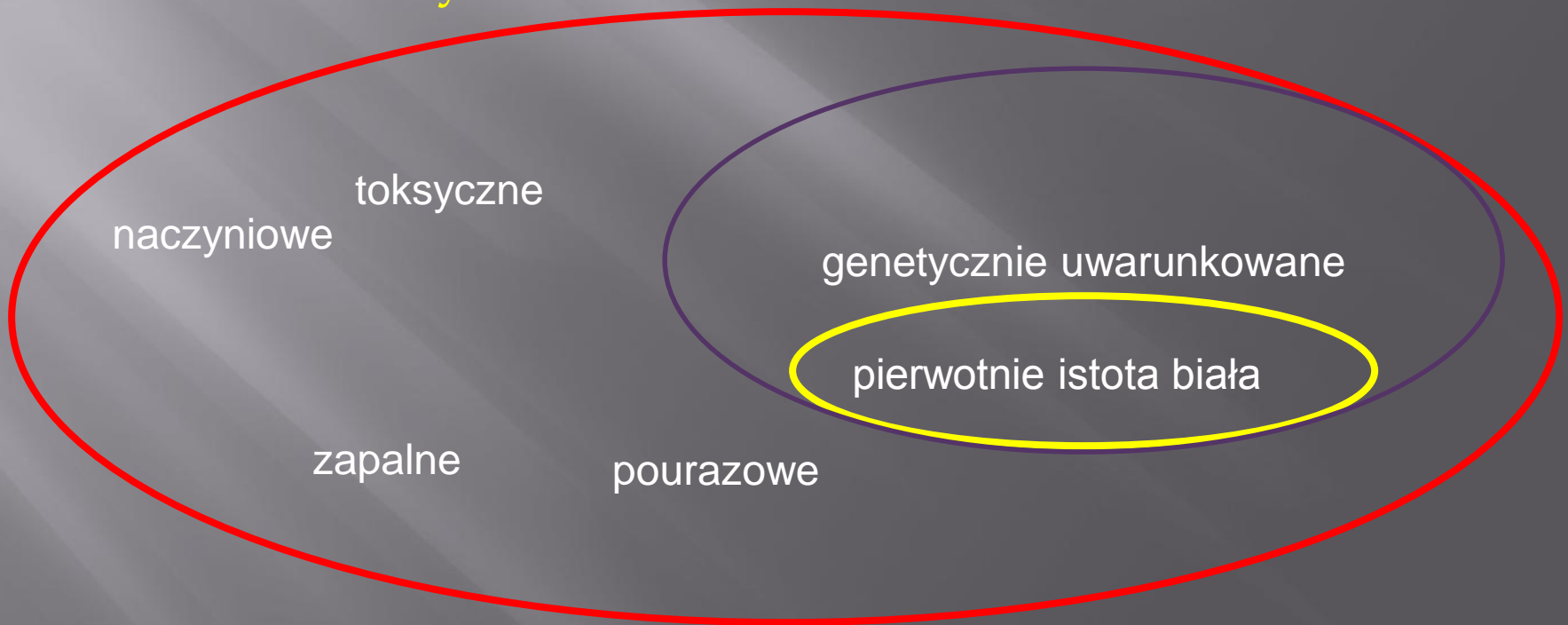


# ZMIANY W ISTOCIE BIAŁEJ. LEUKOENCEFALOPATIE I LEUKODYSTROFIE

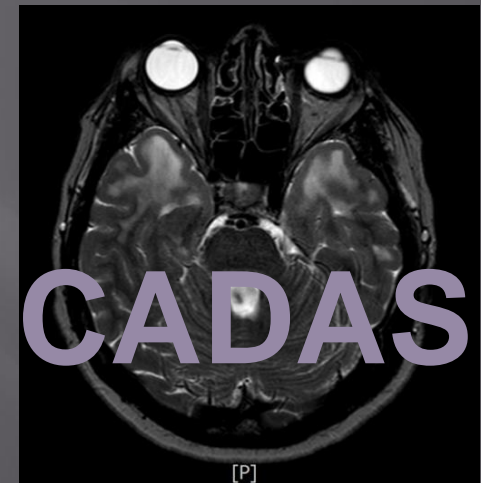
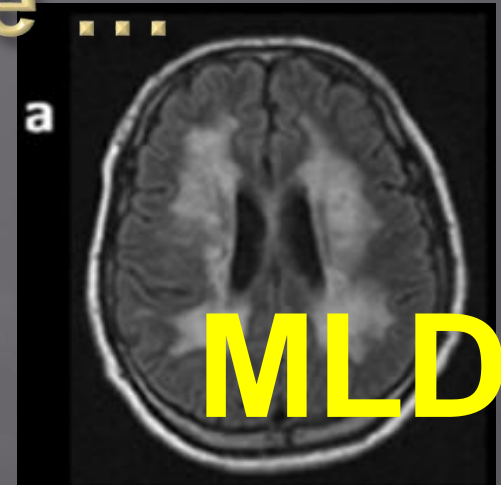
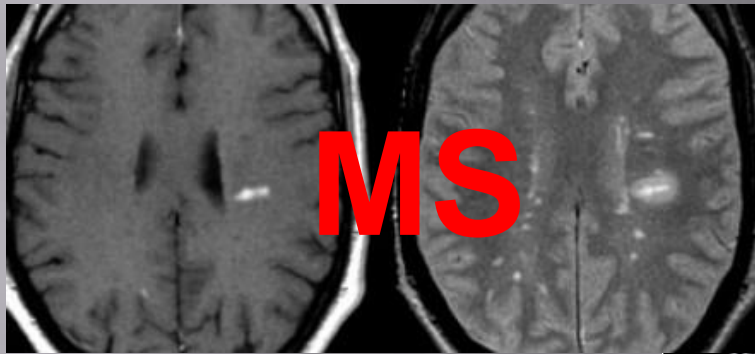
Iwona Kurkowska-Jastrzębska  
II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i  
Neurologii, Warszawa

# Definicje

- ▣ **Leukoencefalopatie** = choroba istoty białej
- ▣ Dziedziczna leukoencefalopatia
  - ▣ leukodystrofia



# Neuroobrazowanie ...



Pol-III related disorders (4H syndrome (hypomyelination, hypodontia and hypogonadotropic hypogonadism)	83.3%
18q minus syndrome	71.4%
X linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD)*	100%
Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia (including hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, HDLS, and Pigmentary type of orthochromatic leukodystrophy with pigmented glia, POLD)	70%
Aicardi-Goutières Syndrome (AGS)	91.7%
Alexander Disease (AxD)	91.7%
Autosomal Dominant Leukodystrophy with Autonomic disease (ADLD)*	100%
Canavan disease*	100%
Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)	72.7%
Chloride Ion Channel 2 (CIC-2) related leukoencephalopathy with intramyelinic oedema	63.6%
eIF2B related disorder (Vanishing White Matter Disease or Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination (CACH)	91.7%
Fucosidosis	83.3%
Globoid cell Leukodystrophy (Krabbe)*	100%
Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)	91.7%
Hypomyelination with Brainstem and Spinal Cord involvement and Leg Spasticity (HBSL)*	100%
Hypomyelination with congenital cataract (HCC)	91.7%
Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL)	91.7%
Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate (LTBL)	81.8%
Megalencephalic Leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)*	100%
Metachromatic Leukodystrophy (MLD) and its biochemical variants*	100%
Oculodentodigital dysplasia	71.4%
Pelizaeus Merzbacher disease (PMD) *	100%
Pelizaeus Merzbacher like-disease (PMLD)*	100%
Peroxisomal Biogenesis disorders (including Zelleweger, neonatal Adrenoleukodystrophy and Infantile Refsum)	70%
Polyglucosan Body Disease (PGBD)	72.7%
RNAse T2 deficient leukoencephalopathy	72.7%
Sialic acid storage disorders (Salla disease, Infantile Sialic Acid Storage Disease and Intermediate form)	83.3%
Single enzyme deficiencies of peroxisomal fatty acid beta oxidation (including only D-Bifunctional Protein Deficiency; Sterol Carrier Protein X (SCPx) deficiency; Peroxisomal acyl-CoA-Oxidase Deficiency)	75%
Sjögren-Larsson syndrome*	100%
SOX10-associated PCWH: peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease	70%

