

# Leukodystrofie – klinické a rádiologické aspekty

## Leukodystrophies – Clinical and Radiological Findings

### Súhrn

Ochorenia myelínu CNS sa súhrnne označujú ako leukoencefalopatie. Termín zahŕňa poruchy, pri ktorých zmeny v bielej hmote prevažujú alebo sú výlučné, pričom patofyziologický mechanizmus ani histopatologická báza nie sú rozhodujúce. Z tejto širokej skupiny vrodených a získaných porúch sa vyčleňuje skupina leukodystrofií, ktorá označuje primárnu poruchu myelínu a buniek tvoriacich myelín. Klasicky sa do tejto skupiny radí šesť klinických jednotiek: X-adrenoleukodystrofia, metachromatická leukodystrofia, Krabbeho globoidná leukodystrofia, Canavanovej choroba, Pelizaeus-Merzbacherova choroba a Alexandrova choroba. Pribúdajúcimi poznatkami sa skupina rozširuje o stále nové primárne poruchy. Pre presnú diagnostiku je dôležitý klinický nálež, významné sú zmeny na MR mozgu a laboratórne vyšetrenia. Precíznou analýzou MR obrazu je možné diagnostický proces urýchliť. Jedným zo spoločných znakov leukodystrofií je progresívny priebeh. U detí nastáva zväčša rýchla strata motorických a kognitívnych funkcií. V prípade adolescentov a dospelých pacientov je ťažisko zmien v psychickej a mentálnej oblasti, pričom motorický deficit nastupuje neskôr. Priebeh X-adrenoleukodystrofie, metachromatickej leukodystrofie, Krabbeho globoidnej leukodystrofie sa dá vo včasnom štádiu alebo predklinickom období ovplyvniť transplantáciou kostnej drene alebo kmeňových buniek. V prípade metachromatickej leukodystrofie je v skorých štádiách indikovaná génová a enzýmová terapia. Pre ostatné leukodystrofie je dostupná len symptomatická liečba. Cieľom práce je zhrnutie najdôležitejších poznatkov a liečebných možností.

### Abstract

Myelin disorders of the central nervous system are also known as leukoencephalopathies. This term includes diseases, in which changes of the white matter are dominant, or even exclusive, while neither the pathophysiological mechanism nor the histopathological basis are decisive. This broad selection of inborn and acquired disorders includes a group of leukodystrophies characterized by primary dysfunction of myelin and myelin-producing cells. Typically, six separate clinical entities are included in this group: X-linked adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, Krabbe's globoid cell leukodystrophy, Canavan disease, Pelizaeus-Merzbacher disease and Alexander disease. The group is constantly expanding as our knowledge develops. Clinical and laboratory findings, as well as MRI scans, are crucial for exact diagnosis. Accurate analysis of MRI images accelerates the diagnostic process considerably. A common feature of leukodystrophies is their progressive nature. Children exhibit rapid loss of motor and cognitive functions. In adolescent and adult patients, psychological and mental changes are the most prominent, while motor deficit has a later onset. The course of X-linked adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, and Krabbe's leukodystrophy can be managed at the early or pre-clinical stages with bone marrow or stem cell transplantation. Gene and enzyme therapy are indicated at the earliest stages of metachromatic leukodystrophy. For the remaining leukodystrophies, only symptomatic therapy is available. The purpose of this paper is to summarize current information and knowledge as well as possible therapeutic options in this group of disorders.

PodĎakovanie patrí primárke KDN, MUDr. Jaroslave Payerovej za podporu pri písaní a primárovi MUDr. Dušanovi Haviarovi a kolegom z Rádiologického oddelenia DFNSP v Bratislave za poskytnutie rádiologickej dokumentácie, profesorky M. V. Knaap z univerzitetného centra VU Amsterdam za možnosť konzultácie MR nálezov a genetické vyšetrenie pacienta s leukoencefalopatiou – Vanishing White Matter disease (VWM).

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom studie nemajú žiadne komerčné zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

### M. Kolníková, P. Sýkora

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP Bratislava



MUDr. Miriam Kolníková, PhD.  
Klinika detskej neurológie  
LF UK a DFNSP  
Limbova 1  
833 40 Bratislava  
e-mail: kolnikova@dfnsp.sk

Prijato k recenzii: 6. 6. 2014  
Prijato do tlače: 1. 9. 2014

### Recenzenti

MUDr. Martin Hřebíček, Ph.D.  
MUDr. Josef Kraus, CSc.  
prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2014534>

### Klíčové slová

leukodystrofia – leukopatie – klinický obraz – magnetická rezonancia

### Key words

leukodystrophy – leukopathy – clinical findings – magnetic resonance imaging

**Zoznam použitých skratiek**

|        |   |       |  |        |   |
|--------|---|-------|--|--------|---|
| ACTH   | adrenokortikotropný hormón  | BAEP  | Brainstem Auditory Evoked Potentials                             | MRS    | magnetická rezonančná spektroskopia   |
| ADC    | Apparent Diffusion Coefficient  | Cho   | cholín   | MSUD   | Maple Syrup Urine Disease, choroba javorového sirupu  |
| ADEM   | akútna diseminovaná encefalomyelitída   | Cr    | kreatín  | NAA    | N-acetylaspartát  |
| ADHD   | Attention Deficit Hyperactivity Disorder, porucha pozornosti s hyperaktivitou | CMV   | cytomegalovírusová infekcia                                      | PKAN   | Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration, neurodegenerácia spojená s panto-<br>teín kinázou |
| AAV-2  | Adeno-Associated Virus 2  | DWI   | Diffusion Weighted Image, difúzne vážený obraz                   | PMD    | Pelizaeus-Merzbacher Disease  |
| AMN    | adrenomyeloneuropatia   | FLAIR | FLuid-Attenuated Inversion Recovery                              | PLP    | proteolipidový proteín  |
| ARSA A | arylsulfatáza A   | GALC  | galaktocerebrozidáza   | PVL    | periventrikulárna leukomalácia  |
| BH     | biela hmota   | GFAP  | Glial Fibrillary Acidic Protein                                  | tr.    | tractus   |
| BG     | bazálne gangliá   | MBP   | myelín bázický proteín   | VLCFA  | Very Long Chain Fatty Acids   |
| BMT    | transplantácia krvotvorných buniek  | MELAS | myopatia, encefalopatia, laktátová acidóza a stroke-like epizódy | X-ALD  | X-adrenoleukodystrofia  |
|        |   | mIns  | myoinositol  | X-SPG2 | X-spastická paraplegia typ 2  |
|        |   | MLD   | metachromatická leukodystrofia                                   |        |   |

**Úvod**

Myelín tvorí hlavnú súčasť bielej hmoty (BH) centrálného nervového systému (CNS) a periférneho nervového systému (PNS). BH je tvorená veľkým počtom axónov a obsahuje množstvo neurogliových buniek, hlavne astrocytov a oligodendrocytov, ktoré myelín tvoria a udržiavajú. Jedna bunka oligodendroglie obaľuje svojimi výbežkami viac axónov [1–4]. Oligodendrocyt je kľúčovou bunkou myelinizácie CNS. Je schopný tvoriť množstvo špecifických membránových zložiek, potrebných pre koordináciu syntézy lipidov a proteínov, ale aj ich degradáciu. Astrocyt, cez sekréciu rozličných rastových faktorov, hrá významnú úlohu pri stimulácii formovania myelínu a v podpore adhézie oligodendrocytu k axónu. Skladba myelinovej dvojvrstvy je unikátna obsahom nasýtených mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom (VLCFA), ktoré umožňujú tesné

uloženie a veľkú stabilitu membránovej štruktúry [5]. Cerebrálny myelín obsahuje veľké množstvo cerebrozidu, ktorý je typickým myelínovým lipidom mozgu. Ďalšou jeho súčasťou sú proteíny ako proteolipidový proteín (PLP) a myelín bázický proteín, ktoré tvoria podstatnú časť celkových proteínov myelínu (60–80 %) [5,6]. Vývoj myelínu pokračuje aj v prvých rokoch života. Neskôr neustále podlieha mnohým vonkajším a vnútorným vply-

uloženie a veľkú stabilitu membránovej štruktúry [5]. Cerebrálny myelín obsahuje veľké množstvo cerebrozidu, ktorý je typickým myelínovým lipidom mozgu. Ďalšou jeho súčasťou sú proteíny ako proteolipidový proteín (PLP) a myelín bázický proteín, ktoré tvoria podstatnú časť celkových proteínov myelínu (60–80 %) [5,6]. Vývoj myelínu pokračuje aj v prvých rokoch života. Neskôr neustále podlieha mnohým vonkajším a vnútorným vply-

**Tab. 1. Súhrnná klasifikácia leukoencefalopatií (upravené podľa [5]).**

|                     |  |  |
|---------------------|--|--|
| Hereditárne         | lyzozómové                                       | MLD, mnohopočetný sulfatázový deficit, Krabbeho choroba, gangliozidóza GM1, GM2 a iné  |
|                     | peroxizómové                                     | X-ALD, AMN, poruchy peroxizomálnej biogenézy, deficit D-bifunkčného proteínu, Zelwegerov syndróm a iné   |
|                     | mitochondriové                                   | MELAS, Leighov syndróm, Kearns-Sayre syndróm, deficit pyruvátkarboxylázy a iné   |
|                     | reparačné defekty nukleovej DNA                  | Cocayneov syndróm a iné  |
|                     | defekty v génoch kódujúcich myelínové proteíny   | PMD, 18q syndróm a iné   |
|                     | choroby aminokyselín a organických kyselín       | fenyلكetonúria, MSUD, Canavanovej choroba, glutarová acidúria typ I a iné  |
| Získané             | skupina rozličných geneticky podmienených chorôb | Sjögren-Larssonov syndróm, Menkesova choroba, Wilsonova choroba, okulodigitodentálna dysplázia, Alexandrova choroba, „Vanishing White Matter“ – leukoencefalopatia a iné |
|                     | neinfekčné zápalové choroby                      | skleróza multiplex, ADEM a iné   |
|                     | infekčné zápalové choroby                        | subakútna HIV encefalitída, progresívna multifokálna leukoencefalopatia, kongenitálna CMV a iné  |
|                     | toxicko-metabolické choroby                      | deficit vitamín B12, paraneoplastické syndrómy, ochorenie Marchiafava-Bignami, centrálna pontínna myelinolýza a iné  |
|                     | hypoxicko-ischemické choroby                     | hypoxicko-ischemická leukoencefalopatia novorodencov, Binswangerova choroba, vaskulitída, vaskulopatie a iné   |
| traumatické choroby | difúzne axonálne poškodenie                      |  |

Tab. 2. Zoznam leukodystrofií [upravené podľa 13].

| Názov poruchy   | Spôsob dedičnosti                   | Gén   | Vyšetrenia biochemické/ostatné   |
|---|-------------------------------------|---|--|
| 18q delečný syndróm   | najčastejšie <i>de novo</i> delécie |   | analýza 18q mikrodélcie  |
| Adult Polyglucosan Body Disease (APBD)                              | AR                                  | <i>GBE1</i>   | histopatologické vyšetrenie svalu, nervu, kože z axily: patologické akumulácie polyglukozanových teliesok                            |
| Aicardi-Goutières syndróm (AGS)                                     | zvyčajne AR; môže byť AD            | <i>TREX1</i><br><i>RNASEH2A</i><br><i>RNASEH2B</i><br><i>RNASEH2C</i><br><i>SAMHD1</i><br><i>ADAR</i> | analýza CSF: lymfocytóza, ↑ interferón- $\alpha$ , ↑ pteríny   |
| AD leukodystrofia so začiatkom v dospelom veku (ADLD)               | AD                                  | <i>LMNB1</i>  |  |
| cerebroretinálna mikroangiopatia s kalcifikáciami a cystami (CRMCC) | pravdepodobne AR                    |   | klinické a neurorádiologické znaky   |
| cerebrotendinózna xantomatóza (CTX)                                 | AR                                  | <i>CYP27A1</i>  | v plazme a CSF: ↑ cholestanol, ↓ kyselina cheno-deoxycholová v fibroblastoch, pečeni, leukocytov: ↓ aktivity sterol 27-hydroxylázy   |
| Leukoencefalopatia – Vanishing White Matter (obr. 7)                | AR                                  | <i>EIF2B1-5</i>   |  |
| ochorenia kyseliny sialovej   | AR                                  | <i>SLC17A5</i>  | v moči, fibroblastoch, lyzozómoch: ↑ voľnej kyseliny sialovej  |
| fukozidóza  | AR                                  | <i>FUCA1</i>  | v moči: ↑ oligosacharidov (↑ fukózu obsahujúcich glykokonjugátov) v leukocytoch alebo fibroblastoch: ↓ aktivita $\alpha$ -fukozidázy |

vom, dôsledkom čoho môže byť vznik rozličných porúch myelínovej štruktúry a funkcie [5].

Pokroky v klinickom a histopatologickom poznaní demyelinizujúcich porúch CNS sa datujú od druhej polovice 19. a začiatku 20. storočia. Objavy krok za krokom definovali jednotlivé ochorenia, ktoré sa týkali najskôr sklerózy multiplex. V období od roku 1897 do 1910 najprv Heubner a Pelizaeus a neskôr Merzbacher, Schilder a Krabbe popísali zriedkavé progresívne ochorenia u detí a nazvali ich difúznou sklerózou, keďže zmeny mali charakter difúznej demyelinizácie. Ďalším významným míľnikom boli pokroky v biochémii, začala sa vynárať koncepcia dedičných metabolických porúch a schopnosť vyšetriť hladinu enzýmov. Na tomto poli sú významné mená Suzuki a Suzuki (1970), ktorí dali do súvisu deficit galaktocerebrozidázy a Krabbeho chorobu.

V roku 1964 Austin a kolektív dokázali deficit arylsulfatázy A ako príčinu metachromatickej leukodystrofie a nasledovali ďalšie objavy. S poznatkami sa vyvíjala aj klasifikácia demyelinizačných porúch. Prvý sa o ňu pokúsil v roku 1940 Hallervorden a rozlišoval exogénne a endogénne príčiny difúznej demyelinizácie [5].

