

CHOROBY DEMIELINIZACYJNE I ZWYRODNIENIOWE

Beata Wyrwas-Meckier, Sławomir Borowiecki

Received: 07.12.2004

Accepted: 11.04.2005

Published: 30.09.2005

Leukodystrofia metachromatyczna. Opis przypadku z postacią późną choroby

Metachromatic leukodystrophy (MLD). Description of case with late form of disease

Oddział Neurologiczny, Samodzielny Szpital Wojewódzki w Piotrkowie Trybunalskim

Correspondence to: Oddział Neurologiczny, Samodzielny Szpital Wojewódzki w Piotrkowie Trybunalskim, tel. 044 648 04 07, 0 605 315 464

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Leukodystrofia metachromatyczna (MLD) należy do chorób uwarunkowanych genetycznie, dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. Istota choroby polega na niedoborze arylosulfatazy A (ARSA) i gromadzeniu w układzie nerwowym i narządach wewnętrznych złogów metachromatycznych, czyli sulfatydów. W następstwie dochodzi do powstania rozlanej demielinizacji w mózgu oraz nerwach obwodowych. Wyróżnia się 4 postaci kliniczne, w zależności od wieku zachorowania: postać wczesnodziecięcą, późnodziecięcą, młodzieńczą i późną. Obniżenie aktywności ARSA jest następstwem nieprawidłowości genu umiejscowionego na długim ramieniu chromosomu 22.13. Zaburzenia mogą mieć charakter mutacji, delekcji, mutacji typu *nonsense*. Badania neurochemiczne pozwoliły na wyodrębnienie sulfatydozy z niedoboru aktywności ARSA będącego wynikiem deficytu kilku sulfataz oraz następstwem niedoboru aktywatora białkowego ARSA. Podstawowym kryterium diagnostycznym jest wykazanie obecności złogów metachromatycznych lub podwyższonej zawartości sulfatydów w komórkach i płynach ustrojowych, a także stwierdzenie znacznego obniżenia aktywności ARSA w leukocytach, w hodowli fibroblastów i moczu. W obrazie klinicznym najczęściej dominują objawy polineuropatii, osłabienia i hipotonii mięśni, niezborność, zaburzenia mowy o typie dyzartrii, objawy opuszkowe, zanik nerwów wzrokowych, upośledzenie funkcji intelektualnych oraz napady padaczkowe. Nie są znane skuteczne metody leczenia. Można mieć nadzieję, że uda się osiągnąć postęp leczniczy drogą terapii genowej.

SŁOWA KLUCZOWE: leukodystrofia metachromatyczna, arylosulfataza A, złogi metachromatyczne – sulfatydy

Summary

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is one of the genetically conditioned diseases of autosomal recessive inheritance, and is characterized by arylsulphatase A deficiency (ARSA) and the accumulation of metachromatic deposits (sulphatides) in the nervous system and internal organs. As a consequence, diffuse demyelination in the brain and peripheral nerves take place. There are 4 clinical forms that vary by the age at onset: early infantile form, late infantile form, juvenile form and late-onset form. Reduction of the activity of ARSA is the result of the disorder of the gene placed on the long arm of chromosome 22.13. The disturbances can have the character of mutation, deletion or nonsense mutation. Neurochemical research has enabled the isolation of sulphatase from the insufficiency of ARSA activity, being the result of the insufficiency of several kinds of sulphatase and the consequence of the ARSA protein activator insufficiency. The basic diagnostic

criteria are the revealing of the presence of metachromatic deposits or increased content of sulphatides in cells and in systemic fluids, and also proving a significant decrease of ARSA activity in leukocytes (of the culture of fibroblasts and in urine). In the clinical picture, polyneuropathy, muscular weakness, muscle hypotony, astigmatism, speech impairment of the type dysartia, bulbar signs, optic nerve atrophy, intellectual function impairment and epileptic fits usually are dominant symptoms. There are no known effective treatment methods. One can only hope that therapeutic progress will be achieved in the field of gene therapy.