## Inborn Errors of Metabolism

- 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency
- Adenylosuccinate lyase deficiency
- Aspartylglucosaminuria
- Cerebral Folate Transport Deficiency (*FOLR1*)
- D-2-Hydroxyglutaric Aciduria (D2HGA 1 and 2)
- Dihydropterine reductase (DHPR) deficiency
- Defects in N-Glycan synthesis
- Defects in O-Glycan synthesis and other congenital muscular dystrophies
- Disorders of glycoprotein degradation (alpha mannosidosis, beta mannosidosis and sialidosis, excluding fucosidosis)
- Disorders of Branched Chain Aminoacids (BCAAS) and other Amino acid disorders (Including untreated propionic aciduria, methylmalonic aciduria, isovaleric aciduria, maple syrup Urine Disease (MSUD) (Excluding E3 subunit deficiency)
- Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration
- Fumarate hydratase deficiency
- Galactosemia type I
- Glutaric aciduria type I (GA-I)
- Glutaric aciduria type II (GA-II) or Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD)
- GM1 and GM2-Gangliosidosis, Infantile onset
- Hereditary Homocystinurias
- HMG-CoA lyase deficiency
- L 2 hydroxyglutaric aciduria
- Menkes disease
- Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency
- Mucopolidosis type IV
- Mucopolysaccharidosis including MPS type II (Hunter syndrome) and Sanfilippo syndrome
- Multiple carboxylase deficiency, including biotinidase deficiency and holocarboxylase synthase deficiency
- Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL), Infantile onset
- Niemann-Pick C
- Nonketotic hyperglycinemia
- Phenylketonuria(PKU)
- Ribose 5 phosphate isomerase deficiency
- Succinic Semialdehyde
- Dehydrogenase (SSDH) Deficiency (or 4-Hydroxybutyric Aciduria)
- Urea cycle disorders (Carbamoylphosphate synthetase I deficiency, Ornithine trans- carboxylase deficiency, Citrullinemia type I, Argininosuccinic-aciduria, Arginase deficiency, NAGS deficiency, HHH syndrome)
- Wilson's disease

## Vascular disorders

- Band-like intracranial calcification with simplified gyration and polymicrogyria, caused by mutations in *OCNL*, encoding a tight junction protein expressed in endothelia in the brain
  - Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) and Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL)
  - Cerebro Retinal Microangiopathy with Calcifications and Cysts or Coats Plus Syndrome
  - COL4A1* or *COL4A2* related disorder
  - Fabry disease
  - Labrune's Syndrome or Leukoencephalopathy with Calcifications and Cysts
- Mitochondrial and energy metabolism disorders**
- Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke (MELAS)
  - Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE)
  - Pyruvate carboxylase (PC) deficiency
  - Pyruvate Dehydrogenase deficiency
  - Mitochondrial depletion syndromes (*POLG1* and others)
  - Succinate Dehydrogenase deficiency
  - Complex I deficiency such as *NDUFS1*, *NUBPL*
  - Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases including *FARS2* (Alpers Encephalopathy) and *MARS2* (ARSAL or Autosomal Recessive Spastic Ataxia with Leukoencephalopathy)
- Other**
- AGC1* Related disorders
  - AIMP1* related disorders
  - BCAP31 related disorder (X-linked phenotype with Deafness, dystonia and central hypomyelination)
  - Cockayne syndrome and trichothiodystrophy
  - CMTX (X linked Charcot Marie Tooth)
  - DAG* related disorder
  - Dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA)
  - Familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other genetic disorders with macrophage activating syndrome
  - Fragile X Premutation
  - Giant Axonal Neuropathy
  - GPR56* related disorders
  - HSPD1* related disorders (or Mitchap60)
  - Hypomelanosis of Ito (HMI) (or incontinentia pigmenti achromians)
  - Incontinentia Pigmenti
  - JAM3* related disorders
  - LAMA2* related congenital muscular dystrophy
  - MCT8 (*SLC16A2*) related disorders
  - Myotonic dystrophy (DM)
  - Neuronopathic form of malignant infantile osteopetrosis
  - Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe (OCRL)
  - Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOS) or Nasu Hakola disease
  - SPG11 and SPG15
  - Spondyloenchondrodysplasia
  - Syndrome of Ravine (intronic mutations in *SLC7A2*)
  - Woodhouse Sakatai Syndrome



# Leukoencefalopatia i co dalej?



# Dokładny wywiad rodzinny

- ▣ Choroby psychiczne
- ▣ Ołępienie
- ▣ Problemy szkolne
- ▣ Chód
- ▣ **Wzrok, słuch**
- ▣ Choroby serca, nerek
- ▣ **Neuropatie**
- ▣ Niski wzrost, zmiany skórne, wrodzone nieprawidłowości
- ▣ **Kto z rodziny chorował?**



# Sposób dziedziczenia

- **Dziedziczenie AD:**

CADASIL, COL4A1, RVCL, HDLS, ADLD, ch. Aleksandra

- **Dziedziczenie AR:**

MLD, ch. Krabbego, CTX, VWMD, MNGIE, CARASIL, LBSL, APBD

- **Dziedziczenie związane z chromosomem X :**

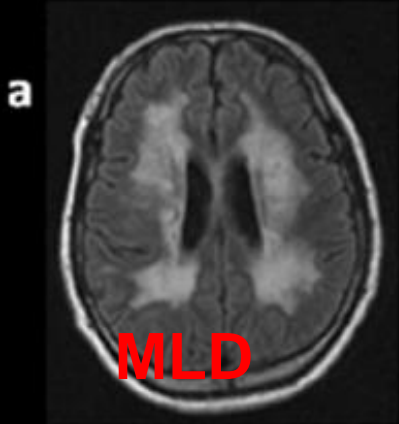
X-ALD/AMN, ch. Fabry,ego, FXTAS,

# Elementy w wywiadzie

- ▣ Objawy inny niż neurologiczne:
  - Zaburzenia endokrynologiczne (brak miesiączki u kobiet), syndaktylia, zmiany kostne, zmiany skórne (żółtaki),
- ▣ Zaburzenia psychiatryczne, postępujące otępienie
- ▣ Postępująca parapareza
- ▣ Zaburzenia ze strony narządu wzroku, słuchu

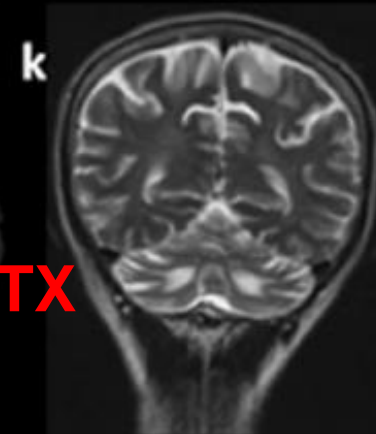
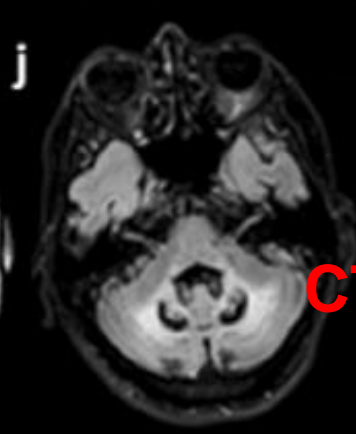
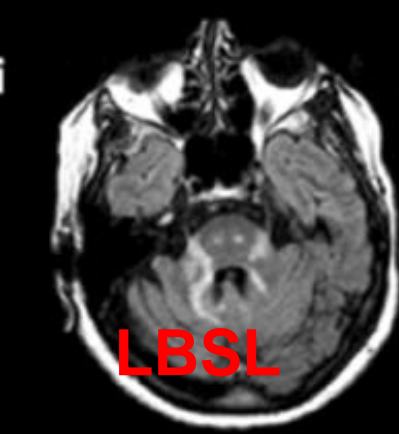
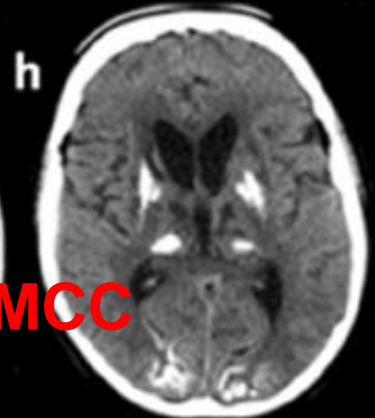
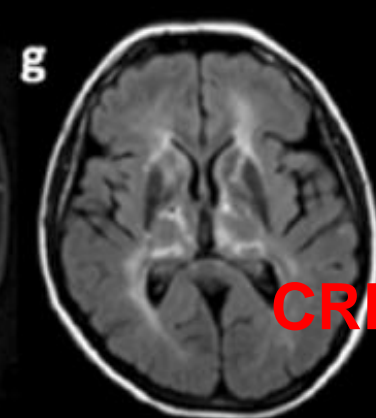
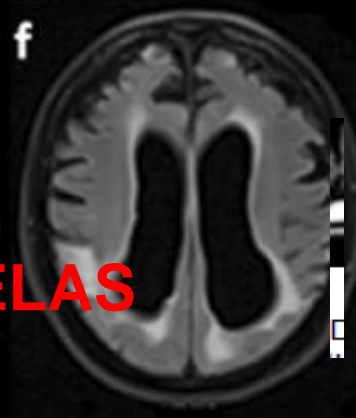
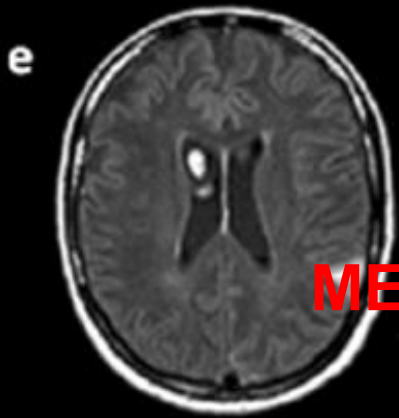
Neuropatia	CTX, CMT, ch. mitochondrialne, Fabry, AOPMD, PBD MLD (często nie stwierdza się u dorosłych), choroba Krabbego
Ataksja	CTX, choroba Alexandra , APBD , VWM
Objawy psychiatryczne	X ALD, MLD VWM. HDLS
Objawy piramidowe / spastyczność	X ALD/AMN, choroba Krabbego CTX, VWM APBD, HDLS
Objawy opuszkowe i mioklonie podniebienia	choroba Alexandra u dorosłych
Dystonie / dyskinezy	Acyduria glutarowa typu 1
Objawy autonomiczne	ADLD
Migrena i udar	CADASIL
Inne	Makrocefalia - choroba Alexandra, acydurie organiczne MLC

