalnych, do podgrupy lipidoz. W Polsce najczęściej rozpoznawaną lipidozą jest leukodystrofia metachromatyczna [2], natomiast z zestawienia obejmującego lata 1980–1996, przygotowanego przez Oddział Neurologiczny II Katedry i Kliniki Pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej, wynika, że najczęściej rozpoznawaną leukodystrofią wśród dzieci była choroba Krabbego [3]. Należy zaznaczyć, że choroba ta w znakomitej większości przypadków rozpoznawana jest u dzieci i prowadzi do śmierci przed 2. rokiem życia, jednak w bardzo rzadkich przypadkach może się rozwinąć u dorosłych i mieć zdecydowanie łagodniejszy przebieg.

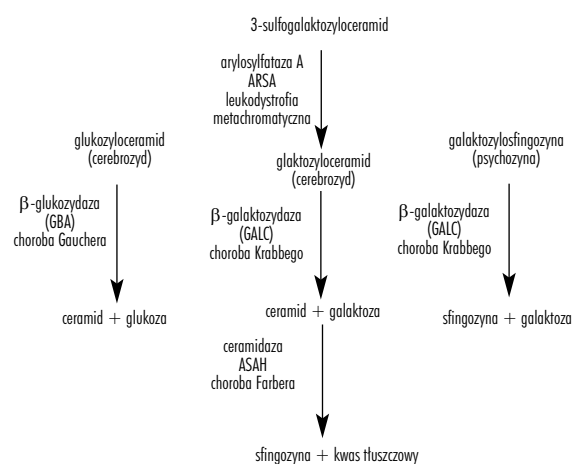
W zależności od okresu życia, w którym ujawniła się choroba, wyodrębniono cztery postaci choroby: 1) niemowlęcą – początek objawów między 3. a 6. miesiącem życia, 2) dziecięcą – początek objawów między 6. miesiącem a 3. rokiem życia, 3) młodzieńczą – początek objawów między 3. a 10. rokiem życia, oraz 4) postać dorosłych – początek objawów po 10. roku życia [3]. Postać o wczesnym początku (niemowlęca) stanowi 90% przypadków, natomiast postać o późnym początku (dziecięca, młodzieńcza oraz dorosłych) to pozostałe 10%.

Przyczyną choroby jest niedobór lizosomalnego enzymu –  $\beta$ -galaktozydazy galaktocerebrozydu – GALC EC 3.2.1.46 (ryc. 1.) [4], kodowanego przez gen *GALC*, którego *locus* znajduje się na chromosomie 14, ramieniu długim, w regionie 31-14q31 [5–7]. Enzym ten bierze udział w rozkładzie cerebrozydu (galaktozyloceramidu), głównego glikolipidu mieliny. W przeciwieństwie do innych chorób spichrzeniowych w wypadku choroby Krabbego nie dochodzi do odkładania się lipidów we wszystkich komórkach tkanki nerwowej, a tylko w wyspecjalizowanych komórkach pochodzących z mikrogleju i/lub makrofagów opisanych jako komórki globoidalne [8].

Badania na mysim modelu choroby wykazały, że komórki globoidalne wywodzą się z linii hematogennej [9,10] i są wynikiem reakcji mikrogleju i/lub makrofagów na psychozynę (galaktozylosfingozynę) [11–13]. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny rece-

sywny. Nieprawidłowy fenotyp występuje przy znacznym zmniejszeniu aktywności enzymu. Przyjmuje się, że do wystąpienia nieprawidłowego fenotypu konieczne jest zmniejszenie aktywności enzymu poniżej 5%, co zaburza prawidłowe przemiany metaboliczne mieliny. Opisano liczne mutacje genu *GALC*, które są związane z tą leukodystrofią. U chorych stwierdza się mutacje w obu allelach genu, a rodzaj mutacji determinuje postać choroby. W przypadku choroby Krabbego o późnym początku (tzn. postaci dziecięcej, młodzieńczej i dorosłych) stwierdzono częste (50%) występowanie mutacji 809G>A i nawet jeśli na drugim allelu towarzyszy jej duża delecja (ok. 20–30 tys. par zasad, najczęstsza mutacja w postaci noworodkowej choroby u osób pochodzących z Europy Północnej), to mimo wszystko skutkuje to leukodystrofią globoidalną o późnym początku [16]. U 51-letniej pacjentki z postacią dorosłych choroby Krabbego, z objawami postępującej paraparezy spastycznej, stwierdzono homozygotyczność pod względem mutacji 1835T>C [17]. Klinicznie postać o późnym początku rozpoczyna się postępującym pogorszeniem funkcjonowania ruchowego, przy czym pierwszym objawem są zaburzenia widzenia w ok. 25% przypadków. W badaniach dodatkowych u ok. 50% chorych stwierdza się jednocześnie zwiększone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz wykładniki obwodowego uszkodzenia nerwów w elektroneurografii [18].