### Terminológia a delenie

Ochorenia myelínu CNS sa súhrne označujú termínom **leukoencefalopatie**. Zahŕňajú poruchy, pri ktorých zmeny v BH prevažujú alebo sú výlučné, pričom patofyziologický mechanizmus ani histopatologická báza nie sú rozhodujúce [4,5,7,8]. Van der Knaap a Valk vo svojej monografii navrhujú precízne rozdelenie leukoencefalopatií. Choroby BH delia na **hereditárne** a **získané** a leukodystrofie uvádzajú spoločne v časti hereditárnych porúch (členenie v tab. 1) [5]. Z klinického

hľadiska považujeme za dôležité bližšie popísať a vyčleniť skupinu leukodystrofií. Pojem rozpracoval v roku 2004 Powers a **leukodystrofiu** definoval ako chorobu so známou alebo predpokladanou genetickou príčinou, progresívnym priebehom, prevažne splývavým postihnutím BH CNS a primárnym poškodením myelínu alebo buniek podieľajúcich sa na tvorbe myelínu [9]. Podmienky definície splňali dovtedy známe „klasické“ leukodystrofie: **X-adrenoleukodystrofia**, **metachromatická leukodystrofia**, **globoidná leukodystrofia (Krabbeho choroba)**, **Pelizaeus-Merzbacherova choroba**, **Canavanovej choroba** a **Alexandrova choroba** a niekoľko nových primárnych porúch BH: leukoencefalopatia „vanishing white matter“, leukoencefalopatia s postihnutím mozgového kmeňa a vysokým laktátom, cystická leukoencefalopatia bez megalencefálie, hereditárna leu-

Tab. 2. (pokračovanie). Zoznam leukodystrofií [upravené podľa 13].

| Názov poruchy  | Spôsob dedičnosti        | Gén  | Vyšetrenia biochemické/ostatné   |
|--|--------------------------|--|--|
| hypomyelinizácia s atrofiou BG a cerebella (HABC)                                    | pravdepodobné AD         |  | klinické a neurorádiologické znaky   |
| hypomyelinizácia a kongenitálna katarakta (HCC)                                      | AR                       | <i>FAM126A</i>   |  |
| L-2-hydroxyglutarová acidúria  | AR                       | <i>L2HGDH</i>  | plazma, moč, CSF: ↑ kyselina L-2-hydroxyglutarová (a lyzín)  |
| leukoencefalopatia s postihnutím mozgového kmeňa, miechy a zvýšeným laktátom (LBSL)  | AR                       | <i>DARS2</i>   |  |
| leukoencefalopatia s postihnutím thalamu, mozgového kmeňa a zvýšeným laktátom (LTBL) | AR                       | <i>EARS2</i>   |  |
| megalencefalická leukodystrofia so subkortikálnymi cysty (MLC)                       | AR                       | <i>MLC1 HEPACAM (MLC2)</i>   |  |
| viacnásobný sulfatázový deficit (MSD)  |                          | <i>SUMF1</i>   | v leukocytoch alebo fibroblastoch: ↓ aktivita sulfatáz v moči: ↑ mukopolisacharidy, ↑ sulfatidy  |
| hereditárna leukoencefalopatia so sféroidmi (HDL)                                    | AD                       | <i>CSF1R</i>   |  |
| okulodentodigitálna dysplázia (ODDD)   | zvyčajne AD; môže byť AR | <i>GJA1</i>  |  |
| Pelizaeus-Merzbacher „like“ ochorenie (PMLD1)  | AR                       | <i>GJC2</i>  |  |
| poruchy peroxizómovej biogenézy, Zellweger syndróm – spektrum (PBD, ZSS)             | AR                       | <i>PEX</i> génov   | plazma: VLCFA, kyselina fytanová a pristanová, plazma a moč: koncentrácie pipekolovej kyseliny a žľových kyselín na odlišenie rôznych foriem peroxizómových porúch |
| poľ III-súvisiace leukodystrophies   | AR                       | <i>POLR3A POLR3B</i>   |  |
| RNA-áza T2-deficitné leukoencefalopatie  | AR                       | <i>RNASET2</i>   |  |
| deficit izolovaného enzýmu peroxizómovej beta oxidácie mastných kyselín              | AR                       | nedostatok D-bifunkčného proteínu: <i>HSD17B4</i><br>deficit acyl-CoA-oxidáza: <i>ACOX1</i><br>deficit SCPX: <i>SCP2</i> | plazma: VLCFA, kyselina fytanová a pristanová, plazma a moč: koncentrácie pipekolovej kyseliny a žľových kyselín pomôžu odlišiť rôzne formy peroxizómových porúch  |

AD – autozómovo-dominantný typ, AR – autozómovo-recesívny typ.

kodystrofia so začiatkom v dospelosti. Zoznam sa postupne rozširoval o nové klinické jednotky [4,5,10–12].

V roku 2014 Vanderver et al definíciu leukodystrofií upravili – pridali charakteristický MR nález, kde leukodystrofia musí mať na T2WI hyperintenzívny signál BH. Signál na T1WI môže byť variabilný: izolované alebo hyperintenzívny, čo zodpovedá hypomyelinizujúcim leukodystrofiám, alebo hypointenzívny, ktorý majú demyelinizačné leukodystrofie.

Rozdelili poruchy BH na:

I. **leukodystrofie** (kompletný zoznam uvádzame v tab. 2),

II. **hereditárne ochorenia s významným postihnutím BH:**

- vrodené vaskulopatie – CADASIL a iné,
- ochorenia CNS s primárnym postihnutím neurónov (kortex, ostatné sivé štruktúry) – neuronálna ceroid lipofuscinóza, gangliozidóza GM2 a iné,
- poruchy metabolizmu so zjavným sekundárnym postihnutím BH – orga-

nické acidémie poruchy aminokyselín a iné,

- choroby s postihnutím oboch, bielej aj sivej hmoty – MELAS a iné,

III. **ostatné choroby BH:**

- akvirované poruchy BH: infekčné, neinfekčné, toxické, traumatické [13].

V našej práci sme sa zamerali prednostne na „klasické“ leukodystrofie. Viedli nás k tomu terapeutické možnosti pre niektoré z nich. Väčšina liečebných

Tab. 3. Fenotyp X-ALD u mužov (upravené podľa [4]).

| Fenotyp                       | Klinický obraz  | Výskyt  |
|-------------------------------|---|---|
| detská cerebrálna forma       | progresívny kognitívny a neurologický deficit s úplnou stratou schopností a smrťou v priebehu dvoch rokov | vek nástupu: 3.–10. r.<br>31–35 %                     |
| adolescentná cerebrálna forma | ako detská cerebrálna forma, pomalší priebeh  | vek nástupu: 11.–18. r.<br>47 %                       |
| adultná cerebrálna forma      | demencia a poruchy chovania bez predchádzajúcej AMN   | 2–5 %   |
| adrenomyeloneuropatia (AMN)   | postupná progresia, postihuje hlavne miechu, periférna axonopatia   | vek nástupu: 29 ± 9 r.<br>40–46 %                     |
| addisonovská forma            | primárna adrenálna insuficiencia bez neurologického postihnutia   | vek nástupu: pred 7,5 r.<br>až do 50 % v detskom veku |
| asymptomatická forma          | genetické a biochemické zmeny bez prítomného neurologického a adrenálneho deficitu                        | asymptomatická forma (počet ubúda vekom)              |

postupov je podmienená zachytením včasného štádia ochorenia, preto sme popísali klinický a rádiologický pohľad, prípade niektoré vyšetrované zložky, ktoré sú pri danom ochorení špecifické a diagnosticky prínosné.

Nasleduje prehľad vybraných leukodystrofií.

### Klinický a rádiologický obraz X-adrenoleukodystrofie

X-adrenoleukodystrofia (X-ALD) je najčastejšia peroxizómová porucha charakterizovaná adrenálnou insuficienciou a neurologickou manifestáciou s veľmi variabilným klinickým obrazom. Je spôsobená defektom v géne *ABCD1* na chromozóme Xq28, ktorý postihuje peroxizómovú beta-oxidáciu mastných kyselín. Porucha vedie k zvýšeniu ukladania veľmi dlhých mastných kyselín (VLCFA) vo všetkých tkanivách, zvlášť v bielej hmote CNS, periférnych nervoch, v kortexe nadobličky a testes. VLCFA sú unikátne nasýtené mastné kyseliny a hrajú hlavnú úlohu v diagnóze a patogenéze ochorenia. Odhadovaná incidencia ochorenia je 1 : 17 000 [4,12,14,15]. Princípom dvoch rôznych klinických obrazov ochorenia je nezápaloové axonálne poškodenie periférnych nervov a miechy verzus zápalové postihnutie BH mozgu. Je pravdepodobné, že axonálne postihnutie aké vidíme u AMN je vlastne primárne poškodenie pri X-ALD. Avšak 50 % chlapcov zomiera na zápalové postihnutie mozgu ešte pred AMN manifestáciou [16,17]. Primárne

postihnutie je najskôr spôsobené excesívnou akumuláciou VLCFA v tkanivách a môže poškodzovať stabilitu myelínového puzdra. VLCFA sa ukázali ako cytotoxické aj pre bunky nadobličky a zasahujú do mnohých membránových funkcií bunky. Začiatok zápalového postihnutia je s najväčšou pravdepodobnosťou ako „second-hit“ prekrývajúci axonálnu patológiu a možnú myelínovú instabilitu, ktorá postupuje u všetkých chlapcov s X-ALD. Cerebrálny inflamačný proces je agresívny, zápalový, demyelinizačný proces spojený s akumuláciou CD8 cytotoxických lymfocytov a stratou axónov [18].

### Klinický obraz a klasifikácia

Akumulácia VLCFA nastáva vo všetkých tkanivách organizmu, avšak postihnutá je hlavne kôra nadobličky a nervová sústava. Vznikajúce zmeny sú veľmi variabilné, čo sa týka veku i formy a môžu sa manifestovať nasledovne:

#### Detská cerebrálna adrenoleukodystrofia

Je najznámejšia zo všetkých foriem a dlho bola jedinou poznanou formou. Postihuje chlapcov s normálnym vývojom v predchorobí. Vekový priemer začiatku ochorenia je zvyčajne medzi 4. a 10. rokom s najvyšším výskytom okolo 7 ± 1,7 roku života. Začiatok je nenápadný, prítomná je porucha pozornosti a diskkrétne zmeny v správaní, ktoré sa hodnotia ako ADHD. Postupne sa objavujú neurologické príznaky a epileptické záchvaty, tie môžu byť prvým príznakom ochorenia a neskôr sa

objavujú u všetkých. Ochorenie postupuje rýchlo, vzniká kortikálna slepota, strata sluchu, spastická kvadruparéza so stratou motorických schopností a porucha hltania. Čas od prvých príznakov do plne rozvinutej choroby je krátky, 6–12 mesiacov. Chlapci zomierajú do dvoch rokov od začiatku ochorenia [4,5,15,19,20].

#### Adrenomyeloneuropatia (AMN)

Je definovaná ako ochorenie dospelých, postihujúce dlhé dráhy miechy a periférne nervy – primárna, postihujúca približne 65 % rizikových mužov a často nie je diagnostikovaná. Začína medzi 20. a 30. rokom života ako pomaly postupujúca progresívna spastická paraparéza, distálne senzorké poruchy, inkontinencia a alopecie. Polyneuropatia nesie znaky prevažne axonálneho, senzomotorického postihnutia. Popisujú sa zmeny aj na MR mozgu, podľa niektorých prác v 19–40 % prípadov a môžu ďalej progredovať tak, ako zmeny u cerebrálnej formy [17,21].

#### Adolescentná a adultná cerebrálna forma

Sú podobné detskej cerebrálnej forme, ale priebeh je pomalší [22].

#### Spinocerebelárna forma

Radí sa ako varianta cerebrálnej AMN [5].

#### Primárna adrenálna insuficiencia

Addisonova choroba môže vznikáť ako forma X-ALD v každom veku a nesúvisí s objavením sa neurologických príznakov.

Tab. 4. Fenotyp X-ALD u žien (upravené podľa [22]).

| Fenotyp                                | Klinický obraz  | Výskyt   | MR                   |
|--|---|--|----------------------|
| asymptomatická forma                   | žiadne klinické ťažkosti                                  | do 30 r.   | nemá                 |
| forma s miernou neuropatiou            | zvýšené reflexy a senzorické zmeny na dolných končatinách | po 40. r. 50 % žien                                      | nemá                 |
| forma so strednou a ťažkou neuropatiou | podobná AMN (vzniká neskôr a je miernejšia)               | po 40. r. 15 % žien                                      | možné zmeny na mozgu |
| cerebrálna forma                       | cerebrálne poškodenie                                     | zriedkavo v detskom veku, v strednom a vyššom veku – 2 % | zmeny na mozgu       |
| adrenálna insuficiencia                | adrenálna insuficiencia                                   | zriedkavo v každom veku – 1 %                            | nemá                 |

Dochádza k deficitu glukokortikoidov a minerálokortikoidov so zvýšením hodnoty ACTH a znížením kortizolu. Forma primárnej adrenálnej insuficiencie je odhadovaná u 35 % pacientov s X-ALD. Až u 70 % pacientov s X-ALD sa v priebehu ochorenia rozvíja nadobličková nedostatočnosť. Ochorenie sa môže manifestovať hypotenziou a hypoglykémiou pri ľahkých infekciách, pričom adrenálna kríza sa môže končiť u chlapcov s nepoznanou X-ALD fatálne. Vek vzniku je variabilný. Diagnosticky významná je hyperpigmentácia kože. Najmladšie popísané dojča s adrenálnym zlyhaním bolo vo veku šiestich mesiacov [4].

#### Asymptomatické prípady

Sú známe prípady so zvýšenými hodnotami VLCFA bez neurologickej a nadobličkovej patológie [4].

#### Heterozygotná forma

Ženy sú prenášačky a v detskom veku nemajú príznaky, ale v dospelosti sa u nich môžu vyvíjať myelopatické a neuropatické zmeny. Viac ako 50 % žien má ťažkosti s chôdzou, pridružujú sa dyzestázie a problémy s močením. Zriedkavý je vývoj adrenálnej insuficiencie a cerebrálneho postihnutia, preto sa vyšetrenie MR a adrenálnych funkcií nevyžaduje. Súhrn v tab. 3 a 4 [22–25].

#### Laboratórne vyšetrenia

Diagnóza ochorenia závisí na dôkaze abnormálne vysokých hladín VLCFA v plazme, v kožných fibroblastoch či iných tkanivách. Pre prax stačí dôkaz vysokých hodnôt v plazme. Muži s ALD majú **od prvého dňa života** vyššie hodnoty VLCFA, čo je charakteristický znak ochorenia. Nález zvýšených VLCFA nie je špe-

cifický pre X-ADL, je obrazom ochorenia s poruchou peroxizómovej beta-oxidácie. Hladina VLCFA môže byť zvýšená aj u žien. Falošne negatívne výsledky môžu byť v dôsledku hemolýzy a z diétnych dôvodov – ketogénna diéta, preto je odporúčaná DNA analýza [4,25,26].