Zmiany skórne	CTX, Fabry, melanodermia (ALD) żółtaki - CTX
Endokrynopatia	Niewydolność jajników – VWMD Niewydolność nerek – ALD, AMN Cukrzyca-ch. mitochondrialne
Objawy oczne	Zaćma – CTX, COL4A1, ch. mitochondrialne Cornea verticilata – Fabry Retinitis pigmentosa – ch. Mitoch, ch. Krabbego, Zwyrodnienie siatkówki – ch. Krabbego, choroby mitochondrialne, zespół Cockayne'a Teleangiektazje siatkówkowe – CRMCC Zanik n.II- MLD, choroba Krabbego, choroby mitochondrialne, PMD Ślepotą korową-ch. Krabbego Oczopląs - PMD
Niedosłuch	Fabry, ch.mitochondrialne
Objawy trzewne	Biegunki – CTX Kardiomiopatia- Fabry, ch. mitochondrialne Nefropatia - Fabry, COL4A1
Zmiany kostne	Osteopenia - COL4A1, Złamania po niewielkich urazach - Choroba Nasu-Hokola

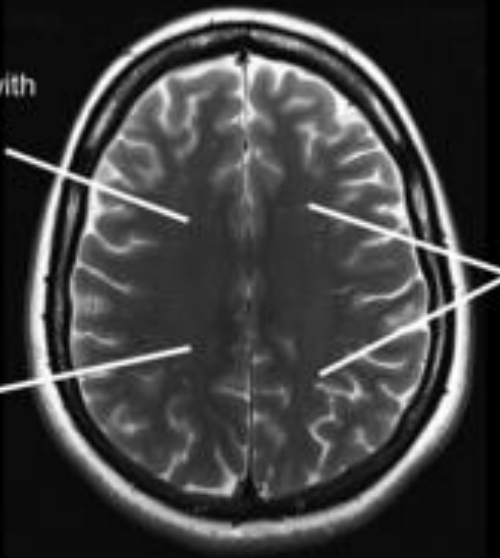


b

**Ch. Krabbe**



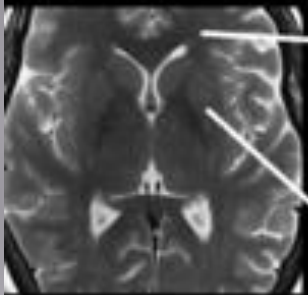
White matter changes with a frontal predominance:  
 • HDLS  
 • Alexander disease



Fronto-parietal changes:  
 • ADLD

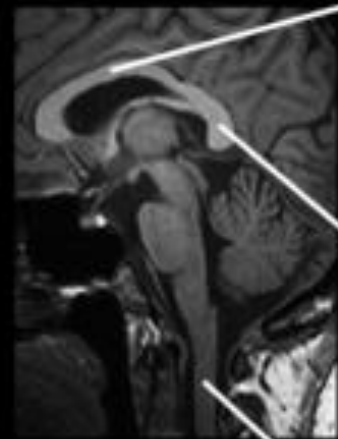
Diffuse white matter change:  
 • MLC  
 • VWM

Posterior white matter changes:  
 • X-linked ALD  
 • Krabbe



Frontal periventricular:  
 • MLD

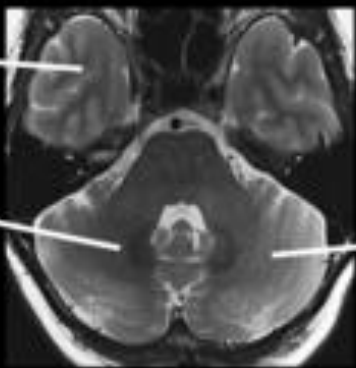
White matter change and basal ganglia involvement:  
 • Mitochondrial disease



Thinning of corpus callosum:  
 • ADLD  
 • VWM  
 • HDLS

Hyperintensities within corpus callosum:  
 • HDLS  
 • VWM  
 • MLD  
 • X-linked ALD  
 • Krabbe