KEY WORDS: metachromatic leukodystrophy, arylsulphatase A, metachromatic deposits – sulphatides

EPIDEMIOLOGIA

Leukodystrofia metachromatyczna (MLD) należy do chorób genetycznych dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. Istota choroby polega na niedoborze arylosulfatazy A (ARSA) i gromadzeniu w układzie nerwowym i narządach wewnętrznych złogów metachromatycznych, czyli sulfatydów^(1,2). W następstwie dochodzi do powstania rozlanej demielinizacji w mózgu oraz nerwach obwodowych⁽³⁾. Częstość występowania schorzenia wynosi 0,6 przypadków na 100 000 populacji^(1,4). Zidentyfikowanie leukodystrofii metachromatycznej jako swoistej lipidozy miało miejsce w 1958 roku. Dwóch lekarzy, Austin i Jackiewicz, wykazało nagromadzenie się sulfatydów w tkankach pacjentów zmarłych na tę chorobę. Na początku lat 60. udało się też ustalić przyczynę zaburzeń metabolicznych. Choroba występuje u ludzi wszystkich ras, jednak stosunkowo najczęściej spotykana jest u Europejczyków. Choroba może ujawnić się w różnych okresach życia⁽⁴⁾.

KLINIKA

Wyróżnia się 4 postaci kliniczne, w zależności od wieku zachorowania:

- postać wczesnodziecięcą (początek między 6.-12. miesiącem życia),
- postać późnodziecięcą (początek między 4.-10. rokiem życia),
- postać młodzieńczą,
- postać późną^(4,5).

W postaci wrodzonej występują bezdechcy połączone z sinicą, bradykardią oraz drgawkami klonicznymi. Najczęstsza jest postać późnodziecięca. Stanowi ona 2/3 wszystkich zachorowań⁽⁴⁾. Wkrótce po ukończeniu 1. roku życia pojawia się u dziecka niedowład spastyczny i upośledzeniu ulegają funkcje umysłowe. Zanikają odruchy własne, rozwijają się objawy opuszkowe, rzekomoopuszkowe z dyzartrią, zanik nerwu wzrokowego ze ślepotą. Rozwija się porażenie czterokończynowe doprowadzające do inwalidztwa i śmierci⁽⁴⁾.

W postaci młodzieńczej można wyróżnić 4 fazy. W okresie wstępnym pojawiają się symptomy polineuropatii, osłabienie i hipotonia mięśni, niezdolność oraz zaburzenia mowy. Faza druga to porażenie czterokończynowe,

dyzartria oraz objawy mózdkowe. Następnie dołączają się bolesne kurcze mięśni, objawy opuszkowe, zanik nerwów wzrokowych. W ostatnim etapie występuje ślepotą, głuchota, sztywność mięśni, napady padaczkowe^(6,7). Choroba trwa od 3-5 lat. W postaci późnej początkowo dominują zaburzenia intelektualne, zaburzenia osobowości prowadzące do otępienia. Pojawiają się też napady padaczkowe. Choroba trwa kilkanaście lat^(4,8). Opisywano ponadto odmianę MLD, tzw. wariant O – chorobę Austina. Jednostkę tę charakteryzuje gromadzenie sulfatydów w układzie nerwowym i narządach wewnętrznych połączone ze spichraniem w neurocytach monosialo-gangliozydów GM1 i GM3. Ze względu na spichrzenie zarówno sulfatydów, jak i mukopolisacharydów choroba określana jest jako mukosulfatydoza. W obrazie klinicznym obserwuje się ubytek funkcji intelektualnych, napady padaczkowe, niedowłady spastyczne, zanik nerwów wzrokowych, głuchotę, zmiany skórne o typie rybiej łuski oraz deformacje kostne^(4,6). Kolejną odmianą MLD jest wariant AB choroby. Stwierdza się prawidłową wartość ARSA, ale istnieje niedobór aktywatora białkowego. W obrazie neuropatologicznym notuje się oprócz złogów metachromatycznych znaczne zmniejszenie włókien mielinowych. Biochemicznym podłożem jest deficyt prosapozyny, produktu wyjściowego dla aktywatora sfingolipidów (SAP-1), wywołany przez mutację genu prosapozyny znajdującego się w chromosomie 10 w prążku q 21-22. Następstwem jest znaczny wzrost stężenia sulfatydów w moczu przy prawidłowej aktywności arylosulfatazy, lecz o znacznie obniżonej zdolności hydrolitycznej. Objawy choroby pojawiają się w dzieciństwie z wyraźnym pogorszeniem funkcji poznawczych, narastaniem niezdolności, niedowładem kończyn i napadami padaczkowymi^(4,6).