#### MR obraz pri X-adrenoleukodystrofii

Rádiologický obraz X-ALD má pre ochorenie diagnostický význam. Zmeny na MR mozgu môžu mať rozličnú podobu. Najčastejší nález pacientov s cerebrálnou formou je obraz parieto-okcipitálnych lézií BH, hyperintenzívny v T2WI a hypointenzívny v T1WI. Zmeny začínajú v splenium corporis callosi, pričom fibrae arcuatae – U vlákna sú zachované. Väčšina pacientov má v mieste postihnutia dve zóny – prednú, kde je demyelinizácia menej pokročilá, a zadnú, kde je výraznejšie postihnutie. Po podaní kontrastu sa okolo výrazne postihnutej zóny tvorí lem, ktorý oddeľuje menej postihnutú časť od zdravej. Tri zóny na MR sú v zhode s tromi zónami, ktoré sa rozpoznávajú histologicky. Vonkajšia je v procese aktívnej demyelinizácie, stredná je v stave výrazného zápalu. Vnútorňa zóna je kompletne demyelinizovaná, v nej môžu byť kalcifikáty a dutiny. Lézie sú prevažne symetrické, postúpajú frontálne a v konečnom štádiu je prítomná výrazná atrofia. Cerebelum nie je vo včasnom štádiu postihnuté na rozdiel od mozgového kmeňa. Postihnuté sú okcipito-parieto-temporo-pontínne dráhy, pyramídový trakt, brachium colliculus inferior a superior a lemniscus lateralis. Tento obraz je prítomný u 80 % detských cerebrálnych X-ALD [5,15,22]. Asi 15 % pacientov môže mať obrátený obraz a zmeny začínajú vo frontálnej ob-

lasti so súčasným postihnutím rostrum a genu corpus callosum. Vtedy je postihnutá capsula interna, predné rameno a tr. frontopontinus. Veľmi zriedkavo môže byť v tomto veku postihnutie cerebelárnej BH, stredných cerebelárnych pedunklov a traktov mozgového kmeňa. Raritné je súčasné postihnutie parietálnej aj frontálnej oblasti. U pacientov s typickými zmenami parieto-okcipitálne býva zvyčajne rýchla progresia stavu [5,22,27,28].

U dospelých s AMN nie je postihnutá hlboká BH, ale sú poškodené frontopontínne a kortikospinálne vlákna capsula interna a vlákna v mozgovom kmeni, postupne pribúdajú zmeny v cerebelárnych pedunkloch a splenium corporis callosi. Na MR miechy je prítomná atrofia [5,22,29].

Loes et al [29] vytvorili 34-bodový skórovací systém na odstupňovanie MR zmien (detailný popis v tab. 5). Číselné ohodnotenie odráža progresiu a presná analýza rozhoduje spolu s klinickým obrazom o indikácii transplantácie liečby, ktorá stále zohráva podstatnú úlohu v terapii [5,29,30].

Prítomnosť kontrastného enhancementu je dôkazom aktivity ochorenia a v 90 % sa spája s jeho progresiou [27]. FLAIR ukazuje hyperintenzívny signál postihnutých zón. Pri zobrazovaní a posudzovaní aktivity procesu má svoj význam DWI, je totiž citlivejšie ako konvenčné MR a spolu s reštrikciou difúzie poukazuje na aktívny proces demyelinizácie. Prediktívnu hodnotu má tiež MRS. Klesajúci pomer NAA/cholín je známkou hroziacej demyelinizácie. Pri monitorovaní detských pacientov s asymptomatickou cerebrálnou formou je odporúčaná kombinácia MR a MRS každých šesť mesiacov až do veku 10 rokov. Od 10. do 20. roku, ak je stav

Tab. 5. Loes skóre pri X-ALD (upravené podľa [29]).

|                          |   |           |
|--------------------------|---|-----------|
| Parieto-okcipitálna BH   | časť periventrikulárna  | maximum 4 |
|                          | časť centrálna  |           |
|                          | časť subkortikálna  |           |
|                          | lokálna atrofia   |           |
| Anteriorná temporálna BH | časť periventrikulárna  | maximum 4 |
|                          | časť centrálna  |           |
|                          | časť subkortikálna  |           |
|                          | lokálna atrofia   |           |
| Frontálna BH             | časť periventrikulárna  | maximum 4 |
|                          | časť centrálna  |           |
|                          | časť subkortikálna  |           |
|                          | lokálna atrofia   |           |
| Corpus callosum (CC)     | splenium CC   | maximum 5 |
|                          | telo CC   |           |
|                          | genu CC   |           |
|                          | atrofia splenium CC   |           |
|                          | atrofia genus CC  |           |
| Optická dráha            | radiatio optica   | maximum 4 |
|                          | Mayerova slučka (najprednejšie uloženie radiatio optica v temporálnom rohu) |           |
|                          | corpus geniculatum laterale   |           |
|                          | optický trakt   |           |
| Sluchová dráha           | corpus geniculatum mediale  | maximum 4 |
|                          | brachium colliculi inferior   |           |
|                          | lemniscus lateralis   |           |
| Projekčné vlákna         | pons  | maximum 2 |
|                          | capsula interna   |           |
|                          | mozgový kmeň  |           |
| Cerebellum               | biela hmota   | maximum 2 |
|                          | atrofia   |           |
| Bazálne gangliá          |   | maximum 1 |
| Globálna atrofia         | jemná   | maximum 4 |
|                          | stredná   |           |
|                          | výrazná   |           |
|                          | mozgový kmeň  |           |

stabilný, je vhodné robiť MR jedenkrát za rok [19].

Až u 50 % chorých sa nemusí vyvinúť závažné cerebrálne postihnutie, preto sa neodporúča transplantácia liečba u všetkých pacientov. V prípade progresie nálezů pri hodnote Loes skóre tri a viac bodov je indikovaná urýchlená transplan-

tácia kostnej drene. Liečba transplantáciou nie je indikovaná pri veľmi akútnej forme alebo ťažšom cerebrálnom poškodení – Loes skóre 10 a viac [5,28–31].

#### Hlavné znaky MR obrazu (obr. 1)

Enhancujúca peritrigonálna demyelinizácia BH, lokalizácia okcipitálne peritri-

gónálne a v oblasti splenium corporis callosi, typicky nepostihuje U vlákna, lézie sú symetrické, splyvavé. Prítomnosť kontrastného enhancementu je dôkazom aktivity ochorenia. Reštrikcia difúzie v DWI poukazuje na aktívny proces demyelinizácie. Pokles NAA v MRS je známkou hrozacej demyelinizácie [5,22].

#### Diferenciálna diagnostika podľa MR obrazu

Alexandrova choroba pre frontálnu lokalitu a kontrastný enhancement, MLD, PVL, hypoglykemická encefalopatia, ochorenia BH so zvýšeným laktátom [5,11,13,22,28,32,33].

#### Liečba

Pre ochorenie nie je kauzálna liečba. Dostupná je:

1. symptomatická terapia u pacientov s plne rozvinutou neurologickou symptomatológiou;
2. hormonálna substitúcia; kortikoidy sú nevyhnutné a život zachraňujúce u pacientov s adrenálnou nedostatočnosťou;
3. transplantácia kostnej drene je prospešná pre pacientov s X-cerebrálnou ALD detského a adolescentného veku s MR nálezom aktívnych zmien a miernym klinickým obrazom. Pri pokročilom postihnutí liečba nepriináša očakávané zlepšenie. Základ je závažný, a preto nie je odporúčaný pre pacientov bez neurologickej symptomatológie;
4. diétna reštrikcia a inhibícia endogénnej syntézy VLCFA Lorenzovým olejom (zmesi glyceryl trioleate a glyceryl trierucate v pomere 4 : 1) u asymptomatických pacientov na oddialenie neurologického postihnutia;
5. sľubnou je perspektíva génovej terapie pomocou autológnej transplantácie s geneticky opravenými vlastnými kmeňovými bunkami a tiež transplantácia oligodendrocytov ako i pluripotentných kmeňových buniek na reparovanie poškodených tkanív [5,34–36].

#### Klinický a rádiologický obraz metachromatickej leukodystrofie

Metachromatická leukodystrofia (MLD) je lyzozómová sfingolipidóza s autozómovo recesívnou dedičnosťou, spôsobená deficitom enzýmu arylsulfatázy A. Sulfatid je prítomný vo veľkom množstve v myelíne a je pravdepodobne zodpovedný

za správnú organizáciu paranodálneho axogliálneho spojenia a správne usporiadanie iónových kanálov tejto oblasti. Deficit arylsulfatázy A spôsobuje poruchu v odbúravaní sulfatidu. Výskyt ochorenia je 1 : 100 000 až 1 : 40 000. Gén pre arylsulfatázu A ARSA je lokalizovaný na chromozóme 22q13.3 [5,12,37,38].

### Klinické príznaky a laboratórne vyšetrenia

MLD je heterogénne ochorenie s rozdielnym klinickým obrazom v závislosti od veku nástupu. Podľa autorov Gieselmann a Krägeloh-Mann [39] je navrhnuté delenie na: **neskorú infantilnú formu** – začína pred tretím rokom, **juvenilnú formu** – medzi tretím až 16. rokom, a **adultnú formu** – po 16. roku [5,39,40].

#### Neskorá infantilná forma

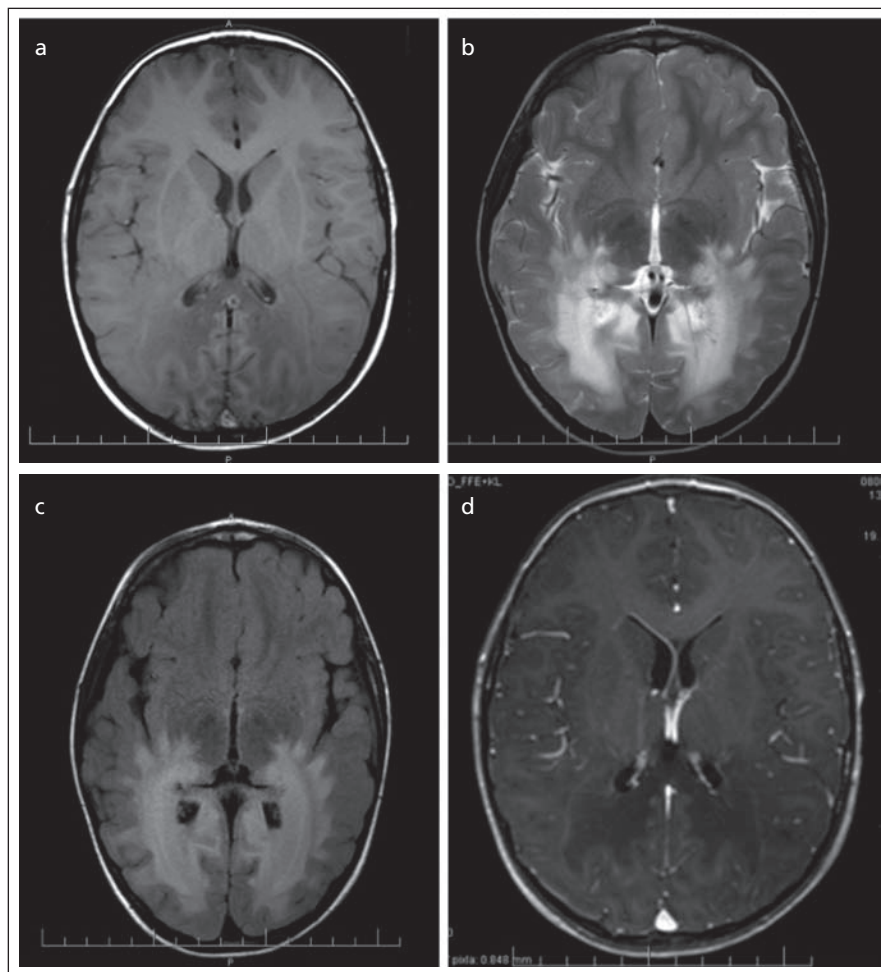
Začína sa medzi prvým a druhým rokom, je uvádzaná ako najčastejšia. Vznikajú abnormálne pohybové vzorce s rekurváciou kolien pri chôdzi, charakteristické sú známky spasticity s hypo- až areflexiou, nasleduje zhoršenie kognície a jemnej motoriky, pridáva sa porucha zraku zapríčinená optickou atrofiou, nystagmus a epileptické záchvaty. Pacienti umierajú v decerebračnom stave [5,41].

#### Juvenilná forma

Začína zhoršovaním školského prospechu, neadekvátnym správaním alebo psychiatrickými príznakmi. U väčšiny pacientov je len ľahké postihnutie koordinačných schopností, znížené reflexy, postihnutie periférnych nervov s pozitívnym Babinským príznakom bez spastickej postúry. Pomalý priebeh neskôr strieda závažné zhoršenie s jednoznačnou spasticitou.

#### Adultná forma

Pri adultnej forme MLD je klinický priebeh pomalší, ochorenie je charakterizované postupným rozpadom intelektových schopností, emočnou instabilitou, psychiatrickou symptomatológiou (bludy a halucinácie), čo môže viesť k mylnej diagnóze psychózy (schizofrénia, depresia). Neskôr pribúda spastická kvadruparéza s ataxiou a extrapyramídovými prejavmi. Periférna neuropatia často chýba. Prehľbuje sa demencia, pacienti strácajú kontakt s okolím. Vo finálnom vegetatívnom štádiu sú v dekortikačnej alebo decerebračnej postúre [5,39,40,42,43].



Obr. 1. Detská cerebrálna forma X-ALD, 4,5-ročný chlapec.

Obr. 1a) T1WI – hypointenzívny signál temporo-okcipitálne obojstranne.

Obr. 1b) T2WI – symetrické splyvavé lézie hyperintenzívneho signálu temporo-okcipitálne periventrikulárne a lobárne s postihnutím thalamov a BG obojstranne.