Anterior temporal lobe white matter change:  
 • CADASIL

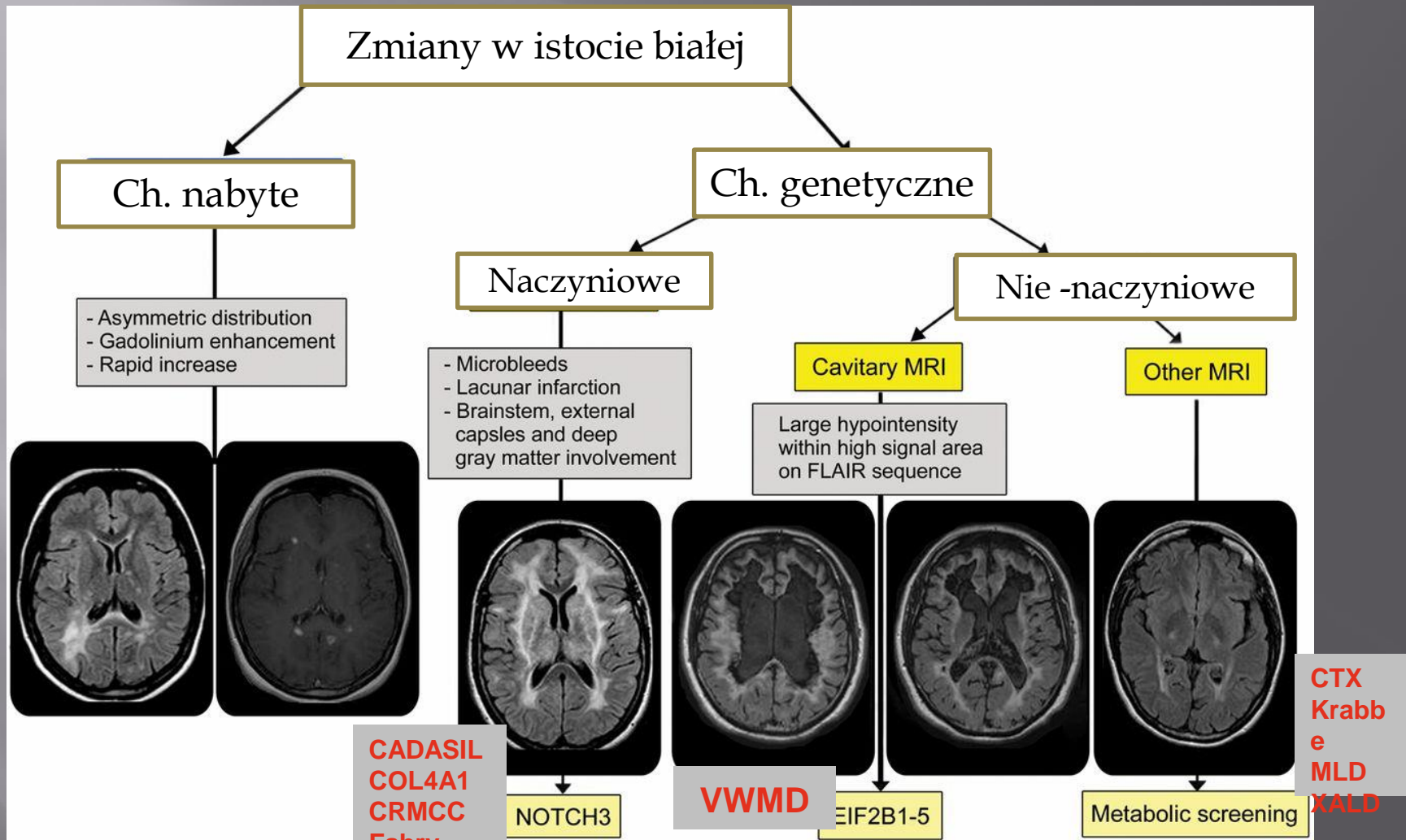


Dentate nucleus T2W hypointensity:  
 • CTX

Cerebellar white matter changes:  
 • Alexanders disease  
 • CTX  
 • PMD  
 • Mitochondrial disease (with associated cerebral change)

Spinal cord atrophy:  
 • APBD  
 • X-linked ALD (AMN form)  
 • Alexander disease

**Figure 1 Diagnostic algorithm of the white matter hyperintensities** FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.



Pierre Labauge et al. *Neurol Clin Pract* 2014;4:287-295



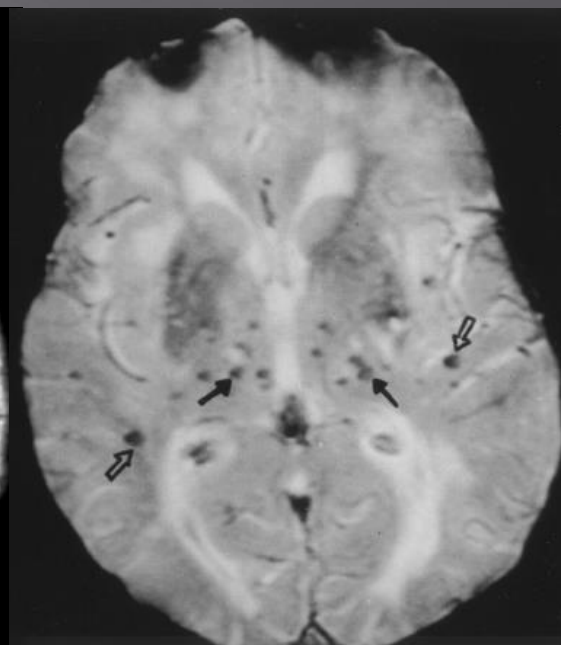
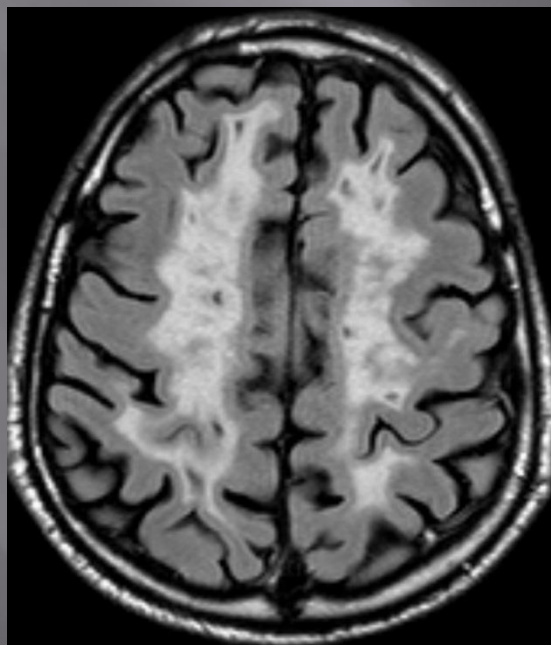
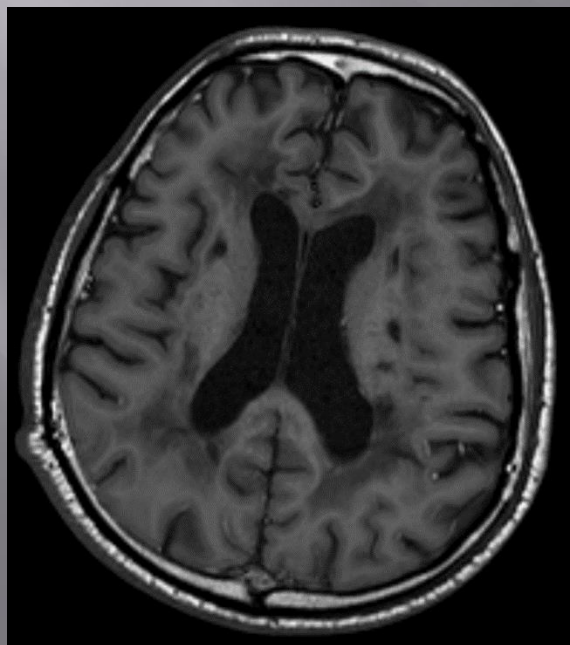
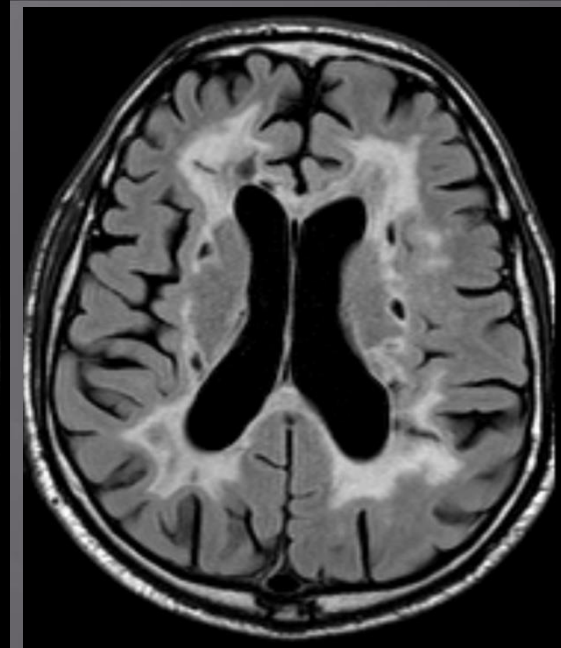
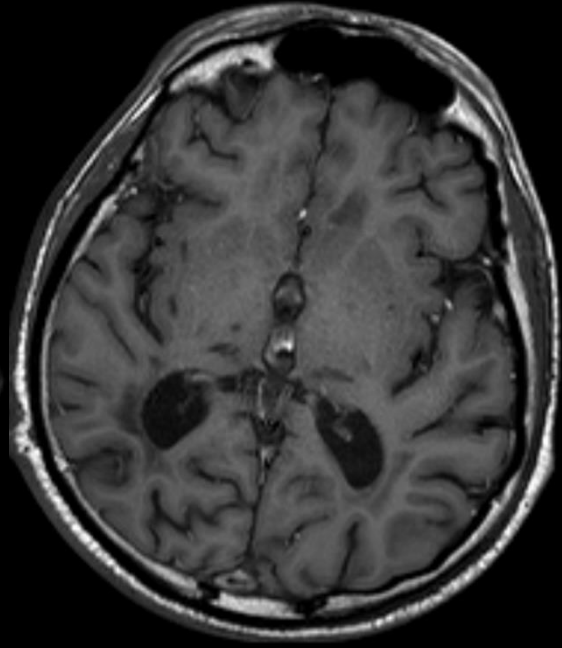
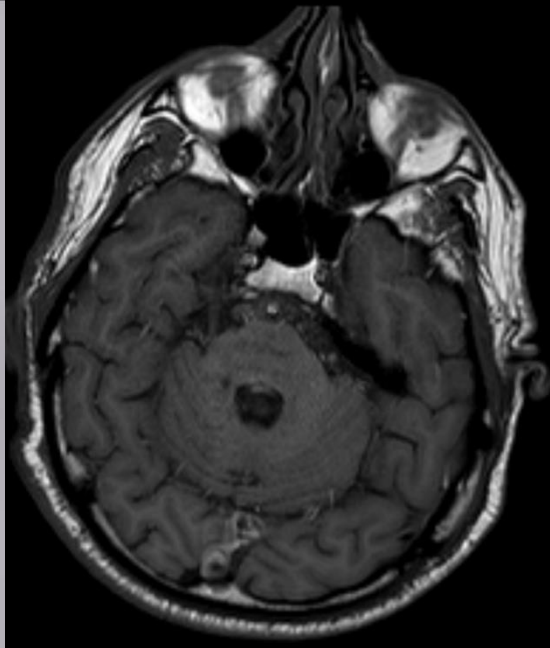
# 1.

