

CHOROBY UKŁADU POZAPIRAMIDOWEGO

Karol Jastrzębski, Andrzej Klimek

Received: 05.09.2008

Accepted: 16.09.2008

Published: 30.09.2008

Leukodystrofia globoidalna Krabbego – choroba o wielu twarzach? Globoid cell leucodystrophy – disease with many faces?

Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 042 639 35 91, e-mail: centurio@mp.pl

Praca finansowana ze środków własnych, nr 502-15-643

Streszczenie

Choroba Krabbego (leukodystrofia globoidalna) jest postępującą, dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą dotyczącą głównie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Leukodystrofia globoidalna jest związana z mutacjami genu *GALC*, którego locus zmapowano na chromosomie 14., ramieniu długim, regionie 3., prążku 1. (14q31). Gen ten koduje hydrolityczny, lizosomalny enzym β -galaktozydazę galaktocerebrozydu (galaktozyloceramidaza), który jest niezbędny do degradacji galaktolipidów, przede wszystkim galaktozylosfingozyny (psychozyny) i galaktozyloceramidu (głównego sfingolipidu substancji białej mózgu), co jest niezbędne do prawidłowych przemian mieliny. Choroba ta jest rzadko spotykana wśród chorób spichrzeniowych lipidów, ponieważ dochodzi w niej do odkładania się lipidów nie w całym mózgu, lecz w wyspecjalizowanych pochodnych mikrogleju/makrofagów komórek opisanych jako komórki globoidalne. Klasycznie choroba Krabbego dotyczy noworodków, niemniej może też się zdarzyć w późniejszym wieku. Wyróżnia się cztery postaci choroby: postać niemowlęcą o początku w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, postać dziecięcą o początku pomiędzy 6. miesiącem a 3. rokiem życia, postać młodzieńczą o początku pomiędzy 3. a 10. rokiem życia oraz najrzadszą postać dorosłych o początku w wieku powyżej 10 lat. Rozpoznanie ustalane jest w oparciu o przesłanki kliniczne potwierdzone znacznym spadkiem aktywności (mniej niż 5% prawidłowej) β -galaktozydazy galaktocerebrozydu. Autorzy niniejszej pracy znaleźli dwie rodziny, w których stwierdzili postać dziecięcą choroby (pierwsza rodzina) oraz postać dorosłych (druga rodzina). W dostępnej literaturze polskiej nie spotkali opodobnego opisu przypadku choroby Krabbego o początku w wieku dorosłym. Sugerują oni, że efekt założyciela w populacji polskiej mógł mieć miejsce w czasie potopu szwedzkiego.

SŁOWA KLUCZOWE: leukodystrofia globoidalna, choroba Krabbego, β -galaktozydaza galaktocerebrozydu, *GALC*, postać o późnym początku

Summary

Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy) is a progressive, autosomal recessive inherited disorder affecting peripheral and central nervous system. This disease is associated with mutation in *GALC* gene and its locus has been mapped to chromosome 14q31. *GALC* gene code lysosomal hydrolytic enzyme galactocerebroside β -galactosidase (galactosylceramidase) which is crucial for degradation of galactolipids mostly: galactosylsphingosine (psychosine) and galactosylceramide (a major sphingolipid in the white matter of the central nervous system). This enzyme activity is required for correct metabolism of myelin. Krabbe disease is unique among the lipid storage diseases because there is no increase of lipid in the brain except within specialized microglia/macrophage cells described as globoid cells. Typically, the disease occurs among infants (90-95%), but rarer late-onset forms also exist. The disease may be subdivided into four types: infantile form

with onset within the first six months, child form presenting between 6 months and 3 years, juvenile form presenting between 3 and 10 years and the rarest adult form with onset after 10 years. The diagnosis of Krabbe disease is based on clinical findings and confirmation of galactocerebroside β -galactosidase deficiency. We have found two families: first with child-onset and second with adult-onset disease. To our knowledge, it is the first observation of patient with adult form of Krabbe disease in Poland. We suggest that the founder effect in Polish population took place during Swedish Deluge.