ETIOPATOGENEZA

Choroba uwarunkowana jest genetycznie. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Spotyka się także rodziny o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Obniżenie aktywności ARSA jest następstwem nieprawidłowości genu umiejscowionego na długim ramieniu chromosomu 22.13⁽⁴⁾. Zaburzenia mogą mieć charakter mutacji, delecji, mutacji typu *nonsense*. Badania neurochemiczne pozwoliły na wyodrębnienie sulfatydozy z niedoboru aktywności ARSA będącego wynikiem

deficytu kilku sulfataz oraz następstw niedoboru aktywności białkowego ARSA^(2,9,10). Opisano przypadki niedoboru ARSA u osób bez objawów klinicznych. Jest to rzekomy deficyt ARSA. Arylosulfataza A jest enzymem lizosomalnym mającym znaczenie w większości przypadków MLD⁽³⁾. Poczwórna struktura ARSA jest pH zależna. W obojętnym pH ARSA jest jednodimerowym białkiem, w kwaśnym pH jest jednooktamerem. To przejście ze struktury dimerowej w oktamerową wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla stabilności enzymu w lizosomalnym środowisku. Zmniejszony lizosomalny okres półtrwania niektórych zmutowanych form ARSA jest związany z brakiem wytwarzania oktamerów⁽¹¹⁾. Zmutowane białka mogą przechodzić do aparatu Golgiego i stąd nie ulegają degradacji w retikulum endoplazmatycznym, ale w lizosomach^(12,13). Badano skutki funkcjonalne trzech nonsensownych mutacji w obrębie ARSA: Asp-335-Val, Arg-370-Trp i Arg-370-Glu. Interpretowano efekty i konsekwencje kliniczne na podstawie trójpodziałowej struktury ARSA. Każda z substytucji Asp-335-Val i Arg-370-Trp powoduje całkowitą utratę aktywności enzymatycznej i jest związana z najczęstszą postacią choroby. Natomiast substytucja enzymu w pozycji Arg-370-Glu pozostawia pewną resztkową aktywność obserwowaną u pacjentów chorujących na łagodniejszą postać choroby. Szczegółowe badania ujawniły, że tworzenie widocznych mostków solnych zależy w krytyczny sposób od obecności pozostałości kwasu asparaginowego i argininowego odpowiednio w pozycji 335 i 370. Substytucje przez różne inne aminokwasy, w tym kwas glutaminowy i lizynę, upośledzają w ciężki sposób funkcję enzymów. Badania nad biosyntezą i immunoprecypitacją wskazują, że substytucja Asp-335-Val wpływa na strukturę ARSA bardziej niż podstawienia Arg-370-Trp czy Arg-370-Glu. Klinicznie ciężkość przebiegu MLD koreluje z miejscem zajmowanym przez pozostałości 370. Znaczne pozostałości tryptofanu poszerzają szczelinę spajaną przez widoczny mostek solny, podczas gdy mniejsze pozostałości glutaminy nadal pozwalają szczelinie zamknąć się, co powoduje mniejsze uszkodzenie enzymów. Pozycja tych pozostałości 370 w trójpodziałowej strukturze enzymu dostarcza wyjaśnienia dla różnic w ciężkości przebiegu utraty funkcji enzymów powodowanej przez mutacje i, poprzez to, w klinicznym fenotypie⁽¹⁴⁾. Defekt metaboliczny polega w konsekwencji na niedoborze aktywności ARSA odszczepiającej siarczany z sulfatydów wg wzoru: ceramid – galaktoza-3-SO₄ na ceramid – galaktoza + H₂SO₄.