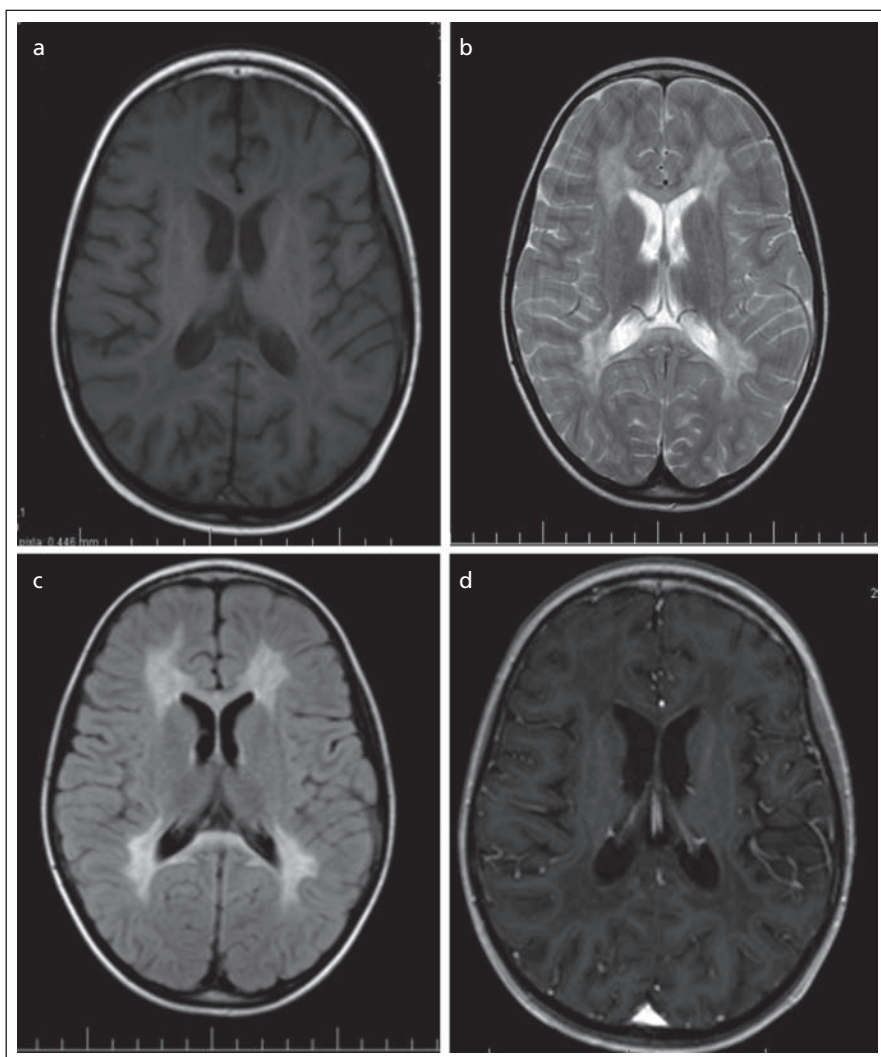
Obr. 1c) FLAIR – hyperintenzívny signál splyvavého charakteru (to isté dieťa).

Obr. 1d) T1WI + kontrast – hypointenzívny signál temporo-okcipitálne obojstranne s kontrastnou líniou.

**Špecifické nálezy:** postihnutie periférneho nervového systému. Pre včasnú formu ochorenia je neuropatia takmer pravidlom, adultné formy môžu mať kondukčné skúšky v norme [5]. Periférna neuropatia vedie k spomaleniu rýchlosti vedenia, predĺženiu latencie, zníženiu amplitúdy [44], senzorické vlákna sú ťažšie postihnuté ako motorické [45]. Neskorá detská forma môže mať uvedené zmeny prítomné už vo včasnom štádiu, ale u niektorých pacientov môžu aj chýbať [46]. Léziu v CNS ukazujú patologické nálezy BAEP [39]. MLD je neurologické ochorenie, ale niektorí pacienti trpia už v mladosti **cholecystolitiazou** a polympi žlčníka, ktoré sú s najväčšou prav-

depodobnosťou spôsobené postihnutím autonómneho nervového systému [47]. Celkové bielkoviny v likvore sú zvýšené u neskoréj infantilnej, veľmi často aj pri juvenilnej forme, zriedka však u pacientov s adultnou formou [5].

U všetkých pacientov s MLD je prítomná **zvýšená exkrécia sulfatidov v moči**. Aktivita arylsulfatázy A je nízka s výnimkou poruchy aktivačného faktoru saporínu B, kedy môže byť normálna. Stanovuje sa v leukocytoch periférnej krvi a z kožných fibroblastov. Genetické vyšetrenie potvrdí mutácie v géne ARSA [5,38,39]. Hladina zníženej aktivity arylsulfatázy A nedokazuje MLD, keďže až 0,2–0,5 % zdravej populácie má pseudo-



Obr. 2. Juvenilná forma MLD, 8-ročné dievča.

Obr. 2a) T1WI – hypointenzívny signál symetricky periventrikulárne, lobárne.

Obr. 2b, c) T2WI a FLAIR – symetrické splyvavé hyperintenzívne lézie periventrikulárne, lobárne, U vlákna sú nepostihnuté, prítomná je lézia corpus callosum.

Obr. 2d) T1WI + kontrast – nekontrastné lézie.

deficit. Pre diagnózu je rozhodujúci dôkaz vysokého obsahu sulfatidu v moči, ktorý odliší deficit od pseudodeficitu a tiež deficit sapozínu B [48].

### MR obraz pri metachromatickej leukodystrofii

U pacientov s **neskorou infantilnou formou** sú prítomné už vo včasnom štádiu ochorenia symetrické splyvavé zmeny vysokého signálu v T2WI a FLAIR a hyposignálu na T1WI obrazoch, vznikajúcich najprv periventrikulárne. Neskôr sa zmena signálu rozširuje do vnútra hemisfér a cerebrálnej BH. U vlákna – fibrae arcuatae nie sú typicky postihnuté, môžu byť za-

siahnuté v neskorších štádiách ochorenia. V abnormálne zmenenej BH sú vidieť pruhy nižšej intenzity, uložené radiálne. Corpus callosum je postihnuté hneď od začiatku, zatiaľ čo subkortikálne oblasti sú zmenené až v pokročilom štádiu. Demyelinizačné zmeny je vidieť aj na zadných rohoch capsula interna, descendných pyramídových dráhach a cerebelárnej BH. Abnormálna BH nie je kontrastná [5,22,38,39,49].

MRS pri MLD ukazuje zvýšené hodnoty Cho a redukciu NAA v sivej a BH je ako neurálnou a axonálnou stratou, mlnsťúpa so vznikajúcou gliózou [5,39]. Pri **juvenilnom type** s neskorším začiat-

kom môžu prevažovať frontálne zmeny a u včasného skôr okcipitálne, ale vždy je postihnutie difúzne a fibrae arcuatae sú zachované. Typicky prítomné radiálne pásy – tigrovitý vzhľad vnútri abnormálnej BH nemusia byť u všetkých pacientov a strácajú sa v pokročilom štádiu. Niektorí pacienti majú postihnutie BH cerebela. Lézie po kontraste neenhancujú. Postihnutie sivej hmoty je nezávažné [37].

### Hlavné znaky MR obrazu (obr. 2)

Splyvavý motýli vzhľad zvýšeného signálu T2WI, uloženie je v periventrikulárnej a hľbokej cerebrálnej BH, na začiatku bez postihnutia neskôr s postihnutím U vláken. Zmeny sú nekontrastné.

### Diferenciálna diagnostika MR nálezu

Krabbeho globoidná leukodystrofia, X-ALD, difúzne zápalové postihnutie typu ADEM, kongenitálna CMV, PVL, PMD.

Najťažšie je rozlíšenie Krabbeho choroby, ktorej obraz je veľmi podobný, niekedy môže mať aj radiálne žihanie. Nápomocné je natívne CT. Pri globoidnej leukodystrofii je zvýšený signál thalamu, corona radiata, capsula interna a cerebela, ktorý sa pri MLD nikdy nevyskytuje. Kontrastné MR nám pomôže odlišiť zápalové postihnutie a cerebrálnu formu X-ALD, kde lézie jasne enhancujú [5,22,28,29,32].

### Liečba

Existuje veľa pokusov zmeniť prirodzený priebeh MLD. Transplantácia kostnej drene sa používa u stále rastúceho počtu pacientov s cieľom korigovať hladinu arylsulfatázy A, ako aj zastaviť progresiu [40]. Výsledok závisí od štádia ochorenia v čase transplantácie. Prospešná je transplantácia v presymptomatickom štádiu u detí s neskorou infantilnou formou alebo po včasnom objavení príznakov pri juvenilnej forme. Pri trvaní ochorenia viac ako 6–12 mesiacov sa u detí s juvenilnou formou vôbec neodporúča. Pri správnom načasovaní transplantácie sa popisuje stabilizácia stavu a zlepšenie MR nálezu [5,39]. Ďalšia možnosť je enzýmová terapia. V roku 2011 boli prvýkrát zverejnené výsledky III fázy klinického skúšania intratékálneho podávania rekombinantnej arylsulfatázy A u 13 detí [50]. Génová liečba za pomoci vektora zabezpečuje dosta-

točnú tvorbu enzýmu, prvé pokusy práve prebiehajú u pacientov s neskorou infantilnou a juvenilnou formou [51,52].

### Klinický a rádiologický obraz Krabbeho globoidnej leukodystrofie

Krabbeho globoidná leukodystrofia (GLD) je autozómovo recesívne lyzozómové ochorenie postihujúce BH centrálného a periférneho nervového systému. V USA a Európe je odhadovaná incidencia 1 : 100 000. Názov globoidná je odvodený z názvu globoidnej bunky, čo sú abnormálne „upratovacie“ bunky. Príčinou ochorenia je deficit galaktocerebrozidázy (GALC), ktorý vedie k nahromadeniu galaktozylceramidu. Galaktozylceramid a sulfatid sú dva hlavné glykosfingolipidy myelínu. Sú syntetizované počas aktívnej myelinizácie a správny pomer týchto lipidov je nutný pre stabilný myelín. Globoidné bunky obsahujú vysokú koncentráciu galaktozylceramidu, v patogenéze je však pravdepodobne najdôležitejší toxický vplyv psychozínu (galaktozilpsychozín), ktorý inhibuje proteín kinázu C, čím narúša činnosť peroxizómov, aktivuje fosfolipázu A2, ktorá indukuje apoptózu mnohých typov buniek vrátane oligodendrocytov a Schwannových buniek. Normálny mozog obsahuje minimálne množstvo psychozínu, pri deficite GALC (GALC hydrolyzuje psychozín) sa koncentrácia v BH mozgu a periférnych nervoch zväčšuje 10- až 20-násobne. Gén GALC, kódujúci galaktocerebrozidázu, je na chromozóme 14q3.1 [53–55].

### Klinické príznaky a laboratórne vyšetrenia

Rozlišujeme niekoľko foriem GLD:

1. kongenitálna,
2. včasná infantilná – medzi prvým a šiestym mesiacom, je považovaná za klasický a najčastejší typ,
3. neskorá infantilná – medzi šiestym mesiacom a tretím rokom,
4. juvenilná medzi štvrtým a 10. rokom,
5. adolescentná – adultná od 10. roku [4].

### Včasná infantilná forma

Je charakterizovaná tromi štádiami: prvé – celková iritabilita, s obdobiami krikú, zvlášť pri krmení a pestovaní, prítomná je extrémna citlivosť na svetlo a hluk, hypertonus končatín, zastavenie

vývoja, epizódy vysokej teploty bez infekcie. V druhom štádiu vzniká opistotonus, myoklónie končatín, kontinuálne zvýšená teplota a regres vo všetkých schopnostiach. V treťom štádiu je decerebrácia bez schopnosti pohybu, hypotónia, kachexia a cerebrálna hyperpyrexia. Priemerný vek vzniku je okolo štvrtého mesiaca života a smrť nastáva v prvom roku.

### Neskorá infantilná a juvenilná forma

Ďalšie formy ako neskorá infantilná a juvenilná majú v popredí problémy s videním, ataxiu, regres, spastickú parézu, parestézie a zmiešanú sensorimotorickú demyelinizačnú periférnu neuropatiu [56]. Pri juvenilnej forme sa u detí vyvíja strata zraku spolu s hemiparézou, ataxiou a psychomotorickým regresom s možným rýchlym nástupom. Niektorí pacienti sú bez výraznejšej zmeny dlhé obdobie, u iných je neustála progresia a postupný vývoj do vegetatívneho stavu. Priebehčasnej infantilnej formy je typický, avšak priebeh neskornej infantilnej formy varíruje a zdá sa, že je ovplyvnená vonkajšími faktormi (infekcia, traumatické poškodenie mozgu). Sú uvádzané zriedkavé formy periférnej neuropatie ako izolovaný príznak neskornej infantilnej formy [4,57,58].

### Adolescentná a adultná forma

Môže sa prejavovať stratou manuálnych zručností, pálením, parestéziami a slabosťou končatín často bez intelektuálneho zhoršenia; alebo postupným psychickým a fyzickým zhoršovaním [54]. Pri včasnej infantilnej forme je výrazne zvýšená hodnota celkových bielkovín v likvore, ešte pred vznikom príznakov, hodnota bielkovín v likvore je nižšia u neskoršej infantilnej formy. Významnú cenu pri vyšetrení majú znížené rýchlosti vedenia. Hoci viac ako 99 % pacientov s Krabbeho chorobou má mutáciu v GALC géne, je niekoľko prípadov podobných globoidnej leukodystrofii spôsobených mutáciou saponínu A, možno i C [53,59]. Oba sú nízkomolekulové aktivačné proteíny, potrebné pre pôsobenie GALC. Diagnostickou metódou je meranie enzýmovej aktivity galaktocerebrozidázy v leukocytoch periférnej krvi alebo v kožných fibroblastoch. Enzymovú diagnostiku môžu komplikovať prípady s pseudodeficitom GALC. Od roku 2006 je možné skríningové enzymové vyšetrenie zo suchej

kvapky krvi tandemovou hmotnostnou spektroskopiou [54,60].

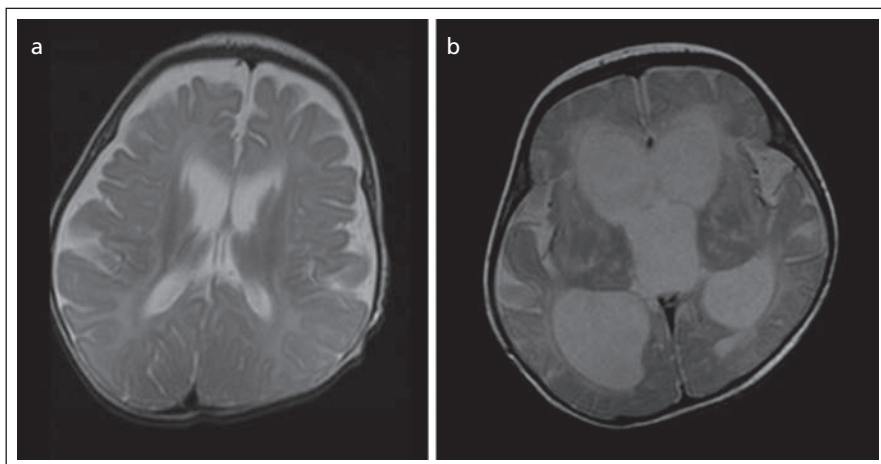
### MR obraz pri Krabbeho globoidnej leukodystrofii

V prípade klasického typu so **včasným začiatkom** sú významné charakteristické znaky na **natívnom CT mozgu** [61]. V prvom štádiu je zvýšenie denzity thalamov, corona radiata, menej často zadného ramienka capsula interna, spôsobené hromadením globoidných buniek a glie. V druhom a treťom štádiu sú symetrické periventrikulárne arey zníženej denzity BH hemisfér a corpus medullare cerebela.