KEY WORDS: globoid cell leukodystrophy, Krabbe disease, galactocerebroside β -galactosidase, *GALC*, late-onset forms

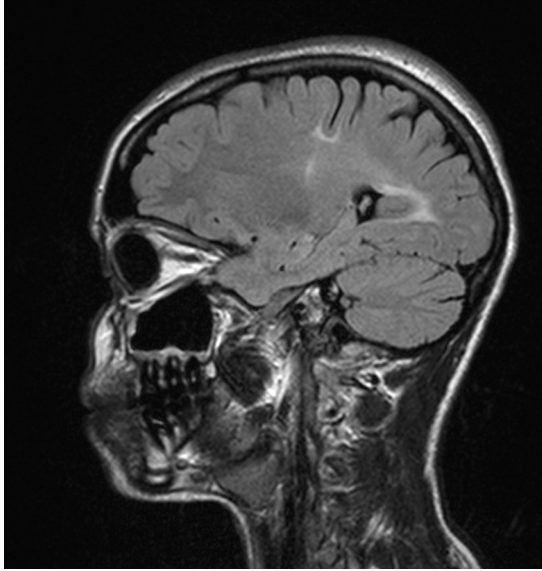
Grupa chorób zaliczanych do leukodystrofii jest rozpoznawana klinicznie wyjątkowo rzadko. Wprowadzenie do powszechnego użytku obrazowania mózgu za pomocą RM sprawiło, że ta grupa chorób należy do nieco częściej branych pod uwagę w ustalaniu rozpoznania. Jedną z takich chorób jest leukodystrofia globoidalna.

Leukodystrofia globoidalna nazywana jest chorobą Krabbe (ICD-10 – E75.2) – od nazwiska duńskiego neurologa Knuda Haraldsenia Krabbe (1885-1965). Jako pierwszy zwrócił on uwagę na przebieg kliniczny, zmiany patomorfologiczne oraz fakt wystąpienia tej choroby u dwojga rodzeństwa z analizowanych pięciorga zmarłych dzieci⁽¹⁾. Najczęściej rozpoznawaną w Polsce lipidozą jest leukodystrofia metachromatyczna⁽²⁾, natomiast z materiału przedstawionego za lata 1980-1996 przez Oddział Neurologiczny II Katedry i Kliniki Pediatrii ŚAM wynika, że najczęściej rozpoznawaną leukodystrofią była właśnie choroba Krabbe⁽³⁾. Istota choroby związana jest z niedoborem lizosomalnego enzymu β -galaktozydazy galaktocerebrozydu – *GALC*, EC 3.2.1.46⁽⁴⁾, kodowanego przez gen *GALC*, którego *locus* zmapowano na chromosomie 14., ramieniu długim, regionie 3., prążku 1. (14q31)⁽⁵⁻⁷⁾. Choroba ta jest rzadko spotykana wśród chorób spichrzeniowych lipidów, ponieważ dochodzi w niej do odkładania się lipidów nie we wszystkich komórkach tkanki nerwowej, lecz tylko w wyspecjalizowanych komórkach pochodzących z mikrogleju i/lub makrofagów opisanych jako komórki globoidalne⁽⁸⁾. Badania na mysim modelu choroby wykazały, że komórki globoidalne wywodzą się z linii hematogennej^(9,10) i są wynikiem reakcji mikrogleju i/lub makrofagów na psychozynę⁽¹¹⁻¹³⁾. Do wystąpienia nieprawidłowego fenotypu konieczne jest znaczne obniżenie aktywności enzymu (do mniej niż 5%) uniemożliwiające prawidłowe przemiany mieliny. Zazwyczaj z taką sytuacją spotykamy się w niemowlęcej postaci choroby (zwanej „klasyczną”), gdy chore dziecko posiada dwa zmutowane allele (dziedziczenie autosomalne recesywne)⁽¹⁴⁾. Do braku aktywności enzymu lub znacznego jej obniżenia może dojść w wielu innych konfiguracjach alleli, obecnie znanych jest ponad 40 mutacji tego genu związanych z patologicznym fenotypem⁽¹⁵⁾. W przypadku choroby Krabbe o późnym początku (tzn. postaci dziecięcej, młodzieńczej i dorosłych) stwier-

dono częste (50%) występowanie mutacji 809G>A. Nawet jeśli towarzyszy jej duża delecja (około 30 000 par zasad) w sąsiednim allele, skutkuje ona leukodystrofią globoidalną o późnym początku⁽¹⁶⁾. U pewnej 51-letniej pacjentki z postępującą spastyczną paraparezą stwierdzono homozygotyczność pod względem mutacji 1835T>C⁽¹⁷⁾.