NEUROPATOLOGIA

Badaniem histopatologicznym stwierdza się rozlaną demielinizację w całej istocie białej mózgu, a szczególnie w centrum semiowale, okołokomorowo, w mózdzku, szlakach pnia mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Obecne są złogi metachromatyczne w makrofagach, komórkach

glejowych i nerwowych⁽⁴⁾. Złogi gromadzą się w mózgu, nerwach obwodowych, nerkach, miążdże zębowej, trzustce, nadnerczach, śliniankach, pęcherzyku żółciowym. Badania ultrastrukturalne wykazują, że metachromatyczne wtręty cytoplazmatyczne mają różnorodną strukturę. Mogą to być wtręty polimorficzne w postaci koncentrycznych blaszek, wtręty ukształtowane na wzór minerału torfu, a także wtręty pryzmatyczne składające się z blaszek lipidowych rozdzielonych przez przestrzenie słabo osmofilne. Nerwy obwodowe wykazują segmentalną demielinizację oraz uszkodzenia aksonów. Punktem wyjścia procesu patologicznego jest nagromadzenie sulfatydów z następczą demielinizacją, fagocytozą i rozwojem blizny glejowej⁽⁴⁾. Zaburzenia przemiany sulfatydów na skutek niedoboru aktywności ARSA prowadzą do rozległej demielinizacji w osłonce mielinowej, w oligodendrogleju i komórkach Schwanna.

DIAGNOSTYKA

Podstawowym kryterium diagnostycznym jest wykazanie obecności złogów metachromatycznych lub podwyższonej zawartości sulfatydów w komórkach i płynach ustrojowych, a także stwierdzenie znacznego obniżenia aktywności ARSA w leukocytach, w hodowli fibroblastów i w moczu⁽⁴⁾. W płynie mózgowo-rdzeniowym odnotowuje się podwyższenie poziomu białka. Elektroencefalografia (EEG) w pierwszym okresie choroby nie wykazuje zmian. Z chwilą pojawienia się objawów mózgowych obserwuje się postępujące pogorszenie zapisu EEG. Pojawia się rozpad czynności podstawowej oraz rozlane fale wolne. Zmiany mogą mieć charakter rozlany z zaznaczonym ogniskiem^(6,15). W badaniach elektrofizjologicznych stwierdza się spowolnienie przewodnictwa w nerwach obwodowych⁽⁷⁾. Obraz rezonansu magnetycznego (MR) i tomografii komputerowej (TK) wykazują rozlane, obustronne zmniejszenie gęstości istoty białej mózgu^(6,17). Metodą pozytronowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) ujawnia się obniżenie metabolizmu glukozy, szczególnie w płatach czołowych. Spektroskopią MRI można wykryć obecność spichrzonych sulfatydów w mózgu⁽⁴⁾.

Chcieliśmy przedstawić Państwu rodzinę, w której rozpoznano przypadek leukodystrofii metachromatycznej. Rodzina ta zamieszkuje na terenie Piotrkowa Trybunalskiego.