- ▣ 57-letni mężczyzna przyjęty do szpitala z powodu pierwszego w życiu udaru mózgu



# 1. wywiad

- ▣ Migreny od 30rż
- ▣ Zaburzenia poznawcze postępujące od 3-4 lat
- ▣ Depresja od 5 lat
- ▣ Padaczka od 9 lat
- ▣ Tętniak aorty brzusznej
- ▣ Zawał serca z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową 15%
- ▣ Papierosy od wielu lat

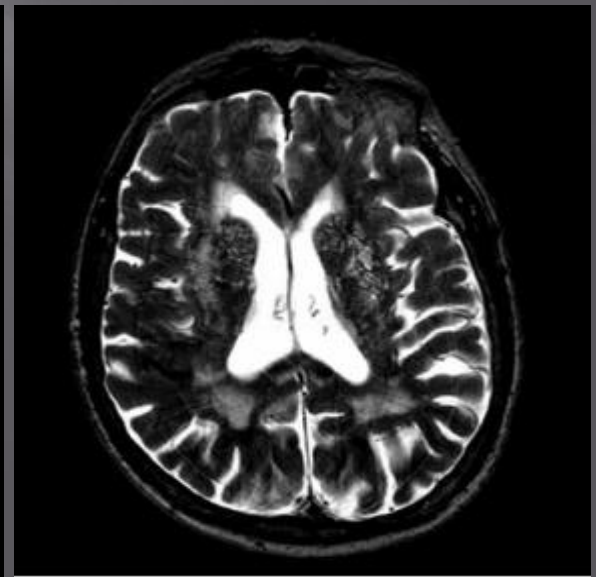
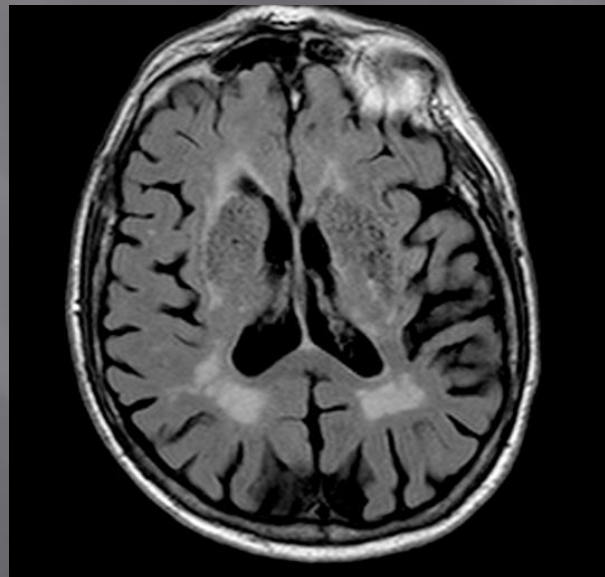
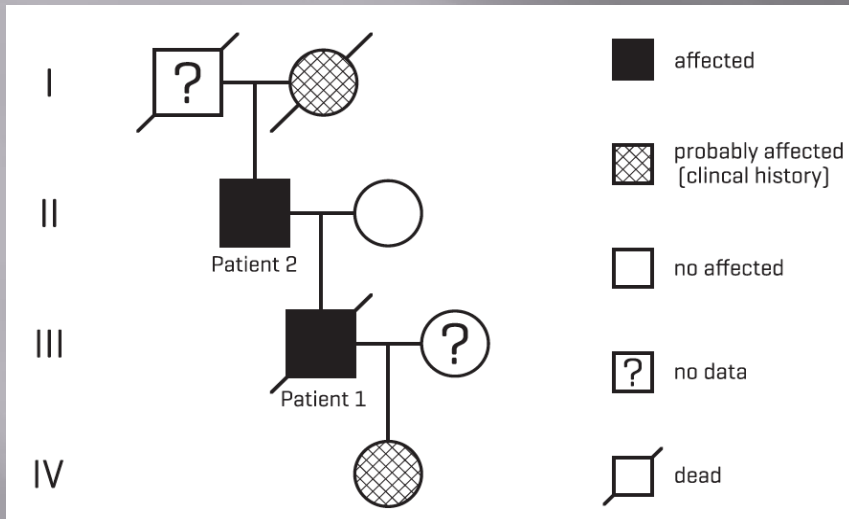


# 1. Wywiad rodzinny

- ▣ Matka – nadciśnienie tętnicze,
- ▣ Ojciec – choroba wieńcowa, padaczka, tętniak aorty brzusznej

- ▣ W badaniu biopsji skórno-mięśniowej stwierdzono osmofilny materiał w ścianach naczyń tzw GOM
- ▣ Diagnostyka genetyczna potwierdziła rozpoznanie CADASIL

# 1. wywiad rodzinny



# CADASIL

Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatja z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (*Cerebral Autosomal Dominant Arteropathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* – CADASIL)

- dziedziczną autosomalnie dominującą
- spowodowaną mutacją w genie *NOTCH3* (chromosom 19, białko receptorowe Notch3)
- najczęstsza uwarunkowana genetycznie jednogenowa choroba małych naczyń (20% udarów z małych naczyń)
- Szacowana częstość występowania populacji w Wielkiej Brytanii - 2 / 100 000 (Narayan i wsp. , Neurology 2012).
- Badanie genetyczne w grupie 1000 pacjentów powyżej 70rż, z udarem lakunarnym , sporadycznym: mutację CADASIL u 0.5 %; w grupie z nasiloną leukoarajożą w MRI odsetek był 3xwyższy (1.5%)

• (Rutten-Jacobs i wsp. 2015, Stroke)