Szacuje się, że ta panetniczna choroba występuje na terenie Europy z częstością 1/100 000 osób (Niemcy: 0,6/100 000⁽¹⁸⁾, Holandia: 1,35/100 000⁽¹⁹⁾, Turcja: 1/100 000⁽²⁰⁾, Szwecja: 2/100 000⁽²¹⁾), z czego postać o późnym początku stanowi mniej niż 10% (1/1 000 000). Łatwo zatem wyliczyć, posługując się prawem Hardy'ego-Weinberga, że częstość heterozygot w populacji wynosi 630/100 000 (1/159). Korelacja genotyp/fenotyp nie jest tak prosta, jakby to wynikało z klasycznego charakteru choroby monogenowej dziedziczonej autosomalnie recesywnie. Dotyczy to zarówno molekularnej różnorodności, zwłaszcza w obrębie genu *GALC* w przypadku choroby o późnym początku⁽²²⁾, jak i zróżnicowanego przebiegu klinicznego, co można wytłumaczyć szczytkową aktywnością enzymu lub/i istnieniem innych *loci* modyfikujących przebieg tego schorzenia. Znane są przypadki manifestacji schorzenia pod postacią dziedzicznej paraplegii spastycznej bez zmian patologicznych w obrazie RM mózgu⁽²³⁾, padaczki mioklonicznej⁽²⁴⁾, polineuropatii rozpoczynającej się w wieku 45 lat⁽²⁵⁾.

Choroba Krabbe wieku dorosłego uważana jest za wyjątkową rzadkość. W piśmiennictwie polskim brak jest doniesień o jej występowaniu, a w angielskim spotyka się je sporadycznie. Niewielu jest też naukowców interesujących się tą tematyką, co prawdopodobnie spowodowane jest niewielką skalą problemu z punktu widzenia społeczeństwa oraz wiążącego się z tym braku finansowania tego typu badań. Autorów niniejszej pracy do zainteresowania się tą chorobą skłonił przypadek dwóch rodzin wywodzących się z okolic Grabowa (powiat łęczycki), u których członków rozpoznano chorobę Krabbe. W przypadku pierwszej rodziny zdiagnozowano postać dziecięcą choroby Krabbe oraz choroby neurodegeneracyjne o wczesnym początku u innych członków rodziny. W przypadku drugiej rodziny rozpoznano postać dorosłych tego schorzenia (rys. 1) z dominującymi objawami mózgowymi oraz elektrofizjologicznymi wykładnikami polineuropatii demielini-



Rys. 1. Obraz RM głowy 28-letniej pacjentki. Zwraca uwagę hiperintensywny sygnał z okolicy bruzdy środkowej oraz istoty białej okołokomorowej w okolicy potylicznej

zacyjnej. Obecnie trwają szczegółowe badania pozostałych członków rodziny. Dotychczasowe obserwacje wskazują na to, że choroba ta może się okazać znacznie częstszą, niż się powszechnie uważa. Być może spowodowane jest to częstszym występowaniem heterozygot w rozpatrywanej populacji (tzw. ognisko endemiczne). Jeżeli przeanalizujemy historię ziemi łęczyckiej, zwrócimy uwagę na to, że rejony te były okupowane przez Szwedów (rys. 2) w czasie potopu szwedzkiego (1655-1660). Jak się okazuje, nie tylko przerwało to rozkwit tych ziem, ale mogło również zapoczątkować rozpowszechnienie się zmutowanego allelu pochodzącego z kraju, w którym stwierdza się obecnie największą częstość występowania choroby Krabbe'go w Europie. Przepuszczenia te pozostają na razie hipotezą roboczą,



Rys. 2. Szeląg Karola X Gustawa znaleziony w okolicach Łęczycy (zbiory prywatne K.J.)

którą będzie można dopiero zweryfikować za pomocą badań genetycznych.