Vo včasnom štádiu je na MR zvýšený signál v T2WI periventrikulárne so zachovanými U vláknami, prítomné sú radiálne usporiadané pásy, ktoré však nie sú podmienkou, postihnuté je aj corpus callosum, pyramídový trakt, zadné ramienko capsula interna, cerebelárna biela hmota, hilus a nucleus dentatus [62]. Vo včasnom štádiu skoršej infantilnej formy pre nedostatočnú myelinizáciu môže byť MR klamlivo normálne, pomocou je CT [5,61]. **V prípade neskornej infantilnej a juvenilnej formy** sú prítomné na CT hyperdenzity thalamov, BG a okcipitálnych lalokov. Na MR sa zobrazia splývavé lézie zvýšenej intenzity s maximom v parieto-okcipitálnej periventrikulárnej BH postupujúce temporálne s postihnutím corpus callosum. U vlákna sú zachované, postihnutá je posteriorná časť internej kapsuly a pyramídový trakt v mozgovom kmeni. V pokročilom štádiu sa rozširujú a prehlbujú zmeny v BH a nastupuje globálna atrofia s rozšírením komôr a subarachnoidálnych priestorov [5]. **V prípade adultných foriem** je dlhý čas MR normálny, neskôr sa môžu objaviť zmeny pyramídovej dráhy posteriornej časti capsula interna a mozgového kmeňa symetricky alebo asymetricky. Variabilne sa môžu objaviť jemné zmeny ukazujúce enhancement v hraničných zónach postihnutého a zdravého tkaniva hlbokjej BH, prevažne však enhancement nie je prítomný [62].

### Hlavné znaky MR obrazu (obr. 3)

Hyperdenzita thalamov, BG, corona radiata, pyramídovej dráhy na CT. Splývavé lézie zvýšenej intenzity signálu na T2WI a FLAIR parietookcipitálnej periventrikulu-



Obr. 3. Infantilná Krabbeho leukodystrofia, 3-mesačné dieťa.

Obr. 3a) 2WI – nevýrazné periventrikulárne a lobárne hyperintenzívne zmeny signálu.

Obr. 3b) T2WI – (vo veku šiestich mesiacov) s výraznejšími hypersignálnymi zmenami a ventrikulomegáliou.

lárnej BH s postihnutím corpus callosum, zmeny sú nekontrastné [5,28,30].

### Diferenciálna diagnostika

#### MR nálezu

MLD, včasný začiatok GM1, GM2 (podobá pre hyperdenzita thalamov a bazálnych ganglií na CT), X-cerebrálna adrenoleukodystrofia (okcipitálne zmeny pri neskoršom začiatku globoidnej leukodystrofie), neuronálna ceroid lipofuscinóza a staus marmoratus (hypoxické postihnutie novorodencov v oblasti BG a thalamov) [5,15,46,63,64].

#### Liečba

Ako úspešná liečba sa ukazuje transplantácia krvotvorných buniek asymptomatických pacientov pri infantilnej forme a pri včasných príznakoch foriem s neskorým začiatkom. Transplantácia u pacientov s rozvinutou klinickou symptomatológiou, ako u iných leukodystrofií je spojená s vysokou mortalitou a morbiditou. Iná liečba GLD nie je dostupná, takže je potrebná včasná diagnóza. Neskoršie štádiá je možné liečiť len symptomaticky [54].

### Klinický a rádiologický obraz Canavanovej choroby

Canavanovej choroba je autozómovo recesívne ochorenie zapríčinené deficitom aspartoacylázy, ktorý spôsobuje spongiformnú degeneráciu BH mozgu. Deficit enzýmu vedie k inhibícii hydrolýzy kyseliny N-acetylaspartovej a hromadeniu metabolitu N-acetylaspartátu vo vysokom

množstve v moči, plazme, likvore, mozgu a je zároveň hlavným diagnostickým znakom ochorenia. Gén pre aspartoacylázu ASPA je lokalizovaný na krátkom ramene chromozómu 17p13–ter. Epidemiologicky ide o zriedkavé panetnické ochorenie s najväčším výskytom 1 : 5 600 u aškenázkych Židov [65–67].

### Klinický obraz a laboratórne vyšetrenia

Rozlišujú sa tri formy ochorenia: **kongenitálna, infantilná a juvenilná**. Najčastejšia je infantilná forma. Pre ochorenie je typická makrocefalia s obrazom výraznej axiálnej hypotónie. Deti sa vyvíjajú do šiesteho mesiaca normálne, následne vzniká výrazná hypotónia, chudobná spontánna motorická aktivita, problémy s kŕmením, poruchy videnia, prítomný je zjavný regres schopností, neskôr sa objavuje spasticita končatín, ale axiálne hypotónia pretrváva. Choreoatetóza, tonické, myoklonické záchvaty, autonómne krízy s vracaním a hyperpyrexia s poruchou termoregulačného centra sú ďalšie sprievodné prejavy choroby. Dĺžka života je približne štyri až 10 rokov. Kongenitálna forma sa prejavuje výraznou hypotóniou, neschopnosťou sať, prehĺtať a dráždivosťou. Deti umierajú v prvých dňoch a týždňoch. Juvenilná forma sa prejavuje vo veku, kedy je už vyvinutá chôdza a vývoj sa vždy oneskoruje [5,65,68]. Ojedinele sa objavili aj prípady Canavanovej choroby s miernejším priebehom [69]. Diagnóza je založená na náleze zvýšených hodnôt

N-acetylaspartátu v moči a plazme. Celkové bielkoviny v likvore môžu byť elevované. V EEG je zvyčajne nález difúzne pomalej aktivity. Zrakové evokované potenciály majú patologický nález alebo sú nevýbavné [5,68,70].

N-acetylaspartát je tiež zvýšený v plazme a likvore, ale na stanovenie diagnózy je postačujúci nález v moči. Exkrécia N-acetylaspartátu býva zvýšená rádovo na  $1\,440,5 \pm 873,1$  mmol/mol kreatinínu v porovnaní s kontrolami, kde sú hodnoty  $23,5 \pm 16,1$  mmol/mol kreatinínu. Určenie aktivity enzýmu nie je pre diagnózu rozhodujúce [67,68].

### MR obraz pri Canavanovej leukodystrofii

U detí s Canavanovej chorobou sú prítomné difúzne zmeny zvýšeného signálu v T2WI lokalizované subkortikálne cerebrálne a cerebelárne. Na T1WI sú zmeny hyposignálne. Postihnutie je symetrické, difúzne. Centrálné časti, ako periventrikulárna BH a corpus callosum zostávajú dlho zachované. V priebehu času vzniká atrofia, o čom svedčí rozširujúci sa subarachnoidálny priestor a komorový systém. Prítomný je typický obraz s bilaterálnym postihnutím thalamov a globus pallidus, mozgového kmeňa a cerebela [5,66,71].

Na DWI sa na začiatku ochorenia ukazuje reštrikcia difúzie (zvýšený signál so znížením hodnôt ADC) a v neskoršom štádiu zvýšenie difúzie (znížený signál na DWI a zvýšenie hodnôt ADC) [5,28]. Na MRS je prítomný vysoký pík NAA, hodnoty cholínu sú znížené, čo poukazuje na hypomyelinizáciu. U mnohých ostatných ochorení je NAA normálne alebo znížené, ide teda o špecifický marker ochorenia [5,71]. Vo včasnom veku môže byť ale nález nevýrazný a často interpretovaný ako normálny [72].

### Hlavné znaky MR obrazu (obr. 4)

Megalencefalia s difúznym zvýšením signálu v T2WI a so včasným postihnutím U vlákien, hyperintenzívne lézie globus pallidus a thalamu pri zachovanom nucleus caudatus a putamen [5,28].

### Diferenciálna diagnostika MR nálezu

MSUD, Alexandrova choroba, leukoencefalopatia so subkortikálnymi cystami, kon-

genitálna muskulárna dystrofia, PKAN, MLD [4,5,13,15,28,32,63,64].

### Liečba

Pre ochorenie nie je známa špecifická liečba. Pri typickom ochorení je prognóza nepriaznivá. Väčšina detí umiera v prvej dekáde [5]. Sú popisované pokusy o génovú terapiu použitím adeno-asociovaného vírusu 2 (AAV-2) ako vektora pre aspartoacylázu. Liečba bola aplikovaná podľa dostupných dát u 10 detí, z ktorých sedem nevytvorilo protilátky proti AAV-2. Enzymová liečba rekombinantnou aspartoacylázou je v štádiu skúšania na zvieracích modeloch [73,74].

### Klinický a rádiologický obraz Pelizaeus-Merzbacherovej choroby

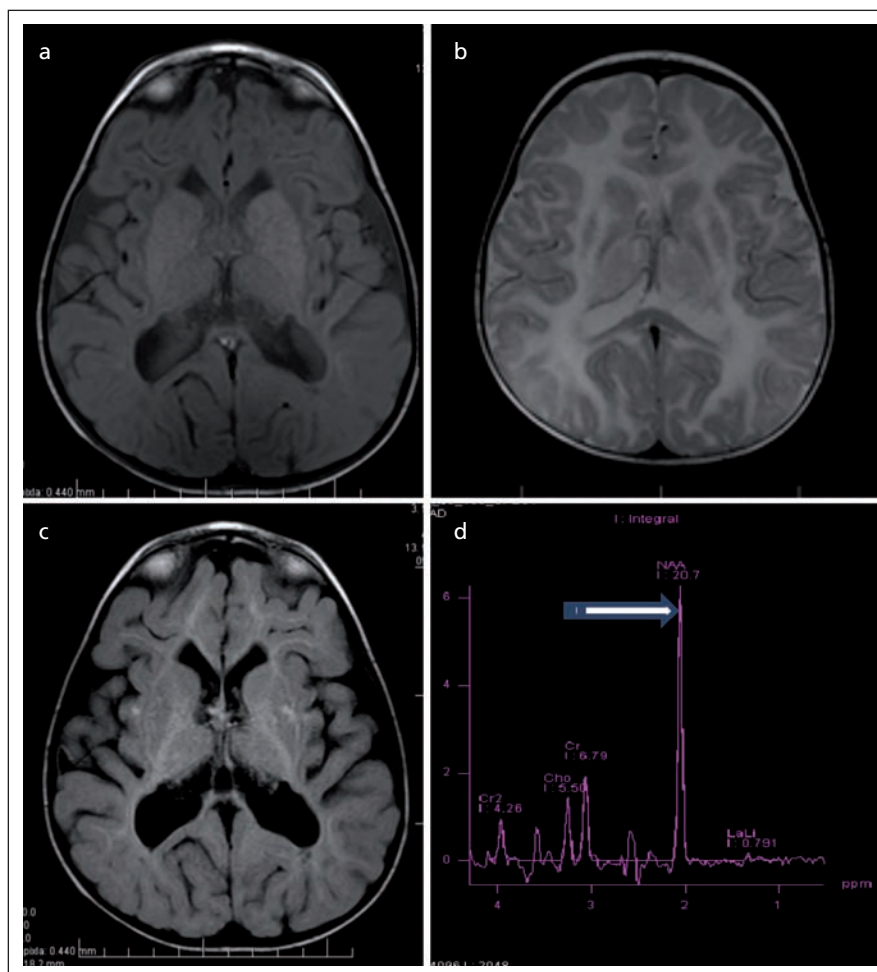
Pelizaeus-Merzbacherova choroba (PMD) je zriedkavé X-viazané neurologické ochorenie postihujúce myelinizáciu CNS, spôsobené zmenami *PLP1* génu na chromozóme Xq22, ktorý kóduje proteolipidový proteín. Incidencia ochorenia nie je presne známa; odhaduje sa na 1 : 400 000. Pacient s PMD má mozog príliš „ľahký“ k veku a má známky difúznej atrofie postihujúcej obe hemisféry, obzvlášť kmeň a cerebellum. Mikroskopické skúšky dokazujú stratu myelínu vo všetkých častiach CNS. Patologický obraz je rovnaký u všetkých typov PMD, varíruje len intenzita postihnutia v závislosti od závažnosti neurologického obrazu. Najťažšie zmeny, až absencia myelínu sú u vrodenej formy PMD [5,75,76].

### Klinický obraz a laboratórne vyšetrenia

Zvyčajne sa delí na tri typy: klasický typ I, vrodenný typ II a mierny typ III.

#### Klasický typ I

Začína sa v prvom roku života. Postihuje takmer výlučne chlapcov. Začína sa nystagmoidnými očnými pohybmi, ktoré sú opisované ako „tancujúce“ alebo „túlavé“ pohyby. U niektorých detí vzniká stridor (z obrny laryngeálnych abduktorov alebo v dôsledku malácie). Prítomné je vývojové oneskorenie, spomalenie rastu hlavy a záchvaty. V neskoršom veku sa pridružuje kvadruparéza, ataxia, extrapyramídové príznaky, dystónia a choreoatetóza. Časté je postihnutie vízu



Obr. 4. Canavanovej leukodystrofia, 7,5-mesačné dieťa.

Obr. 4a, b) T1WI (a) a T2WI (b) – symetrické splyvavé difúzne zmeny zvýšeného signálu s postihnutím U vláken.

Obr. 4c) FLAIR – nižšia intenzita signálu periférnej BH (vo veku 4 r.).

Obr. 4d) MRS – šípka označuje vysoký pík NAA.

spolu s optickou atrofiou. Nystagmoidné pohyby postupne miznú. Sociálny kontakt je pomerne dobre zachovaný a jeho úroveň prevyšuje pohybové schopnosti. Isté zlepšovanie stavu je možno očakávať do 10. až 12. roku, potom nastáva trvalé zhoršovanie motorické aj mentálne. Smrť nastáva v mladom alebo strednom veku v dôsledku interkurentného ochorenia [5,76,77].