# CADASIL

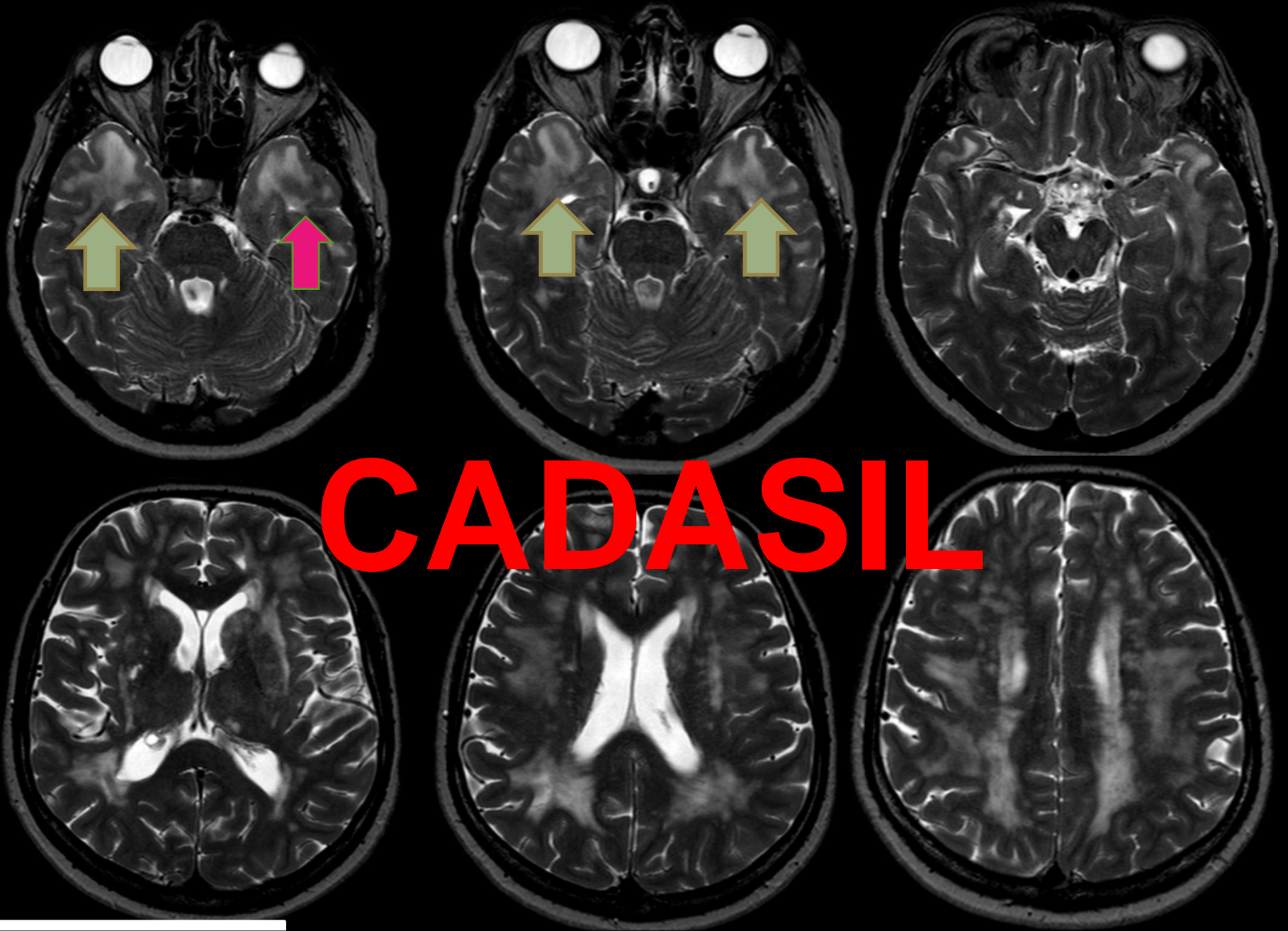
- ▣ Obraz kliniczny
  - migrenowe bóle głowy (40-60%),
  - udary lakunarne (20-70rż; 85%)
  - zaburzenia funkcji poznawczych (35rż, 75%)
  - apatia i zaburzenia nastroju (40% i 30%)
- ▣ Inne: padaczka 10%
- ▣ Poza oun?: zawał serca (25%), zajęcie tt. nerkowych, neuropatia, uszkodzenie naczyń siatkówki

# CADASIL

## Obrazowanie

- Rozlane zmiany w istocie białej hiperintensywne w T2 do 15 lat przed początkiem objawów, typowo nieprawidłowe MRI przed 35 rż
- Zlewająca się leukoarajoza z zajęciem przednich biegunów płatów skroniowych – bardzo charakterystyczne!
- Udary lakunarne, krwawienia podkorowe, poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych (zanik)

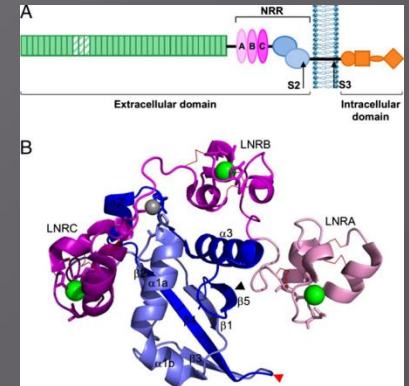




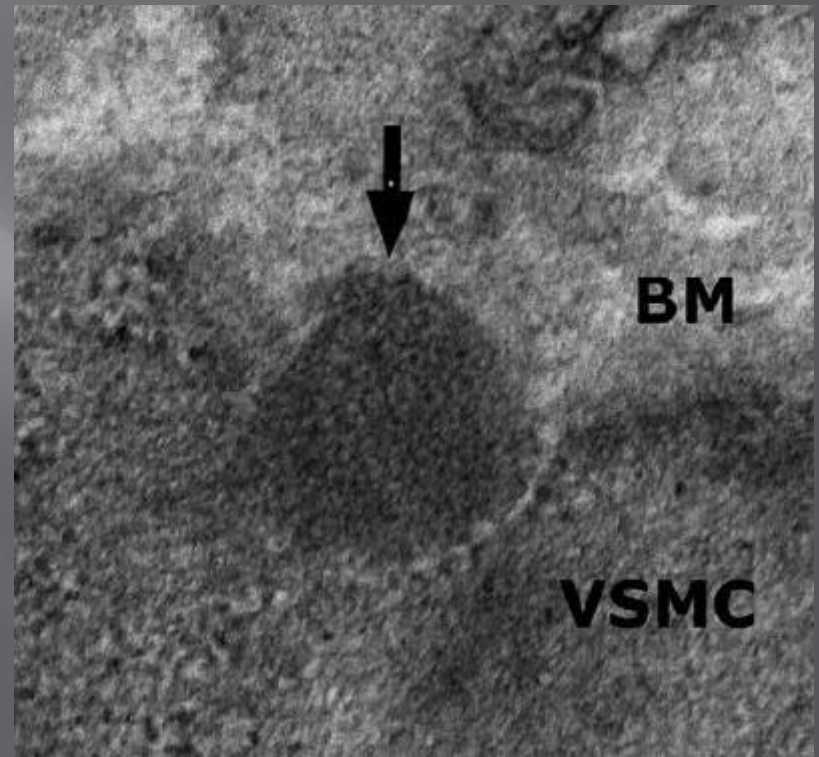
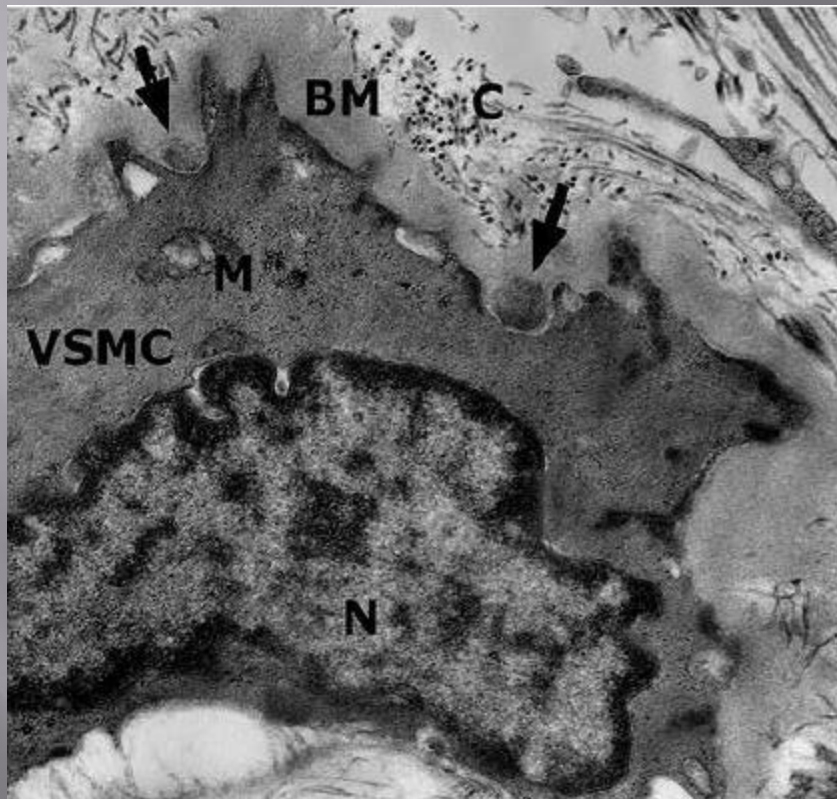
# CADASIL

# CADASIL

- Diagnostyka
- Badania genetyczne
  - Gen *NOTCH3* składa się z 33 eksonów.
  - Mutacje patogene zlokalizowane są głównie w eksonach 2-24, które kodują motyw EGF w domenie zewnątrzkomórkowej białka.
  - 69% spośród wszystkich mutacji zidentyfikowano w eksonach 3 i 4 [Markus i wsp.2000].
- Biopsja skórno-mięśniowa:
  - Biopsja skórno-mięśniowa - w mikroskopie elektronowym obserwuje się złogi granularnego osmofilnego materiału (*granular osmiophilic material* - **GOM**) gromadzącego się na powierzchni komórek mięśni gładkich naczyń. W złogach GOM wykryto fragment receptora Notch3.