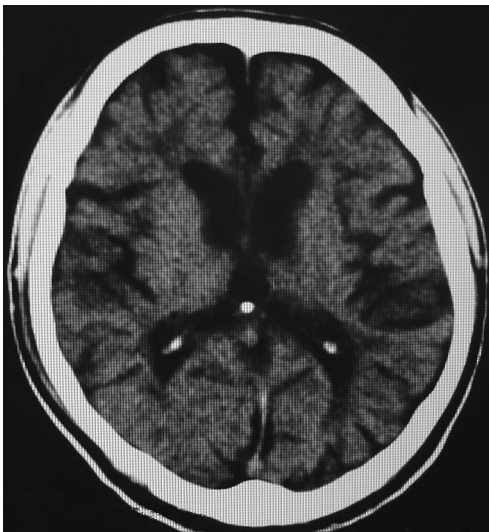
OPIS PRZYPADKU

Pacjent B.S., lat 37 przyjęty został do Oddziału Neurologicznego Szpitala w Piotrkowie Tryb. 20.02.2004 r. z powodu zaburzeń mowy, postępującego otępienia, zaburzeń równowagi i chodu. Objawy narastały u chorego od ok. 5 lat. Wcześniej był już trzykrotnie hospitalizowany w Oddziale Neurologicznym, w 1999, 2000 i 2001 roku.

Z wywiadu rodzinnego wynikało, iż rodzice pacjenta byli zdrowi. Podobne objawy jak pacjent B.S. miały 2 siostry matki oraz brat matki. Osoby te nigdy nie poddały się diagnostyce. Pacjent miał 3 braci. Jeden z nich, P.S., zmarł 2 lata temu, prawdopodobnie z powodu MLD. Miał on wykonane wcześniej badanie genetyczne i oznaczoną aktywność ARSA. Dwaj pozostali bracia i ich dzieci są zdrowi.

Chory w ograniczonym kontakcie logiczno-słownym, w euforycznym nastroju, wesółkowany, usta wpółotwarte, mowa dyzartryczna. Czaszka średniomiarowa. Zrenice symetryczne, z prawidłową reakcją na światło. Ruchość gałek ocznych zachowana, prawidłowa. Odruchy gardłowe i podniebienne osłabione obustronnie. Pozostałe nerwy czaszkowe prawidłowe. Napięcie mięśniowe wzmożone czterokończynowo, typu spastycznego. Niedowład czterokończynowy ze wzmożonymi odruchami ścięgnistymi w kończynach górnych i dolnych, symetryczne. Czucie powierzchniowe i głębokie zachowane, symetryczne w kończynach górnych i dolnych. Objawy patologiczne z grupy Babińskiego nieobecne. Próby zbornościowe obustronnie zaburzone w kończynach górnych i dolnych. Próba Romberga dodatnia. Chód ataktyczny, znacznie utrudniony.

Badania laboratoryjne nie wykazały odchyień od normy. Wykonane w odstępie dwóch lat dwukrotne badanie EEG wykazało narastanie zmian patologicznych. Dominowały niskonapięciowe fale o częstotliwości 7-8 Hz. Na tym tle rejestrowano rozsiiane fale theta 5-6 Hz i pojedyncze fale delta 3 Hz o amplitudzie do 40 μ V. Badanie TK wykazało uogólniony, znacznego stopnia korowo-podkorowy zanik mózgu i w mniejszym stopniu mózdzku. Układ komorowy poszerzony, nieprzemieszczony. Cechy rozlanej leukoencefalopatii. Badanie MRI



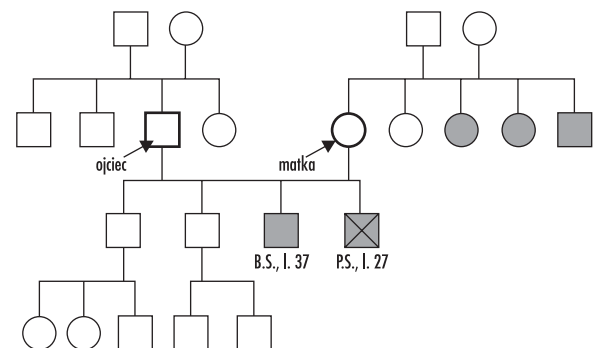
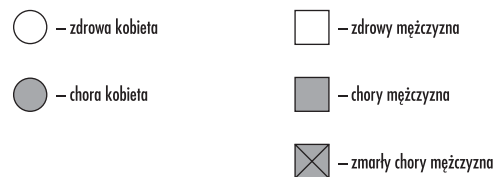
Rys. 1. TK mózgu chorego B.S. z rozlanym obustronnym zmniejszeniem gęstości istoty białej mózgu charakterystycznym dla leukodystrofii metachromatycznej