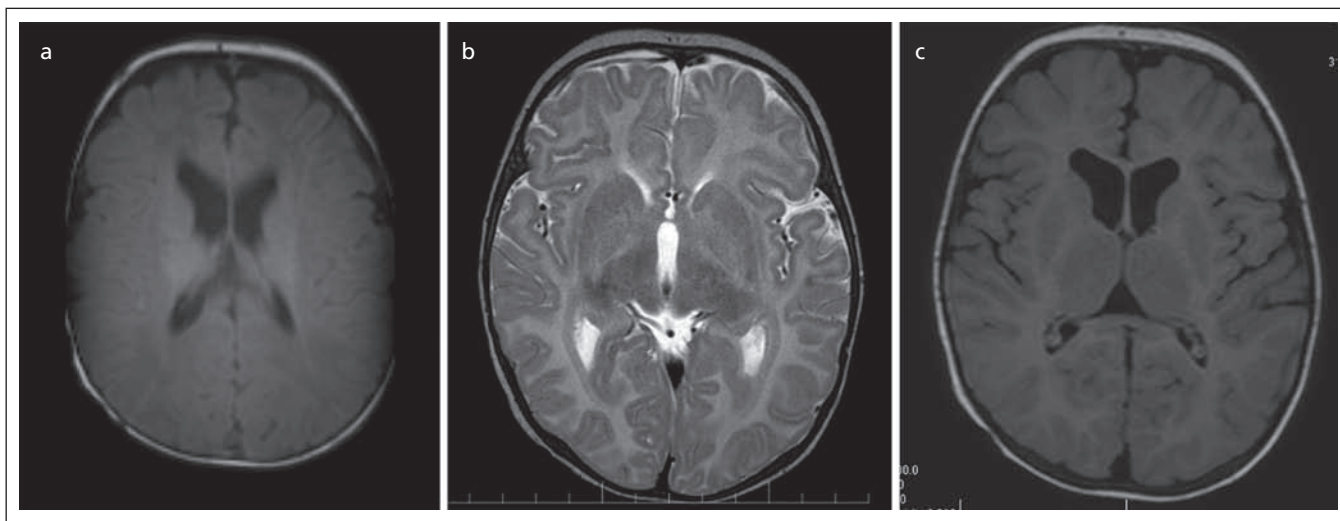
#### Vrodenný typ II

Nazývaný aj Seitelbergerov typ, je ešte zriedkavejší a ide o ťažkú formu PMD. Manifestuje sa v novorodeneckom a včasnom dojčenskom veku. Už v novorodeneckom veku je hypotónia, problémy s kŕmením, neprítomnosť primitívnych reflexov a stridor. Vznikajú nystagmoidné očné pohyby

a extrapyramídové hyperkinézy, pridáva sa epilepsia, spasticita, ataxia a optická atrofia, prehlbuje sa mikrocefália. Dieťa nerobí žiadne vývojové pokroky a smrť nastáva v prvých rokoch [5].

#### Mierny typ III

Definuje sa príznakmi medzi neonatálnym a klasickým typom, je menej progresívny. Pacienti môžu s pomocou chodiť a môžu mať známky demyelinizačnej polyneuropatie [5]. Niekedy majú ťažkosti aj matky chlapcov a sestry pacientov s klasickou PMD. Prítomná je mierna spasticita, dysfunkčný mechúr, zmeny osobnosti a polyneuropatia. Mutácie *PLP1* génu vedú k širokému spektru chorôb od vrodenej PMD cez klasickú PMD až k čistej X-viazanej spastickej para-



Obr. 5. Pelizaeus-Merzbacherova choroba, 8-mesačný chlapec.

Obr. 5a) T1WI – znížená intenzita signálu postihnutých oblastí charakteru hypomyelinizácie.

Obr. 5b, c) T2WI (b) a FLAIR (c) s difúznou zmenou zvýšeného signálu charakteru hypomyelinizácie.

plégii typ 2 (SPG2). X-SPG2 a PMD sú alelicky podmienené [5,76,78].

Rutinné a metabolické vyšetrenia nie sú pre diagnózu prínosom. Kondukčné štúdie sú pri PMD zväčša normálne, ale u niektorých pacientov (napr. s null mutáciou) je mierna multifokálna demyelinizačná periférna neuropatia [79].

Pomocou je BAEP, kde býva prítomná len I. a II. vlna, pričom ostatné chýbajú (známka poruchy mozgového kmeňa). ERG sú normálne, VEP a SSEP sú neprítomné alebo abnormálne s predĺženými latenciami, abnormálnou vlnou a nízkou amplitúdou. Definitívna diagnóza je však založená na DNA analýze mutácie génu *PLP1* [5,80].

#### MR obraz pri

#### Pelizaeus-Merzbacherovej chorobe

MR vysoko podporuje diagnózu a často jasne ukazuje zastavenie myelinizácie. Medzi množstvom myelínu a klinickým stavom pacientov je súvislosť. V prípade vrodenej PMD nie je vidno žiaden myelín. Myelinizované štruktúry majú v T2WI nízku intenzitu a vysoký signál v T1WI, preto je na MR v T2WI vysoký signál všetkých nemyelinizovaných štruktúr, v T1WI je to naopak signál nízkej intenzity. Pri klasickej forme je vysoký signál prítomný v mozgovom kmeni, cerebelárnej BH, v zadnom ramene capsula interna, thalame a globus palidus, malá časť myelínu je priamo periventrikulárne ako časť corona radiata, v subkortikálnej

BH pre- a postcentrálneho gýru, v periventrikulárnej časti radiatio optica. Nález zodpovedá obdobiu prvých mesiacov života dieťaťa, ale nezodpovedá aktuálnemu veku pacienta. Cerebrálna BH je redukovaná v objeme, s miernym rozšírením komorového systému a tenkým corpus callosum, kortexom a rozšíreným subarachnoideálnym priestorom. U dojčiat v prvých mesiacoch života nie je možné rozpoznanie ochorenia inak ako opakovaním MR. Chlapci vo veku, kde sa predpokladá ukončená myelinizácia väčšiny vlákien, s opísaným obrazom zastavenej myelinizácie, sú vysoko suspektní z Pelizaeus-Merzbacherovej choroby [4,5,81–83]. MRS cerebrálnej BH je normálna. Niekedy sa nájde vyšší pík NAA. U niektorých žien nosičiek sú zmeny na MR podobné ako u postihnutých chlapcov [5,28].

#### Hlavné znaky MR obrazu (obr. 5)

Chlapci s obrazom zastavenej myelinizácie s chýbajúcim myelínom na T1WI a T2WI. Cerebrálna hmota je redukovaná v objeme, rozšírený komorový systém, tenké corpus callosum, tenký kortex, rozšírený subarachnoideálny priestor [4,5,28].

#### Diferenciálna diagnostika MR nálezu

Pelizaeus-Merzbacher „Like Disease“ (PMDL) [77], ťažká asfyxia, kongenitálna infekcia, pri opakovanom MR je vidieť postup myelinizácie. DNA „repair disorders“ a sialidóza, GM1, GM2 je ďalšia

skupina ochorení s hypomyelinizáciou. Cocayneov syndróm má okrem hypomyelinizácie depozity kalcia v bazálnych gangliách [5,13,20,32,83].

#### Liečba

Okrem podpornej liečby nie je v dnešnej dobe známa efektívna pomoc pre PMD a SPG2. Sľubnou stratégiou sa ukazuje transplantácia buniek tvoriacich myelín [5].

#### Klinický a rádiologický obraz Alexandrovej choroby

Alexandrova choroba je zriedkavé ochorenie CNS s odhadovaným výskytom 1 : 100 000. Ochorenie je spôsobené mutáciou v géne *GFAP* lokalizovanom na chromozóme 17q21, ktorý kóduje kyslí glyový vláknový proteín (GFAP). Prípady sa zachytili zväčša sporadicky ako mutácie *de novo*, väčšinou na alelách paternálneho pôvodu (infantilné a juvenilné formy), ale sú publikované i zriedkavé prípady rodín s dominantnou formou dedičnosti. V dôsledku zmien GFAP dochádza k poruche astrocytu. V dokázaných prípadoch sa v rodinách zachytila dominantná forma dedičnosti. Hoci funkcia GFAP nie je úplne objasnená, je gliový proteín pravdepodobne zapojený do riadenia tvaru, pohybu a funkcie astroglie. Hrá tiež dôležitú úlohu vo fungovaní ďalších buniek, vrátane oligodendrocytu a podieľa sa na dlhodobej údržbe myelínu [5,84–86].

### Klinický obraz a laboratórne vyšetrenia

Alexandrova choroba sa zvyčajne delí na tri formy. Vekové rozloženie u rôznych autorov varíruje.

#### Infantilná forma

Podľa autorov van der Knaap a Valk začína medzi šiestym mesiacom a štvrtým rokom, podľa Russo et al medzi nultým a druhým rokom.

#### Juvenilná forma

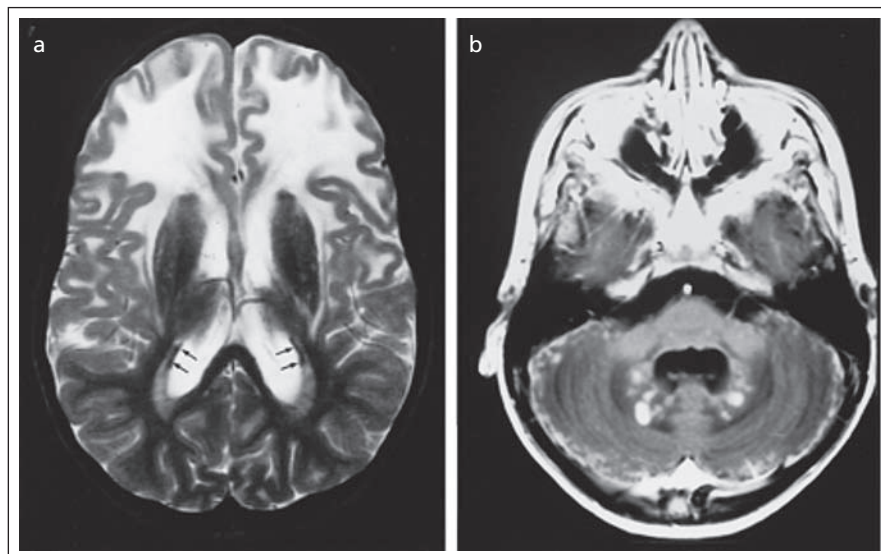
Začína medzi štvrtým a 14., podľa Russo et al od druhého do 12. roku.

#### Adultná forma

Začína od 14. roku vyššie, podľa Russo et al od 12. roku [5,87].

Neonatálna forma je zriedkavá a môže mať klinickú podobu refraktérnych záchvatov a leukodystrofických zmien na MR [88]. Novšia klasifikácia podľa Messinga et al [84] uvažuje iba o dvoch typoch: včasnom (od 0 do 12 rokov) a neskorom (od 12 a viac rokov). **Infantilný typ** je podľa literatúry častejší, adultný je však často nediagnostikovaný [84]. Prejavuje sa zaostávaním psychomotorického vývoja, záchvatmi a rastúcou makrocefáliou, je prítomný kvadrupastický syndróm s bulbárnymi a pseudobulbárnymi príznakmi, vracaním, extrapyramídovými príznakmi, abnormálne pohyby očí a nystagmus. Dôsledkom sú apnoické ataky a chronická hypoventilácia. U niektorých je obraz zvýšeného intrakraniálneho tlaku. **Juvenilná forma** má bohatú a variabilnú symptomatológiu. Ochorenie môže mať fluktuujúci priebeh, čím je začiatok skorší, tým je priebeh progresívnejší. V úvode sú záchvaty a zhoršenie vývoja, nastupujú bulbárne a pseudobulbárne príznaky, zhoršenie reči, dysartria, problémy s hltaním, chrapt, apnoické ataky, záchvaty ranného vracania. Prídava sa spasticita, cerebelárna ataxia, zmeny správania a kognitívna deteriorácia. Trvanie je do niekoľko mesiacov až rokov [5,82,84,89,90].

Klinický obraz **adultnej formy** sa zvyčajne začína po 14. roku života alebo neskôr. Klasické príznaky sú prítomné len zriedkavo. Namiesto toho sú skoro vždy prítomné bulbárny/pseudobulbárny syndróm, cerebelárna ataxia, spasticita a demencia. Prídavné príznaky sú palatálny



Obr. 6. Juvenilná forma Alexandrovej choroby.

Obr. 6a) Na T2WI s hyperintenzívnymi zmenami BH frontálne obojstranne, BG sú tmavé a atrofické, viditeľný je tenký periventrikulárny lem nižšej intenzity (šípky).

Obr. 6b) Po podaní kontrastu je vidieť enhancement na povrchu cerebela a v nucleus dentatus [100].

myoklonus, nystagmus a iné abnormálne očné pohyby, spánkové apnoe, autonómna dysfunkcia (hypo- a hypertermia), oneskorenie alebo urýchlenie sexuálnej zrelosti. Palatálny myoklonus je u pacientov s adultnou formou veľmi častým príznakom a pri jeho výskyte sa odporúča vyšetrovať Alexandrovu chorobu [85,91–93].

Pri stanovení diagnózy nie sú nápomocné bežné laboratórne vyšetrenia. Nález celkových bielkovín v likvore je normálny, prítomné sú šokové proteíny („alfa B crystalline“ a HSP 27), ktoré sa môžu vyskytovať aj v iných podmienkach. Na EEG sú zachytené vysokovoltové vlny nad frontálnymi regiónmi [5].

Prítomnosť Rosenthalových vlákien z biopsie mozgu je hlavným znakom Alexandrovej choroby. Vlákna sú eozinofilné, ľahko postrehnuteľné svetelným aj elektrónovým mikroskopom. Názov „vlákna“ nevystihuje dostatočne ich vzhľad a štruktúru, nie sú vláknami svojim vzhľadom, ale môžu byť amorfné, ovoidné s priemerom od 10 do 40  $\mu\text{m}$  a dĺžkou až do 100  $\mu\text{m}$ . Tvoria predovšetkým zhluky v okolí jadra astrocytu a potom pri vzrastajúcom počte migrujú. Tieto astrocytové inklúzie sa nachádzajú v subpiálnej, perivaskulárnej a periventrikulárnej oblasti CNS, v oblastiach, kde za normálnych okolností je vysoký obsah GFAP. Pri včasnom začiatku je zhlukovanie sústredené do rostrálnych

častí CNS a v prípadoch s neskorším začiatkom môžu byť v cerebele, mozgovom kmeni a mieche. *GFAP* je jediný gén, mutáciou ktorého sa dáva do súvisu s Alexandrovou chorobou [84,90,93–96].