# GOM



# CADASIL

The CADASIL Scale has been proposed as a tool for the pre-genetic screening of CADASIL (with a reported sensitivity of 96.7% and specificity of 74.2%) [129]

---

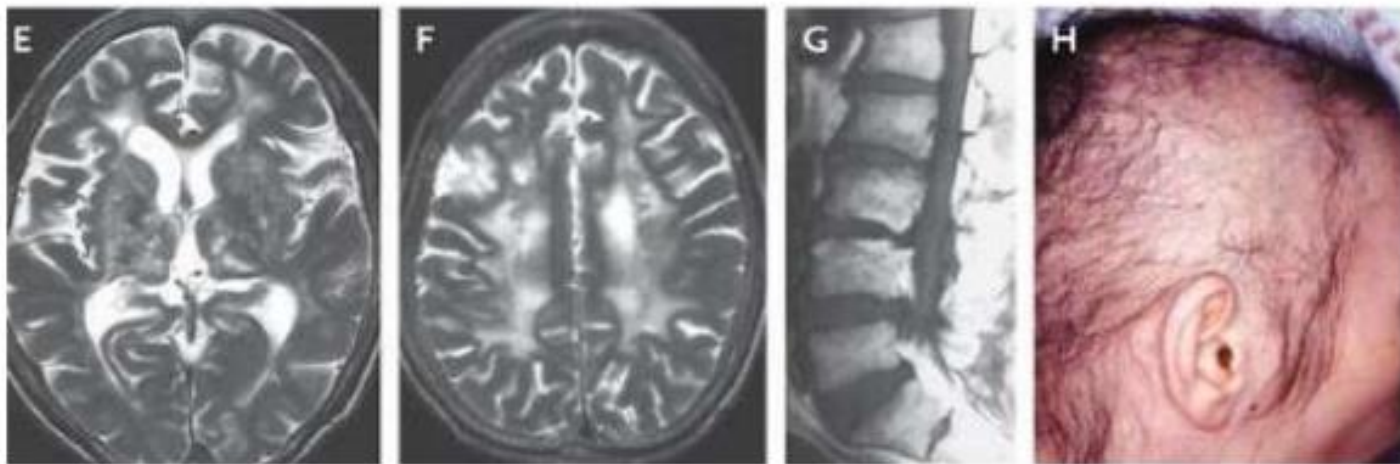
Migraine	1
Migraine with aura	3
TIA or stroke	1
TIA/stroke onset $\leq$ 50 y	2
Psychiatric disturbances	1
Cognitive decline/dementia	3
Leukoencephalopathy	3
Leukoencephalopathy extended to temporal pole	1
Leukoencephalopathy extended to external capsule	5
Subcortical infarcts	2
Family history* in at least 1 generation	1
Family history* in at least 2 generations	2

---

# CARASIL

## 補足1. CARASIL

1. 常染色体劣性遺伝性小血管病
2. *HTRA1*遺伝子変異
3. 脳小血管病, 腰痛・脊椎変性, 早発性禿頭

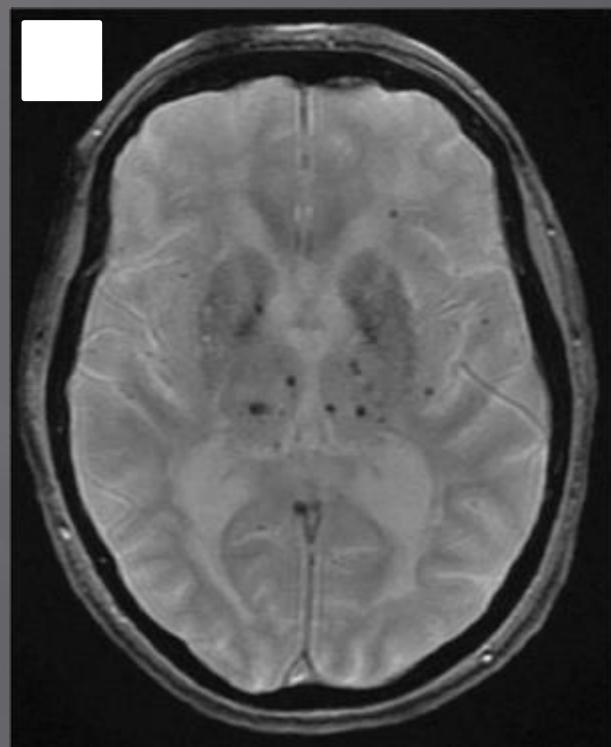
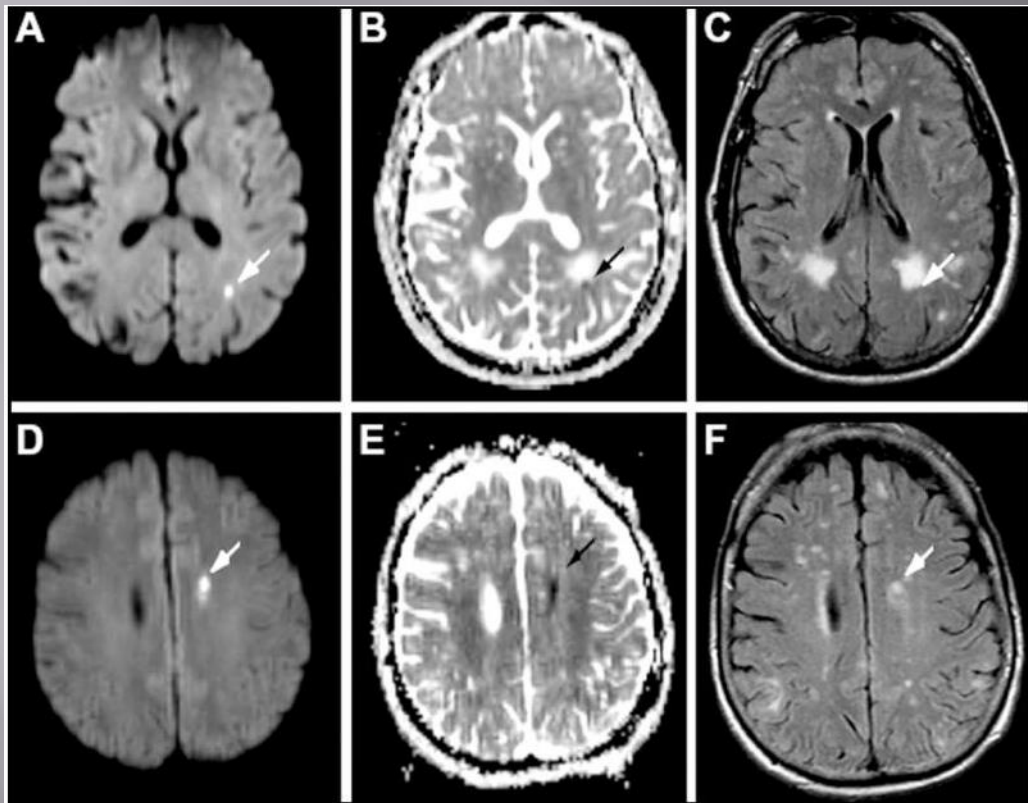