ujawniło wokół komór bocznych i okolicy semiowale rozlane zmiany hiperintensywne w obrazach PD- i T2-zależnych. W okolicy wzgórza widoczne były w obrazach T2-zależnych zmiany o obniżonym sygnale. W obu płatach mózdzku uwidoczniło ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i hipointensywne w obrazach T1-zależnych. Nieznacznie poszerzone były szczeliny poziome mózdzku. Konsultujący psychiatra rozpoznał u chorego zespół psychoorganiczny.

W Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oznaczono aktywność ARSA we krwi chorego (prof. J. Zaremba). Poziom ten wynosił 9,2 nmol/mg białka/h (norma 117 nmol/mg białka/h). U brata P.S. poziom ARSA wynosił 7,8 nmol/mg białka/h.

OMÓWIENIE

Pacjent B.S. reprezentował postać MLD o późnym początku. Za rozpoznaniem MLD u pacjenta przemawiały zaburzenia intelektualne i zaburzenia osobowości mające przebieg postępujący. Współwystępowały one z zespołem mózdkowym, z nasiloną dyzartrią i zaburzeniami chodu. Nie obserwowano natomiast u chorego innych charakterystycznych dla późnej postaci MLD objawów, takich jak: głuchota, zanik nerwu wzrokowego, polineuropatia, napady padaczkowe. W badaniu EEG stwierdzono typowy rozpad czynności podstawowej z rozsiianymi falami wolnymi. Również badania TK oraz MRI wykazały obraz typowy dla schorzenia. Rozstrzygające dla postawienia diagnozy były jednak wykonane badania genetyczne, które potwierdziły u obu pacjentów znacznie obniżone poziomy ARSA. Ponieważ pierwsze objawy wystąpiły u chorego B.S. w 32. roku życia, rozpoznano u niego postać późną choroby. Cho-