### MR obraz pri Alexandrovej chorobe

Podľa autorov van der Knaap a Valk je u detí päť MR kritérií Alexandrovej choroby [5]:

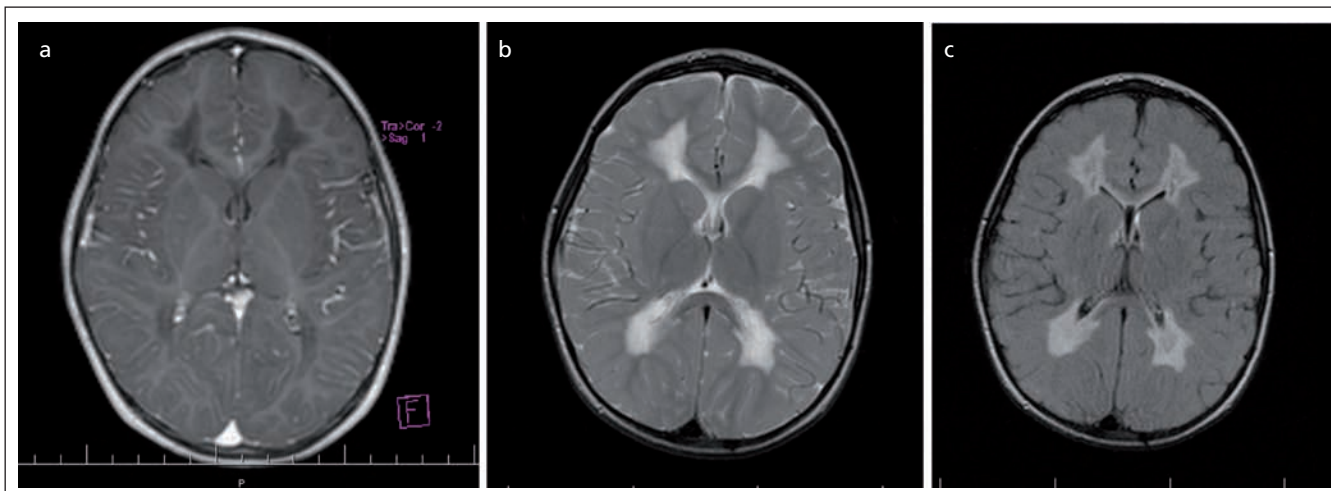
1. rozsiahle symetrické lézie s predilekciou frontálne;
2. prítomnosť periventrikulárneho lemu zníženého signálu na T2WI a zvýšeného na T1WI prevažne okolo frontálnych rohov;
3. abnormality BG a thalamu (variabilný signál na T2WI môže byť zvýšený alebo znížený);
4. postihnutie kmeňa, zvlášť stredného mozgu a miechy v T2WI hyperintenzívne a enhancujúce;
5. kontrastný enhancement jednej alebo viacerých nasledujúcich štruktúr: periventrikulárne, BH frontálnych lalokov, optická chiazma, fornix, BG, thalamus, nucleus dentatus, cerebelárny kortex, kmeň.

Adultná forma má postihnutia mozgového kmeňa, cerebela a miechy v rôznej kombinácii. Nálezy pripomínajú mnoho-

Tab. 6. Súhrnný prehľad MR zmien „klasických“ leukodystrofií (upravené podľa [28] a [5]).

| Ochorenie           | T1WI   | T2WI   | DWI  | MRS  | Iné  |
|---------------------|--|--|--|--|--|
| X-ALD (cerebrálna)  | ↓ signál postihnutej BH  | symetrické splývavé difúzne zmeny<br>↑ signálu zvyčajne okcipitálne                                | ↑ signál DWI (=znížená difúzia v mieste aktívnej demyelinizácie) | ↓ NAA ukazovateľ progresie<br>↑ Cho, myoinozitol, laktát | girlandové okraje po kontraste – aktívna procesa |
| MLD                 | ↓ signál periventrikulárne a v hlbokoj BH, neskôr atrofia          | symetrické zmeny<br>↑ signáluradiálne pruhy nízkej intenzity, patologický signál CC                | ↑ signál DWI<br>↓ hodnotyADC                                     | ↑ Cho, ↑ aj ↓ mlns                                       | U vlákna zachované, USG cholecystolitiáza        |
| Krabbeho choroba    | ↓ intenzita signálu periventrikulárnej BH<br>↑ signál thalamov, BG | ↑ symetrický signál periventrikulárnej BH a bielej hmoty cerebella                                 | ↑ signál DWI<br>↓ hodnoty ADC                                    | ↓ NAA ↑ Cho, mlns,<br>↑ laktát,                          | CT hyperdenzity thalamu, BG, corona radiata      |
| Canavanovej choroba | ↓ intenzity signálu v postihnutých oblastiach                      | ↑ signálu v subkortikálnych oblastiach, cerebelle, postihnutie globus pallidus, thalamov, U vlákna | ↑ signál DWI<br>↓ hodnoty ADC                                    | ↑↑↑ NAA<br>↓ Ch, mlns                                    | –  |
| PMD                 | ↓ signál nemyelinizovaných štruktúr                                | ↑ signál nemyelinizovaných štruktúr  | ↓ signál DWI<br>↑ hodnoty ADC                                    | ↑ NAA alebo normálny ↓ Cho,                              | zastavenie myelinizácie                          |
| Alexandrova choroba | ↓ signál lézií frontálne v BH, hyperintenzívny lem, BG             | ↑ signál vo frontálnej oblasti ↓ signál periventrikulárne  | normálny až ↓ signál DWI vo frontálnych oblastiach               | ↓ NAA, ↑ mlns,<br>↑ Cho                                  | atrofia kmeňa, cerebella, miechy                 |

↓ – znížený, ↑ – zvýšený.



Obr. 7. Leukoencefalopatia – „Vanishing White Matter Disease (VWM)“, 4-ročný chlapec.

Obr. 7a) Splývavé, symetrické nektrastné zmeny hlbokých štruktúr BH charakteru leukodystrofie na T1WI hypointenzívne nektrastné.

Obr. 7b) Na T2WI hyperintenzívne.

Obr. 7c) Vo FLAIR sekvenciách sú prítomné drobné hypodenzity.

početný glióm, sú často asymptomatické a kontrastné. Niektorí pacienti mali len atrofii dolného kmeňa a hornej časti miechy. Typický MR obraz zahŕňa prednostné postihnutie frontálnych oblastí s dience-

falickými štruktúrami a kmeňom spolu s kontrastným enhancementom [97,98]. Podľa MR môžeme s vysokou pravdepodobnosťou usudzovať na Alexandrovu chorobu (obr. 6).

**Diferenciálna diagnóza MR nálezu**

X-ALD, Canavanovej choroba, MLD, megalencefalická leukoencefalopatia so subkortikálnymi cystami, gluta-

rová acidúria typ I, mukopolysacharidóza [5,13,15,22,28,32,99].

### Liečba

Dostupná terapia dnes neexistuje. Súčasná liečba je zameraná na symptómy. Možnosti kauzálnej liečby závisia od detailnejšieho objasnenia spojenia medzi mutáciou GFAP a klinickými prejavmi poruchy [5,85].

### Záver

Leukoencefalopatie predstavujú širokú skupinu hereditárnych a získaných ochorení s rozličným priebehom. Spája ich obraz rozsiahlych difúzných zmien BH na MR, ktorý zodpovedá sekčným nálezom, preto má MR významné miesto pri diagnostike a rozpoznávaní zmien. Ťažký klinický priebeh v závislosti na veku a primárne postihnutie myelínu a s myelínom súvisiacich buniek definuje pojem leukodystrofie, kde sú na MR v T2WI hypersignálne zmeny splyvavého charakteru, môžu byť kontrastné alebo nekontrastné a na T1WI je signál variabilný (hyposignálny pri demyelinizačných a izo- alebo hypersignálny pri hypomyelinizačných leukodystrofiách, súhrnný prehľad v tab. 2).

V súčasnom období sú pre niektoré leukodystrofie isté terapeutické možnosti, podmienkou je však včasná diagnóza. Pokročilé štádium a výrazný rozsah zmien BH nie je vhodný na transplantáciu ani genetickú liečbu, preto je nevyhnutné leukodystrofie včas rozpoznať. MR mozgu zohráva nezastupiteľnú úlohu v tomto procese. V niektorých prípadoch leukopatií je MR diagnostickou metódou napr.: X-adrenoleukodystrofia, Canavanovej choroba, Alexandrova choroba, MSUD, periventrikulárna leukomatóza. V iných prípadoch diagnózu vysoko podporuje ako pri metachromatickej leukodystrofii a zasa inde môže správne nasmerovať laboratorne vyšetrenia a urýchliť diagnostický proces: hypomyelinizačné leukodystrofie (PMD, PMD like).

V práci sme načrtli schému delenia leukopatií, podali prehľad „nových“ leukodystrofií a možností ich laboratorného vyšetrenia. Podrobnejšie sme rozpracovali klinický a MR obraz „klasických“ leukodystrofií (tab. 6) s cieľom urýchliť diagnostický proces a pokúsiť sa o vhodnú terapiu.

### Literatúra

1. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. Klinická neurologie I. část obecná. 2nd ed. Praha: Triton 2008.

2. Ganong FG. Review of Medical Physiology. 16th ed. New York: Norwalk Appleton & Lange 1993.

3. Klika E, Vacek Z, Dvořák M, Kapeller K. Histológia. 1st ed. Martin: Osveta 1988.

4. Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S. Leukodystrophies. London: Mac Keith Press 2011.

5. van der Knaap MS, Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer 2005.

6. Havrdová E a kolektiv. Neuroimunologie. Praha: Maxdorf 2001.

7. Kolníková M, Sýkora P. Leukoencefalopatie – zriedkavé, ale závažné ochorenia bielej hmoty mozgu v detskom veku. *Pediatr Prax* 2011; 12(1): 27–28.

8. Perlman SJ, Mar S. Leukodystrophies. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 154–171. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_13.

9. Powers JM. The Leukodystrophies: overview and classification. In: Lazzarini RA (ed). *Myelin Disorders and Classification*. London: Elsevier/Academic Press 2004: 663–690.

10. Kohlschütter A, Bley A, Brockmann K, Gärtner J, Krägeloh-Mann I, Rolfs A et al. Leukodystrophies and other genetic metabolic leukoencephalopathies in children and adults. *Brain Dev* 2010; 32(2): 82–89. doi: 10.1016/j.braindev.2009.03.014.

11. Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(10): 1485–1496. doi: 10.1586/ern.11.135.

12. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E a kolektiv. Klinická neurologie II. část speciální. 1st ed. Praha: Triton 2010.

13. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, Schmidt J, Van der Knaap MS. Leukodystrophy Overview. Seattle: University of Washington 2014.

14. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(9): 1465–1474. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.03.012.

15. Kolníková M, Sýkora P, Petrovič R, Fischerová M, Chandoga J. X-viazaná adrenoleukodystrofia. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/102(2): 197–202.

16. Powers JM, DeCiero DP, Cox C, Richfield EK, Ito M, Moser AB et al. The dorsal root ganglia in adrenomyeloneuropathy: neuronal atrophy and abnormal mitochondria. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(5): 493–501.

17. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59(2): 89–102.

18. Powers JM, Pei ZT, Heinzer AK, Deering R, Moser AB, Moser HW et al. Adreno-leukodystrophy: oxidative stress of mice and men. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(12): 1067–1079.

19. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(9): 1465–1474. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.03.012.

20. Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3): 263–269.

21. Kumar AJ, Köhler W, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D et al. MR findings in adult onset adrenoleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(6): 1227–1237.

22. Barcovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000.

23. Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes: underrecognized and undertreated. *Mol Genet*

*Metab* 2012; 105(2): 180–185. doi: 10.1016/j.yimgme.2011.11.001.

24. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005; 294(24): 3131–3134.

25. Kemp S, Wanders R. Biochemical aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 2010; 20(4): 831–837. doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00391.x.

26. Chandoga J, Petrovič R, Futas J, Ďurovčíková D, Štofko J, Jančo S et al. X-viazaná adrenoleukodystrofia – najčastejšia dedičná metabolická porucha peroxizómov. *Neurol Prax* 2006; 2: 84–89.

27. Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(5): 839–844.

28. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ et al. *Diagnostic Imaging: Brain*. 2nd ed. Salt Lake City: Amirsys Publishing 2010.

29. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003; 61(3): 369–374.

30. Seidl Z, Vaněčková M, Vítek T, Kron M, Dvořáková L, Zeman J. X-adrenoleukodystrofiie-hodnocení lézí mozku modalitou magnetické rezonance pomocí „Loes score“. *Ces Radiol* 2007; 61(3): 275–278.

31. Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3): 263–269.

32. Yang E, Prabhu SP. Imaging manifestations of the leukodystrophies, inherited disorders of white matter. *Radiol Clin North Am* 2014; 52(2): 279–319. doi: 10.1016/j.rcl.2013.11.008.

33. Kang EG, Jeon SJ, Choi SS, Song CJ, Yu IK. Diffusion MR imaging of hypoglycemic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(3): 559–564. doi: 10.3174/ajnr.A1856.

34. Baumann M, Korenke GC, Weddige-Diedrichs A, Wilichowski E, Hunneman DH, Wilken B et al. Haematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Pediatr* 2003; 162(1): 6–14.

35. Moser HW, Raymond GV, Köhler W, Sokolowski P, Hanefeld F, Korenke GC et al. Evaluation of the preventive effect of glycerol trioleate-triurcutate („Lorenzo’s oil“) therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol* 2003; 544: 369–387.

36. Cartier N, Hachein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I et al.: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009; 326(5954): 818–823. doi: 10.1126/science.1171242.

37. Groeschel S, Dali CI, Clas P, Bohringer J, Duno M, Krarup C et al. Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2012; 79(16): 1662–1670. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e9ad2.

38. Groeschel S, Kehrer C, Engel C, Dali CI, Bley A, Steinfeld R et al. Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(5): 1095–1102. doi: 10.1007/s10545-011-9361-1.

39. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S (eds). *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press 2011: 130–155.

40. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic Leukodystrophy – An Update. *Neuropediatrics* 2010; 41(1): 1–6. doi: 10.1055/s-0030-1253412.