Podsumowując, autorzy niniejszej pracy chcą zwrócić uwagę na możliwość występowania leukodystrofii globoidalnej u dorosłych, która rozpoczyna się: polineuropatią, ataksją czy paraparezą spastyczną. Powinno się ją uwzględniać w diagnostyce różnicowej rodzinnie uwarunkowanych paraparez spastycznych, nawet jeśli zostanie stwierdzony prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego głowy. Zastanawiający jest również związek występowania wczesnych postaci chorób neurodegeneracyjnych w rodzinach chorych z nosicielstwem poszczególnych mutacji i polimorfizmów. Badanie różnorodności genetycznych otwiera przed nami nowe wyzwania diagnostyczne, czego dowodem może być historia opisywanych chorych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Krabbe K.H.: A new familial infantile form of diffuse brain sclerosis. *Brain* 1916; 39: 74-115.
2. Czartoryska B., Tylki-Szymańska A., Górska D., Sawnor-Korszyńska D.: Lipidoses detected in Poland through 1993. *Pediatr. Neurol.* 1994; 11: 295-297.
3. Marszał E.: Część szczegółowa. W: Marszał E. (red.): Leukodystrofie oraz inne choroby ośrodkowego układu nerwowego z uszkodzeniem istoty białej u dzieci i młodzieży. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1998: 171-209.
4. Suzuki K., Suzuki Y.: Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside β -galactosidase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1970; 66: 302-309.
5. Cannizzaro L.A., Chen Y.Q., Rafi M.A., Wenger D.A.: Regional mapping of the human galactocerebroside gene (*GALC*) to 14q31 by *in situ* hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 1994; 66: 244-245.
6. Oehlmann R., Zlotogora J., Wenger D.A., Knowlton R.G.: Localization of the Krabbe disease gene (*GALC*) on chromosome 14 by multipoint linkage analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 53: 1250-1255.
7. Zlotogora J., Chakraborty S., Knowlton R.G., Wenger D.A.: Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47: 37-44.
8. Kaye E.M.: Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatr. Neurol.* 2001; 24: 11-24.
9. Kobayashi S., Katayama M., Bourque E. i wsp.: The twitcher mouse: positive immunohistochemical staining of globoid cells with monoclonal antibody against Mac-1 antigen. *Brain Res.* 1985; 352: 49-54.
10. Wu Y.P., Matsuda J., Kubota A. i wsp.: Infiltration of hematogenous lineage cells into the demyelinating central nervous system of twitcher mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 59: 628-639.
11. Giri S., Khan M., Nath N. i wsp.: The role of AMPK in psychosine mediated effects on oligodendrocytes and astrocytes: implication for Krabbe disease. *J. Neurochem.* 2008; 105: 1820-1833.
12. Kozutsumi Y., Kanazawa T., Sun Y. i wsp.: Sphingolipids involved in the induction of multinuclear cell formation. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1582: 138-143.
13. Wender M.: Leukodystrofie. W: Liberski P.P., Mossakowski M.J. (red.): Neurodegeneracje. Tom II, Centrum Upowszechniania Nauki PAN, Warszawa 2003: 109-122.

14. Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A.: A large deletion together with a point mutation in the *GALC* gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 1285-1289.
15. Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P.: Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum. Mutat.* 1997; 10: 268-279.
16. Wenger D.A.: Krabbe disease [serial online]. Adres: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=krabbe>.
17. Satoh J.I., Tokumoto H., Kurohara K. i wsp.: Adult-onset Krabbe disease with homozygous T1853C mutation in the galactocerebrosidase gene. Unusual MRI findings of corticospinal tract demyelination. *Neurology* 1997; 49: 1392-1399.
18. Heim P., Claussen M., Hoffmann B. i wsp.: Leukodystrophy incidence in Germany. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 71: 475-478.
19. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. i wsp.: The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum. Genet.* 1999; 105: 151-156.
20. Özkara H.A., Topçu M.: Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev.* 2004; 26: 363-366.
21. Hagberg B.: Clinical aspects of globoid cell and metachromatic leukodystrophies. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1971; 7: 103-112.
22. De Gasperi R., Gama Sosa M.A., Sartorato E.L. i wsp.: Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 1233-1242.
23. Bajaj N.P., Waldman A., Orrell R. i wsp.: Familial adult onset of Krabbe's disease resembling hereditary spastic paraplegia with normal neuroimaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 635-638.
24. Morse L.E., Rosman N.P.: Myoclonic seizures in Krabbe disease: a unique presentation in late-onset type. *Pediatr. Neurol.* 2006; 35: 154-157.
25. Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A.: Multiple mutations in the *GALC* gene in a patient with adult-onset Krabbe disease. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 116-119.
36. Saccardi R., Kozak T., Bocelli-Tyndall C. i wsp.: Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult. Scler.* 2006; 12: 814-823.
37. Samijn J.P., Boekhorst P.A., Mondria T. i wsp.: Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2006; 77: 46-50.
38. Okano H., Kaveko S., Okada S. i wsp.: Regeneration-based therapies for spinal cord injuries. *Neurochem. Int.* 2007; 51: 68-73.
39. McDonald J.W., Liu X.Z., Qu Y. i wsp.: Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat. Med.* 1999; 5: 1410-1412.
40. Wang L., Zhang Z., Wang Y. i wsp.: Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke* 2004; 35: 1732-1737.
41. Syková E., Jendelová P., Urdziková L. i wsp.: Bone marrow stem cells and polymer hydrogels – two strategies for spinal cord injury repair. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2006; 26: 1113-1129.
42. Yoon S.H., Shim Y.S., Park Y.H. i wsp.: Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells* 2007; 25: 2066-2073.
43. Féron F., Perry C., Cochrane J. i wsp.: Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 2005; 128: 2951-2960.
44. Lima C., Pratas-Vital J., Escada P. i wsp.: Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J. Spinal Cord Med.* 2006; 29: 191-203.
45. Wang Y., Zhang C., Wang L., i wsp.: Autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplant for treatment of nervous system damage and degenerative disease: A report of 42 cases. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2007; 11: 3994-3997.
46. Wichterle H., Lieberam I., Porter J.A., Jessell T.M.: Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002; 110: 385-397.
47. Deshpande D.M., Kim Y.S., Martinez T. i wsp.: Recovery from paralysis in adult rats using embryonic stem cells. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 32-44.
48. Gao J., Coggeshall R.E., Tarasenko Y.I., Wu P.: Human neural stem cell-derived cholinergic neurons innervate muscle in motoneuron deficient adult rats. *Neuroscience* 2005; 131: 257-262.
49. Nayak M.S., Kim Y.S., Goldman M. i wsp.: Cellular therapies in motor neuron diseases. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1762: 1128-1138.
50. Clement A.M., Nguyen M.D., Roberts E.A. i wsp.: Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 2003; 302: 113-117.
51. Mazzini L., Mareschi K., Ferrero I. i wsp.: Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2008; 265: 78-83.
52. Rowland L.P.: *Neurologia Meritta. Wyd. I polskie (red.) Kwieciński H., Kamińska A.M., Urban&Partner, Wrocław 2000.*
53. Palfi S., Condé F., Riche D. i wsp.: Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat. Med.* 1998; 4: 963-966.
54. Philpott L.M., Kopyov O.V., Lee A.J. i wsp.: Neuropsychological functioning following fetal striatal transplantation in Huntington's chorea: three case presentations. *Cell Transplant.* 1997; 6: 203-212.
55. Lee S.T., Chu K., Park J.E. i wsp.: Intravenous administration of human neural stem cells induces functional recovery in Huntington's disease rat model. *Neurosci. Res.* 2005; 52: 243-249.
56. Ryu J.K., Kim J., Cho S.J., i wsp.: Proactive transplantation of human neural stem cells prevents degeneration of striatal neurons in rat model of Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16: 68-77.
57. Pineda J.R., Rubio N., Akerud P. i wsp.: Neuroprotection by GDNF-secreting stem cells in a Huntington's disease model: optical neuroimage tracking of brain-grafted cells. *Gene Ther.* 2007; 14: 118-128.
58. Kim S.U.: Genetically engineered human neural stem cells for brain repair in neurological diseases. *Brain Dev.* 2007; 29: 193-201.
59. Valenzuela M.J., Sidhu K.S., Dean S.K., Sachdev P.: Neural stem cell therapy for neuropsychiatric disorders. *Acta Neuropsychiatrica* 2007; 19: 11-26.
60. Heese K., Low J.W., Inoue N.: Nerve growth factor, neural stem cells and Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2006; 15: 1-12.
61. Tuszynski M.H., Thal L., Pay M. i wsp.: A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2005; 11: 551-555.

Ciąg dalszy piśmiennictwa do pracy Anny Gójskiej i Walentego Michała Nyki pt. „Komórki macierzyste w neurologii” ze strony 39.