Rys. 2. Rodowód rodziny z MLD

ry B.S. pozostaje nadal pod naszą obserwacją. U brata P.S. objawy choroby wystąpiły w 25. roku życia. Przebieg choroby był piorunujący i po dwóch latach doprowadził do zgonu chorego. U pozostałych dwóch braci naszego pacjenta oraz u ich dzieci nie zaobserwowano jak dotychczas żadnych symptomów choroby. Nie wyrazili oni zgody na przeprowadzenie badań genetycznych. Jak dotąd nie są znane skuteczne metody leczenia. Wśród prób, jakie podejmowano, na uwagę zasługuje stosowanie sulfatazy arylowej A. Enzym ten, uzyskiwany w mózgu cieląt, był podawany chorym dożylnie. Jak uważają autorzy metody, na przeszkodzie w uzyskaniu wyniku terapeutycznego stało wychwytywanie i rozkładanie arylsulfatazy A przez wątrobę. Próbowano również leczyć sulfatydozę za pomocą diety ubogiej w witaminę A. Uzasadnieniem dla tej koncepcji było stwierdzenie, że witamina A działa jako koenzym w syntezie siarczanów, które w połączeniu z galaktoceramidami tworzą sulfatydy. Opierając się na tym, autorzy przypuszczali, że uzyskają zmniejszenie odkładania się sulfatydów w tkankach i istotnie uzyskali pewne potwierdzenie tego założenia. Było nim pięciokrotne zmniejszenie wydalania sulfatydów z moczem. Niestety, zjawisku temu nie towarzyszyła poprawa stanu klinicznego chorych. W chwili obecnej pozostaje więc tylko leczenie objawowe, jak również zapobieganie chorobie poprzez poradnictwo genetyczne wśród rodzin nią dotkniętych. Można mieć nadzieję, że uda się osiągnąć postęp leczniczy drogą terapii genowej⁽⁴⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Hermann S., Schestag F., Polten A. i wsp.: Characterization of four arylsulfatase A missense mutations G86D, Y201C, D255H, and E312D causing metachromatic leukodystrophy. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 91: 68-73.
2. Rafi M., Coppola S., Liu S. i wsp.: 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: 83-90.
3. Tylki-Szymańska A., Lugowska A., Chmielik J. i wsp.: Investigations of micro-organic brain damage (MOBD) in heterozygotes of metachromatic leukodystrophy. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 110: 315-319.
4. Wender M.: Leukodystrofie. W: Kozubski W., Liberski P. (red.): Choroby układu nerwowego. PZWL, Warszawa 2004: 265-271.
5. Qu Y., Shapira E., Desnick R.: Metachromatic leukodystrophy: subtype genotype/phenotype correlations and identification of novel missense mutations (P148L and P191T) causing the juvenile-onset disease. *Mol. Genet. Metab.* 1999; 67: 206-212.
6. Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Michelakaki H., Kazis A.: Seizures as a presenting feature of late onset metachromatic leukodystrophy. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 102: 192-195.
7. Felice K. J., Gomez-Lira M., Natowicz M. i wsp.: Adult-onset MLD: a gene mutation with isolated polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 1036-1039.
8. Baumann N., Turpin J., Lefevre M., Closch B.: Motor and psycho-cognitive clinical types in adult metachromatic leukodystrophy: genotype/phenotype relationships? *J. Physiol. (Paris)*. 2002; 96: 301-306.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku

doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów
prenumerata czasopisma „Aktualności Neurologiczne”

– indeksowanego w Index Copernicus

– umożliwiająca doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty

lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.

9. Bognar S., Furac I., Kubat M. i wsp.: Croatian population data for arylsulfatase a pseudodeficiency-associated mutations in healthy subjects, and in patients with Alzheimer-type dementia and Down syndrome. Arch. Med. Res. 2002; 33: 473-477.
10. Lugowska A., Czartoryska B., Tylki-Szymańska A. i wsp.: Prevalence of arylsulfatase A pseudodeficiency allele in metachromatic leukodystrophy patients from Poland. Eur. Neurol. 2000; 44: 104-107.
11. Marcao A., Azevedo J.E., Gieselmann V. i wsp.: Oligomerization capacity of two arylsulfatase A mutants: C300F and P425T. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003; 306: 293-297.
12. Boczkowski K.: Zarys genetyki medycznej. PZWL, Warszawa 1990: 155-156.
13. Marcao A., Simonis H., Schestag F. i wsp.: Biochemical characterization of two (C300F, P425T) arylsulfatase a mis-sense mutations. Am. J. Med. Genet. A. 2003; 116: 238-242.
14. Schestag F., Yaghootfam A., Habetha M. i wsp.: The functional consequences of mis-sense mutations affecting an intra-molecular salt bridge in arylsulfatase A. Biochem. J. 2002; 367: 499-504.
15. Majkowski J.: Elektroencefalografia kliniczna. PZWL, Warszawa 1989: 254-256.
16. Sener R.: Metachromatic leukodystrophy. Diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. Acta Radiol. 2003; 44: 440-443.
17. Sener R.: Metachromatic leukodystrophy: diffusion MR imaging findings. AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2002; 23: 1424-1426.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia
z dn. 2 października 2004 roku
w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy
i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „Aktualności Neurologiczne”
– indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych
za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego.
Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.