Szacuje się, że ta panetyczna choroba występuje na terenie Europy z częstością 1/100 000 osób (Niemcy: 0,6/100 000 [19], Holandia: 1,35/100 000 [20], Turcja: 1/100 000 [21], Szwecja: 2/100 000 [22]), z czego postać o późnym początku stanowi mniej niż 10%



Ryc. 1. Szlak rozpadu monogalaktocyloceramidów

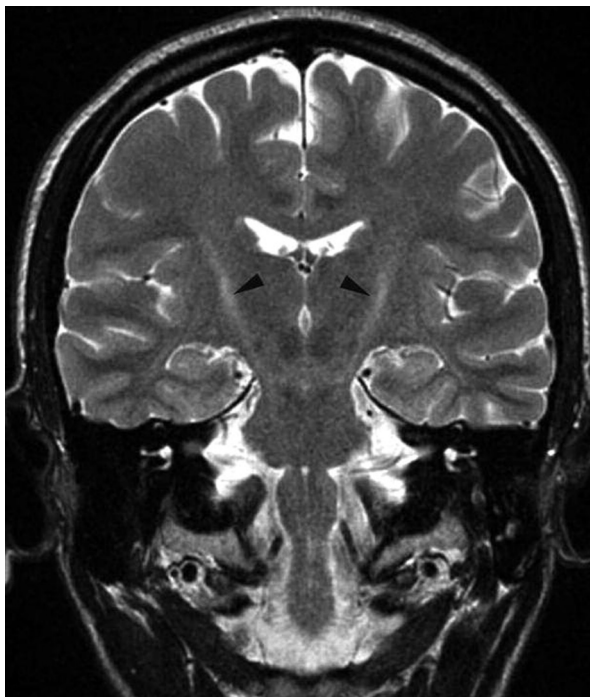
Fig. 1. Catabolism of monoglycosylceramides

(1/1 000 000). Na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga można zatem wyliczyć, że częstość heterozygot w populacji wynosi 630/100 000 (1/159). Korelacja genotyp–fenotyp nie jest tak prosta, jakby to wynikało z klasycznego charakteru choroby monogenowej dziedzicznej autosomalnie recesywnie. Dotyczy to zarówno molekularnej różnorodności, zwłaszcza w obrębie genu *GALC* w wypadku choroby o późnym początku [23], jak i zróżnicowanego przebiegu klinicznego, który można wytłumaczyć różną resztkową aktywnością enzymu oraz istnieniem innych genów modyfikujących przebieg tego schorzenia. Znane są przypadki manifestacji choroby w postaci dziedzicznej paraplegii spastycznej bez zmian patologicznych w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) mózgu [24], padaczki mioklonicznej [25] lub polineuropatii rozpoczynającej się w wieku 45 lat [26].

## Opis przypadku

Kobieta, lat 27, pracownica sklepu spożywczego, zgłosiła się do poradni neurologicznej z powodu postępujących od co najmniej 2 lat problemów z koordynacją ruchów, głównie kończyn górnych. Zaburzenia te

wyrażały się częstym upuszczaniem przedmiotów, stawianiem ich w niewłaściwym miejscu lub zrzucaniem ich w czasie podawania, czemu towarzyszyło drżenie grubofaliste kończyn górnych. Dolegliwości nasilały się wyraźnie w czasie emocji, głównie lęku. Badanie przedmiotowe nie wykazało istotnych zmian w narządach wewnętrznych, stwierdzono wydrążone stopy oraz młoteczkowaty kształt palców kończyn dolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono: odruchy głębokie w kończynach górnych miernie żywe, symetryczne; w kończynach dolnych: odruch kolanowy obustronnie śladowy, odruch ze ścięgna Achillesa obustronnie nieobecny, posturalne drżenie kończyn górnych nasilające się przy wykonywaniu ruchów celowych, dysmetrię w kończynach górnych i dolnych, zaburzenia czucia dotyku i wibracji (256 Hz) w obrębie stóp. Oznaczenie stężenia witaminy B<sub>12</sub> dało wynik prawidłowy. W badaniu RM głowy wykazano pasma podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych w zakręcie przed- i zaśrodkowym po obu stronach, na pograniczu tylnych odnóg torebek wewnętrznych i wzgórz oraz mostu, co odpowiadało przebiegowi drogi piramidowej – lekarz radiolog wysunął podejrzenie stwardnienia bocznego zanikowego (ryc. 2. i 3.). Pacjentka została skierowana na Oddział