41. Gieselmann V. Metachromatic leukodystrophy: genetics, pathogenesis and therapeutic options. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97(457): 15–21. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00648.x.
42. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. German leukonet; The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 850–855. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04028.x.
43. von Figura K, Gieselmann V, Jaeken J. Metachromatic leukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill 2001: 3695–3724.
44. Cameron CL, Kang PB, Burns TM, Darras BT, Jones HR jr. Multifocal slowing of nerve conduction in metachromatic leukodystrophy. *Muscle Nerve* 2004; 29(4): 531–536.
45. Bindu PS, Mahadevan A, Taly AB, Christopher R, Gayathri N, Shankar SK. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy. A study of 40 cases from south India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12): 1698–1701.
46. Brown FR 3rd, Shimizu H, McDonald JM, Moser AB, Marquis P, Chen WW et al. Auditory evoked brainstem response and high-performance liquid chromatography sulfatide assay as early indices of metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 1981; 31(8): 980–985.
47. Ries M, Deeg KH. Polyposis of the gallbladder associated with metachromatic leukodystrophy. *Eur J Pediatr* 1993; 152(5): 450–451.
48. Rafi MA, Coppola S, Liu SL, Rao HZ, Wenger DA. Disease-causing mutations in cis with the common arylsulfatase A pseudodeficiency allele compound the difficulties in accurately identifying patients and carriers of metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2003; 79(2): 83–90.
49. Eichler F, Grodd W, Grant E, Sessa M, Biffi A, Bley A et al. Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *Am J Neuroradiol* 2009; 30(10): 1893–1897.
50. Dali CI, Barton NW, Hanson LG, Krägeloh-Mann I, Groeschel S, Kraupa C et al. Outcome of Phase III Trial of intravenous Enzyme Replacement with Recombinant Human Arylsulfatase A (rhASA) in Children with Metachromatic Leukodystrophy (MLD). *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 22.
51. Batzios SP, Zafeiriou DI. Developing treatment options for metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1): 56–63.
52. Biffi A, Aubourg P, Cartier N. Gene therapy for leukodystrophies. *Hum Mol Genet* 2011; 20(1): 42–53. doi: 10.1093/hmg/ddr142.
53. Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update. *J Child Neurol* 2003; 18(9): 595–603.
54. Wenger DA. Krabbe disease. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S (eds). *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press 2011: 90–105.
55. Formichi P, Radi E, Battisti C, Pasqui A, Pompella G, Lazzarini PE et al. Psychosine-induced apoptosis and cytokine activation in immune peripheral cells of Krabbe patients. *J Cell Physiol* 2007; 212(3): 737–743.
56. Siddiqi ZA, Sanders DB, Massey JM. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: electrodiagnostic findings. *Neurology* 2006; 67(2): 263–267.
57. Lyon G, Hagberg B, Evrard P, Vanier M, Allaire C, Pavone L et al. Symptomatology of late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience. *Dev Neurosci* 1991; 13: 240–244.
58. Tada K, Taniike M, Ono J, Tsukamoto H, Inui K, Okada S. Serial magnetic resonance imaging studies in a case of late onset globoid cell leukodystrophy. *Neuropediatrics* 1992; 23(6): 306–309.
59. Spiegel R, Bach G, Sury V, Mengistu G, Meidan B, Shalev S et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: first report of saposin A deficiency in humans. *Mol Genet Metab* 2005; 84(2): 160–166.
60. De Gasperi R, Gama Sosa MA, Sartorato EL, Battistini S, MacFarlane H, Gusella JF et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1996; 59(6): 1233–1242.
61. Sasaki M, Sakuragawa N, Takashima S, Hanaoka S, Arima M. MRI and CT findings in Krabbe disease. *Pediatr Neurol* 1991; 7(4): 283–288.
62. Loes DJ, Peters C, Krivit W. Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *Am J Neuroradiol* 1999; 20(2): 316–323.
63. Costello DJ, Eichler AF, Eichler FS. Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2009; 15(6): 319–328. doi: 10.1097/NR-L.0b013e3181b287c8.
64. Phelan JA, Lowe LH, Glasier CM. Pediatric neurodegenerative white matter processes: leukodystrophies and beyond. *Pediatr Radiol* 2008; 38(7): 729–749. doi: 10.1007/s00247-008-0817-x.
65. Matalon R. Canavan disease: diagnosis and molecular analysis. *Genet Test* 1997; 1(1): 21–25.
66. Matalon R, Matalon KM. Canavan disease prenatal diagnosis and genetic counseling. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(2): 297–304.
67. Matalon RM, Matalon KM. Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: biochemical and molecular findings. *Front Biosci* 2000; 5: D307–D311.
68. Kimberlee M, Matalon R. Canavan disease. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S (eds). *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press 2011: 156–169.
69. van der Knaap MS, Barth PG, Vrensen GF, Valk J. Histopathology of an infantile-onset spongiform leukoencephalopathy with a discrepantly mild clinical course. *Acta Neuropathol* 1996; 92(2): 206–212.
70. Fernandes J, Saudubray JM, Berghé G, Walter JH. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4th ed. Praha: Triton 2008.
71. Sreenivasan P, Purushothaman KK. Radiological clue to diagnosis of Canavan disease. *Indian J Pediatr* 2013; 80(1): 75–77. doi: 10.1007/s12098-012-0794-9.
72. McAdams HP, Geyer CA, Done SL, Deigh D. CT and MR imaging of Canavan disease. *Am J Neuroradiol* 1990; 11(2): 397–399.
73. Leone P, Shera D, McPhee SW, Francis JS, Kolodny EH, Bilaniuk LT et al. Long-term follow-up after gene therapy for Canavan disease. *Sci Transl Med* 2012; 4(165): 165–173. doi: 10.1126/scitranslmed.3003454.
74. Zano S, Malik R, Szucs S, Matalon R, Viola RE. Modification of aspartoacylase for potential use in enzyme replacement therapy for the treatment of Canavan disease. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2): 176–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.10.012.
75. Boespflug-Tanguy O. Inborn errors of brain myelin formation. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1581–1592. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00027-7.
76. Nave KA, Dhaunchak AS. Pelizaeus-Merzbacher disease: genetic model and mechanisms. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S (eds). *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press 2011: 170–187.
77. Hobson GM, Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol* 2012; 32(1): 62–67. doi: 10.1055/s-0032-1306388.
78. Kibe T, Miyahara J, Yokochi K, Iwaki A. A novel PLP mutation in a Japanese patient with mild Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev* 2009; 31(3): 248–251. doi: 10.1016/j.braindev.2008.08.001.
79. Shy ME, Hobson G, Jain M, Boespflug-Tanguy O, Garbern J, Sperle K et al. Schwann cell expression of PLP1 but not DM20 is necessary to prevent neuropathy. *Ann Neurol* 2003; 53(3): 354–365.
80. Seeman P, Kršek P, Naměštková K, Malíková M, Belšan T, Prošková M. Pelizaeus-Merzbacher's Disease (PMD) – Detection of the most frequent mutation of the Proteolipid protein gene in Czech patients and families with the classical form of PMD. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66: 95–104.
81. Caro PA, Marks HG. Magnetic resonance imaging and computed tomography in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Magn Reson Imaging* 1990; 8(6): 791–796.
82. Perlman SJ, Mar S. Leukodystrophies. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 154–171. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_13.
83. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain* 2010; 133(10): 2971–2982. doi: 10.1093/brain/awq257.
84. Messing A, Brenner M, Feany MB, Nedergaard M, Goldman JE. Alexander disease. *J Neurosci* 2012; 32(15): 5017–5023. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5384-11.2012.
85. Messing A, LaPash D, CM Hagemann TL. Strategies for treatment in Alexander disease. *Neurotherapeutics* 2010; 7(4): 507–515. doi: 10.1016/j.nurt.2010.05.013.
86. Li R, Johnson AB, Salomons GS, van der Knaap MS, Rodriguez D, Boespflug-Tanguy O et al. Propensity for paternal inheritance of de novo mutations in Alexander disease. *Hum Genet* 2006; 119(1–2): 137–144.
87. Russo LS jr, Aron A, Anderson PJ. Alexander's disease: a report and reappraisal. *Neurology* 1976; 26(7): 607–614.
88. Singh N, Bixby C, Etienne D, Tubbs RS, Loukas M. Alexander's disease: reassessment of a neonatal form. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(12): 2029–2031. doi: 10.1007/s00381-012-1868-8.
89. Brenner M, Goldman JE, Quinlan R, Messing A. Alexander disease: a genetic disorder of astrocytes. In: Parpura V, Haydon P (eds). *Astrocytes in Physiology of the Nervous System*. New York: Springer 2009: 591–648.
90. Flint D, Brenner M. Alexander disease. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S (eds). *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press 2011: 106–129.
91. Balbi P, Seri M, Ceccherini I, Uggetti C, Casale R, Fundarò C et al. Adult-onset Alexander disease: report on a family. *J Neurol* 2008; 255(1): 24–30.
92. Howard KL, Hall DA, Moon M, Agarwal P, Newman E, Brenner M. Adult-onset Alexander disease with progressive ataxia and palatal tremor. *Mov Disord* 2008; 23(1): 118–122.
93. Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, Romano S, Salmaggi A, Carella F et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain* 2008; 131(9): 2321–2331. doi: 10.1093/brain/awn178.
94. Li R, Johnson AB, Salomons G, Goldman JE, Naidu S, Quinlan R et al. Glial fibrillary acidic protein mutations

in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease. *Ann Neurol* 2005; 57(3): 310–326.

95. Wippold FJ 2nd, Perry A, Lennerz J. Neuropathology for the neuroradiologist: Rosenthal fibers. *Am J Neuroradiol* 2006; 27(5): 958–961.

96. Sawaishi Y. Review of Alexander disease: beyond the classical concept of leukodystrophy. *Brain Dev* 2009; 31(7): 493–498. doi: 10.1016/j.braindev.2009.03.006.

97. Romano S, Salvetti M, Ceccherini I, De Simone T, Savoirdo M. Brainstem signs with progressing atrophy of medulla oblongata and upper cervical spinal cord. *Lancet Neurol* 2007; 6(6): 562–570.

98. Huttner HB, Richter G, Hildebrandt M, Blümcke I, Fritscher T, Brück W et al. Acute onset of fatal vegetative symptoms: unusual presentation of adult Alexander disease. *Eur J Neurol* 2007; 14(11): 1251–1255.

99. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009; 72(8): 750–759.

100. van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(3): 541–552.



### **MUDr. Miriam Kolníková, PhD. (1964)**

V rokoch 1982 až 1988 absolvovala štúdium na LF UK v Bratislave (odbor všeobecné lekárstvo). V letech 1988 až 1991 pracovala ako sekundárna lekárka na Detskom oddelení v Trenčíne, v roku 1991 atestácia z pediatrie (I. st.). Od roku 1996 pracuje na Klinike detskej neurológie (1998 – atestácia z detskej neurológie). Od nástupu na kliniku je súčasťou pracovnej skupiny zameranej na dedičné metabolické poruchy pri Detskej fakultnej nemocnici v Bratislave pod vedením prim. MUDr. Behúlovej, PhD. Je členka Slovenskej pediatrickej, neurologickej a biochemickej spoločnosti. V apríli 2014 obhájila doktorandskú prácu s témou leukodystrofie detského veku. Je autorka alebo spoluautorka 13 prác v domácich a zahraničných časopisoch, aktívne sa účastní mnohých domácich a zahraničných kongresov, kde bolo prezentovaných viac ako 75 jej odborných prác vo forme prednášok alebo posterov.

## Vědomostní test

### 1. Čo tvorí hlavnú časť bielej hmoty:

- a) ependýmové bunky
- b) astrocyty
- c) axón obalený myelínom
- d) oligodendrocyty

### 2. Ktoré bunky sú podstatné pre tvorbu myelín v CNS:

- a) oligodendrocyty
- b) Schwannove bunky
- c) astrocyty
- d) mikroglia

### 3. Akú úlohu hrá vo vývoji myelínu astrocyt:

- a) adhézia oligodendrocytu
- b) stimulácia formovania myelínu
- c) sekrécia rozličných rastových faktorov
- d) všetky možnosti

### 4. Kedy sa začali objavovať prvé správy o poruchách BH:

- a) koncom 19. storočia
- b) začiatkom 20. storočia
- c) nič z uvedeného
- d) oboje

### 5. Leukoencefalopatia je:

- a) porucha, pri ktorých zmeny v BH prevažujú alebo sú výlučné
- b) zmena BH zápalovej etiológie
- c) zmena BH ischemického pôvodu
- d) zmena BH metabolickej príčiny

### 6. Čo je leukodystrofia:

- a) geneticky podmienené ochorenie s progresívnym priebehom
- b) s prevažne splývavým postihnutím bielej hmoty CNS
- c) s primárnym poškodením myelínu alebo buniek podieľajúcich sa na tvorbe myelínu
- d) všetko uvedené

### 7. Aký je laboratórny marker X-ALD:

- a) aspartoacyláza
- b) veľmi dlhé mastné kyseliny, VLCFA
- c) neuroaminidáza
- d) galaktozidáza

### 8. Aké sú typické zmeny na MR pri cerebrálnej forme X-ALD:

- a) symetrické zmeny parieto-okcipitálne, kontrastné
- b) difúzne zmeny periventrikulárne
- c) zmeny v kmeni a mieche
- d) prevažne frontálne zmeny

### 9. Čo je to Loes skóre:

- a) vyhodnotenie terapeutického efektu transplantácie liečby
- b) skórovanie klinického postihnutia pri MLD
- c) bodové ohodnotenie MR zmien pri X-ALD
- d) indikačná škála pred enzýmovou liečbou

### 10. Aké sú možnosti liečby X-ALD:

- a) žiadne
- b) liečba diétou
- c) diétne prípravky a BMT
- d) enzýmová liečba

### 11. Typický nález na MR mozgu pri MLD a globoidnej leukodystrofii sú:

- a) symetrické splývavé zmeny v hĺbke BH a periventrikulárne, nektrastné
- b) prevažne subkortikálne postihnutie
- c) prevažne frontálne postihnutie
- d) cystické zmeny v temporálnych lalokoch

### 12. MLD a Krabbeho spôsobuje:

- a) etiológia nie je presne objasnená
- b) lyzozómový enzýmový deficit
- c) defekt energetického metabolizmu
- d) porucha ureového cyklu

### 13. Aká je liečba MLD:

- a) enzýmová
- b) transplantácia krvotvorných buniek
- c) génová
- d) všetky možnosti

### 14. Čo spôsobuje Pelizaeus-Merzbacherovu chorobu:

- a) porucha proteolipidového proteínu v géne *PLP1*
- b) geneticky podmienená zástava myelinizácie
- c) obe
- d) nič z uvedeného

### 15. Pre ktoré leukodystrofie existuje liečba:

- a) Alexandrova choroba
- b) PMD
- c) obe
- d) žiadne z uvedeného

### 16. Ktorá klasická leukodystrofia má na MR obraz hypomyelinizácie:

- a) PMD
- b) X-ALD
- c) Alexandrova choroba
- d) Canavanovej leukodystrofia

### 17. Za príčinu Alexandrovej choroby sa považuje:

- a) mutácia v géne *GFAP*
- b) porucha gliového vlákňového proteín (*GFAP*)
- c) porucha astrocytu
- d) všetky možnosti

### 18. Leukodystrofia s typickými zmenami frontálne s lemom periventrikulárne:

- a) Krabbeho globoidná leukodystrofia
- b) metachromatická leukodystrofia
- c) Canavanovej choroba
- d) Alexandrova choroba

### 19. Pri ktorých leukodystrofiách je MR obraz diagnostický:

- a) X-ALD
- b) Canavanovej leukodystrofii
- c) Alexandrovej chorobe
- d) všetky uvedené

### 20. Aké MR metódy je možné využiť na diferencovanie počínajúcich zmien BH okrem konvenčných metód:

- a) žiadne
- b) MRS
- c) DWI
- d) obe uvedené

**Správne je vždy práve jedna odpoveď.**

Test môžete vyplniť na:

**WWW.CSNN.EU**