**Ryc. 2.** Rezonans magnetyczny w leukodystrofii globoidalnej postaci dorosłych (choroba Krabbe). Zmiana sygnału w drodze piramidowej (groty strzałek)

**Fig. 2.** MRI in adult form of globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). Signal changes in the pyramidal tract (arrow heads)



**Ryc. 3.** Rezonans magnetyczny w leukodystrofii globoidalnej postaci dorosłych (choroba Krabbe). Zmiana sygnału w drodze piramidowej i istocie białej w okolicy potylicznej (groty strzałek)

**Fig. 3.** MRI in adult form of globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). Signal changes in the pyramidal tract and occipital white matter (arrow heads)

Neurologii i Epileptologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi celem uzupełnienia diagnostyki.

W trakcie hospitalizacji wykonano badanie elektro-neurograficzne w nerwach pośrodkowych, łokciowych, promieniowych, strzałkowych oraz piszczelowych, w którym wykazano we wszystkich badanych nerwach znacznego stopnia zwolnienie szybkości przewodzenia przy stosunkowo nieznacznej redukcji amplitudy odpowiedzi, co odpowiadało polineuropatii typu demielinizacyjnego. W EEG stwierdzano zapis o obniżonej amplitudzie z niewielkiego stopnia zmianami patologicznymi nasilonymi w okolicach czołowo-skroniowych. Badanie okulistyczne nie wykazało patologii. Wykonano nakłucie lędźwiowe, otrzymując wodojasny płyn mózgowo-rdzeniowy, wypływający kroplami przy prawidłowym ciśnieniu. W badaniu laboratoryjnym płynu mózgowo-rdzeniowego wykazano nieznacznie zwiększone stężenie białka całkowitego (52 mg/dl, norma: 15–45 mg/dl) oraz obecność dwóch komórek w 1  $\mu$ l płynu. Profil elektroforetyczny białek płynu mózgowo-rdzeniowego był zmieniony na korzyść zwiększonego udziału procentowego globuliny  $\beta$  – 13,5% (norma: 9–11%), oraz globuliny  $\gamma$  – 9,6% (norma: 5–8%). Indeks immunoglobuliny wynosił 0,58. Nie wykazano obecności prążków oligoklonalnych immunoglobulin klasy G.

Niecodzienny obraz radiologiczny (cechy demielinizacji wzdłuż drogi piramidowej) oraz współistnienie polineuropatii demielinizacyjnej u pacjentki nasunęły podejrzenie leukodystrofii globoidalnej, co potwierdzono oznaczeniem aktywności  $\beta$ -galaktocerebrozydazy, która wynosiła 1,5 nmol/mg białka/18 godz. (wartości kontrolne:  $8,3 \pm 2,4$  nmol/mg białka/18 godz.). Oznaczenia wykonano w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

## Omówienie

Choroba Krabbego wieku dorosłego uważana jest za wyjątkowo rzadką. W piśmiennictwie polskim nie ma tego rodzaju doniesień, a w anglojęzycznym spotyka się je sporadycznie, dlatego autorzy zdecydowali się przedstawić powyższy przypadek. Z drugiej jednak strony znaczenie prawidłowego rozpoznania tej jednostki chorobowej stale rośnie, ponieważ obecnie znane jest leczenie mogące zmienić historię naturalną tej ciężkiej choroby. Przeszczep komórek hematopoetycznych z krwi pepowinowej uzyskanej od niespokrewnionych dawców daje najlepsze rezultaty, zwłaszcza jeśli jest wykonany w okresie przedobjawowym [27]. Przeszczep szpiku rów-

niez przynosi pozytywne rezultaty w postaci o początku w wieku dorosłym [28]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że ciąża i hormony z nią związane znoszą objawy choroby – przynajmniej na modelu mysim [29]. Z tego powodu najlepiej rozwinięte kraje wprowadzają badania przesiewowe noworodków [30].

Rozpoznanie choroby Krabbego typu dorosłych u pacjentki w przekonaniu autorów nie budzi wątpliwości. Szczegółowe badania genetyczne pozostają na drugim planie i nie są niezbędne do potwierdzenia rozpoznania tej choroby, wystarczają oznaczenia enzymatyczne. Z pewnością badanie mutacji może się przyczynić do poznania zależności genotyp–fenotyp. Może też przynieść interesujące informacje, np. czy mamy do czynienia z tzw. prywatną mutacją czy raczej z „klasyczną północnoeuropejską delecją”, i tym samym wyjaśnić molekularne podłoże ogniska endemicznego związanego z tą bardzo rzadką chorobą, które autorzy znaleźli w centralnej Polsce. Z drugiej strony, nie bez znaczenia dla pacjentki oraz członków jej rodziny jest poradnictwo genetyczne. W tym aspekcie istotne jest nie tylko poznanie konkretnej mutacji, która spowodowała chorobę, lecz także określenie częstości występowania innych patologicznych alleli w populacji ogólnej, aby móc oszacować rzeczywiste ryzyko związane z posiadaniem chorego potomstwa u członków rodziny probantki oraz ocenić w przybliżeniu potrzeby medyczne populacji w tym zakresie. Aby tego dokonać, konieczne są dalsze badania z pogranicza genetyki i biologii molekularnej.

## Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Krabbe K.H. A new familial infantile form of diffuse brain sclerosis. *Brain* 1916; 39: 74-115.
2. Czartoryska B., Tylki-Szymanska A., Gorska D. i wsp. Lipidoses detected in Poland through 1993. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 295-297.
3. Marszał E. Część szczegółowa. W: Marszał E. [red.]. Leukodystrofie oraz inne choroby ośrodkowego układu nerwowego z uszkodzeniem istoty białej u dzieci i młodzieży. *Śląska Akademia Medyczna*, Katowice 1998; 171-209.
4. Suzuki K., Suzuki Y. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1970; 66: 302-309.
5. Zlotogora J., Chakraborty S., Knowlton R.G. i wsp. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 37-44.

6. Oehlmann R., Zlotogora J., Wenger D.A. i wsp. Localization of the Krabbe disease gene (GALC) on chromosome 14 by multipoint linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1250-1255.
7. Cannizzaro L.A., Chen Y.Q., Rafi M.A. i wsp. Regional mapping of the human galactocerebrosidase gene (GALC) to 14q31 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 66: 244-245.
8. Kaye E.M. Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 11-24.
9. Kobayashi S., Katayama M., Bourque E. i wsp. The twitcher mouse: positive immunohistochemical staining of globoid cells with monoclonal antibody against Mac-1 antigen. *Brain Res* 1985; 352: 49-54.
10. Wu Y.P., Matsuda J., Kubota A. i wsp. Infiltration of hematogenous lineage cells into the demyelinating central nervous system of twitcher mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 628-639.
11. Kozutsumi Y., Kanazawa T., Sun Y. i wsp. Sphingolipids involved in the induction of multinuclear cell formation. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582: 138-143.
12. Giri S., Khan M., Nath N. i wsp. The role of AMPK in psychosine mediated effects on oligodendrocytes and astrocytes: implication for Krabbe disease. *J Neurochem* 2008; 105: 1820-1833.
13. Wender M. Leukodystrofie. W: Liberski P.P., Mossakowski M.J. [red.]. Neurodegeneracje. Tom II. *Centrum Upowszechniania Nauki PAN*, Warszawa 2003; 109-122.
14. Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q. i wsp. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1285-1289.
15. Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat* 1997; 10: 268-279.
16. Wenger D.A. Krabbe disease [online]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=krabbe>.
17. Satoh J.I., Tokumoto H., Kurohara K. i wsp. Adult-onset Krabbe disease with homozygous T1853C mutation in the galactocerebrosidase gene. Unusual MRI findings of corticospinal tract demyelination. *Neurology* 1997; 49: 1392-1399.
18. Lyon G., Hagberg B., Evrard P. i wsp. Symptomatology of late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience. *Dev Neurosci* 1991; 13: 240-244.
19. Heim P., Claussen M., Hoffmann B. i wsp. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet* 1997; 71: 475-478.
20. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. i wsp. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.
21. Ozkara H.A., Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004; 26: 363-366.
22. Hagberg B. Clinical aspects of globoid cell and metachromatic leukodystrophies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7: 103-112.
23. De Gasperi R., Gama Sosa M.A., Sartorato E.L. i wsp. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1233-1242.
24. Bajaj N.P., Waldman A., Orrell R. i wsp. Familial adult onset of Krabbe's disease resembling hereditary spastic paraplegia with normal neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 635-638.
25. Morse L.E., Rosman N.P. Myoclonic seizures in Krabbe disease: a unique presentation in late-onset type. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 154-157.
26. Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Multiple mutations in the GALC gene in a patient with adult-onset Krabbe disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 116-119.
27. Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M. i wsp. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2069-2081.
28. Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update. *J Child Neurol* 2003; 18: 595-603.
29. Matsuda J., Vanier M.T., Saito Y. i wsp. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2709-2715.
30. Duffner P.K., Caggana M., Orsini J.J. i wsp. Newborn screening for Krabbe disease: the New York state model. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 245-252.