画像はCADASILと相違なし

Hara et al. N Engl J Med 2009; 360:1729-1739

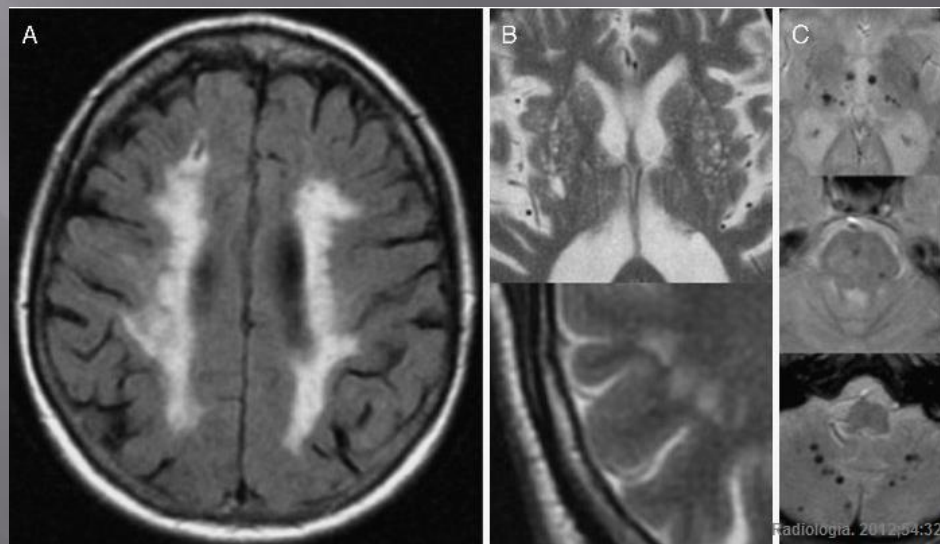
# Leukoencefalopatie genetyczne z zajęciem małych naczyń

- ▣ Cechy radiologiczne: udary lakunarne, zmiany hiperintensywne w istocie białej w T2/FLAIR
  - Typowo zajęcie torebki zewnętrznej i wzgórz, przednich części płatów skroniowych
- ▣ Mikrokrwawienia mózgowe asymptomatyczne (gradient echo MRI)
- ▣ Symptomatyczne krwawienia podkorowe
- ▣ Zwapnienia
- ▣ Poszerzenie przestrzeni przynaczyniowych

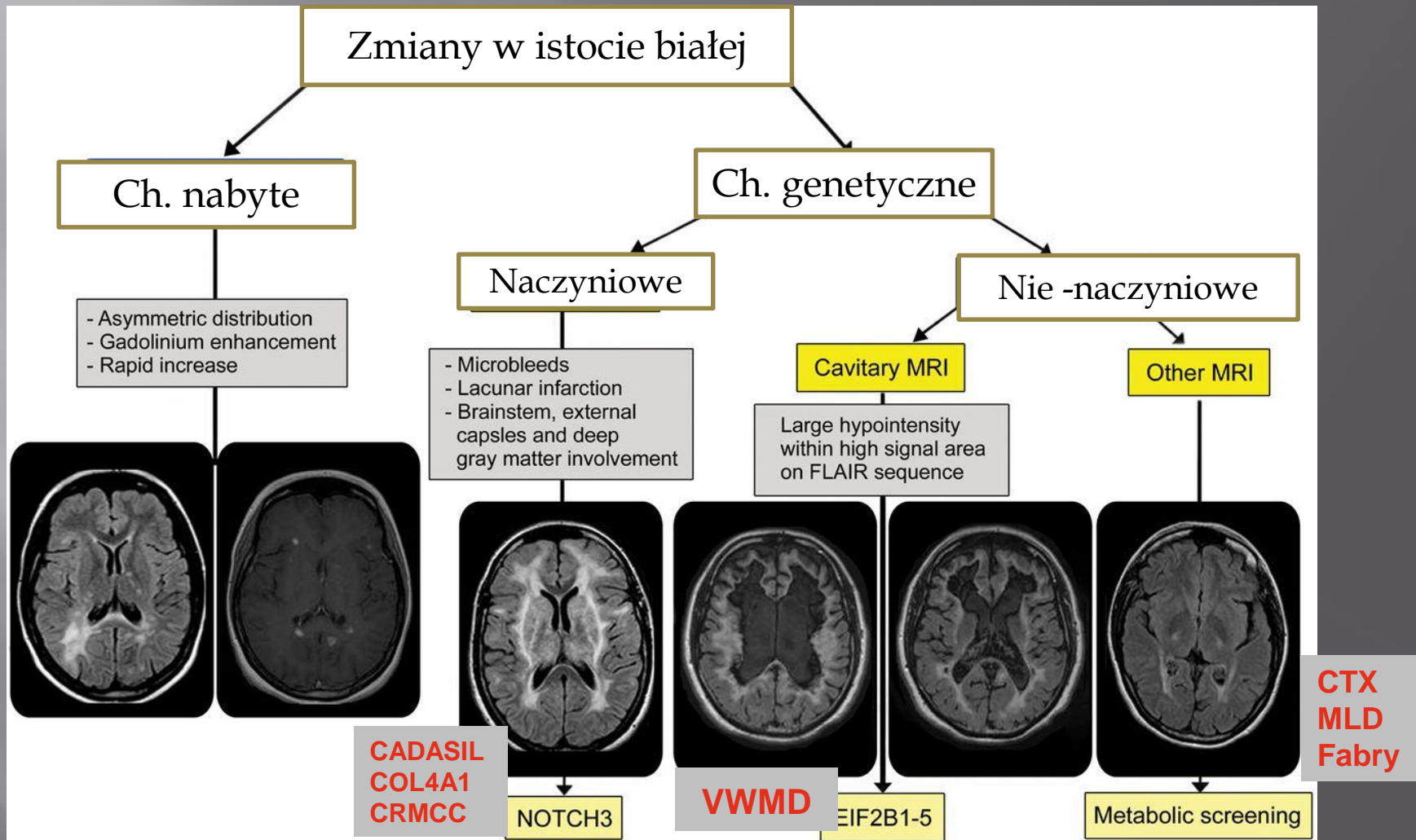


Tan&Markus, J Neurol 2015

Smith , Stroke 2010



**Figure 1 Diagnostic algorithm of the white matter hyperintensities** FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.



Pierre Labauge et al. *Neurol Clin Pract* 2014;4:287-295





# Arteriopatia COL4A1

- ▣ Choroba wieloukładowa (OUN, oko, nerki, mięśnie, tętniaki w MRI)
- ▣ Leukoencefalopatia, porencefalia, krwotoki wewnątrzczaszkowe, choroby oczu
- ▣ HANAC –Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and cramps
- ▣ Różna manifestacja, zmienność rodzinna

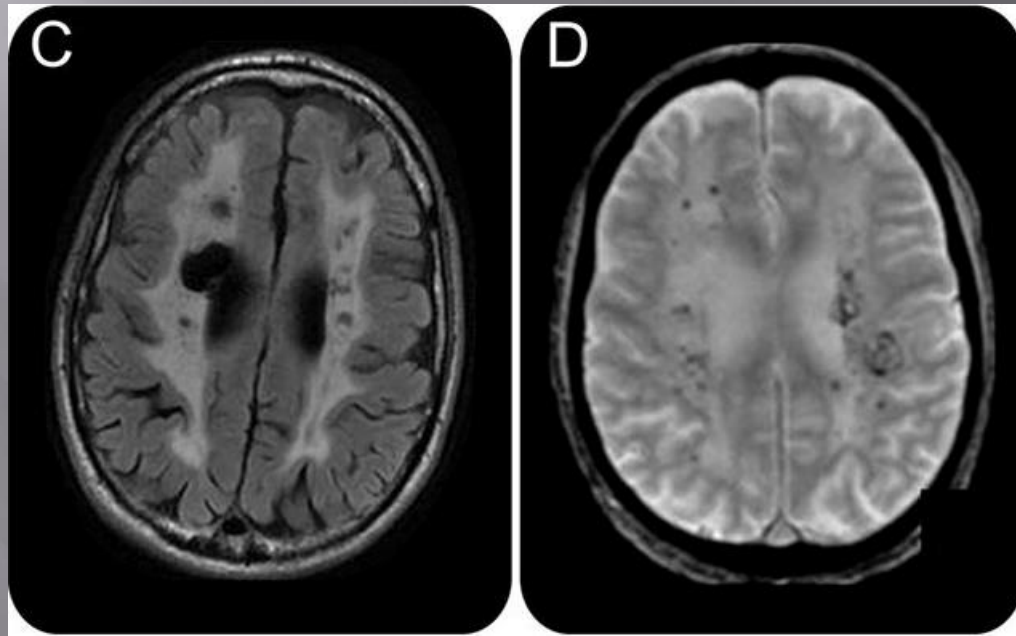
# Arteriopatia COL4A1

- ▣ AD, mutacja w genie COL4A1 gene kodującym typ IV kolagenu
- ▣ Choroba wieloukładowa (OUN, oko, nerki, mięśnie, tętniaki w MRI)
- ▣ **Częsta manifestacja w wieku dorosłym – krwotoki wewnątrzczaszkowe podkorowe, udary lakunarne u chorych poniżej 50 rż**

## Klinicznie:

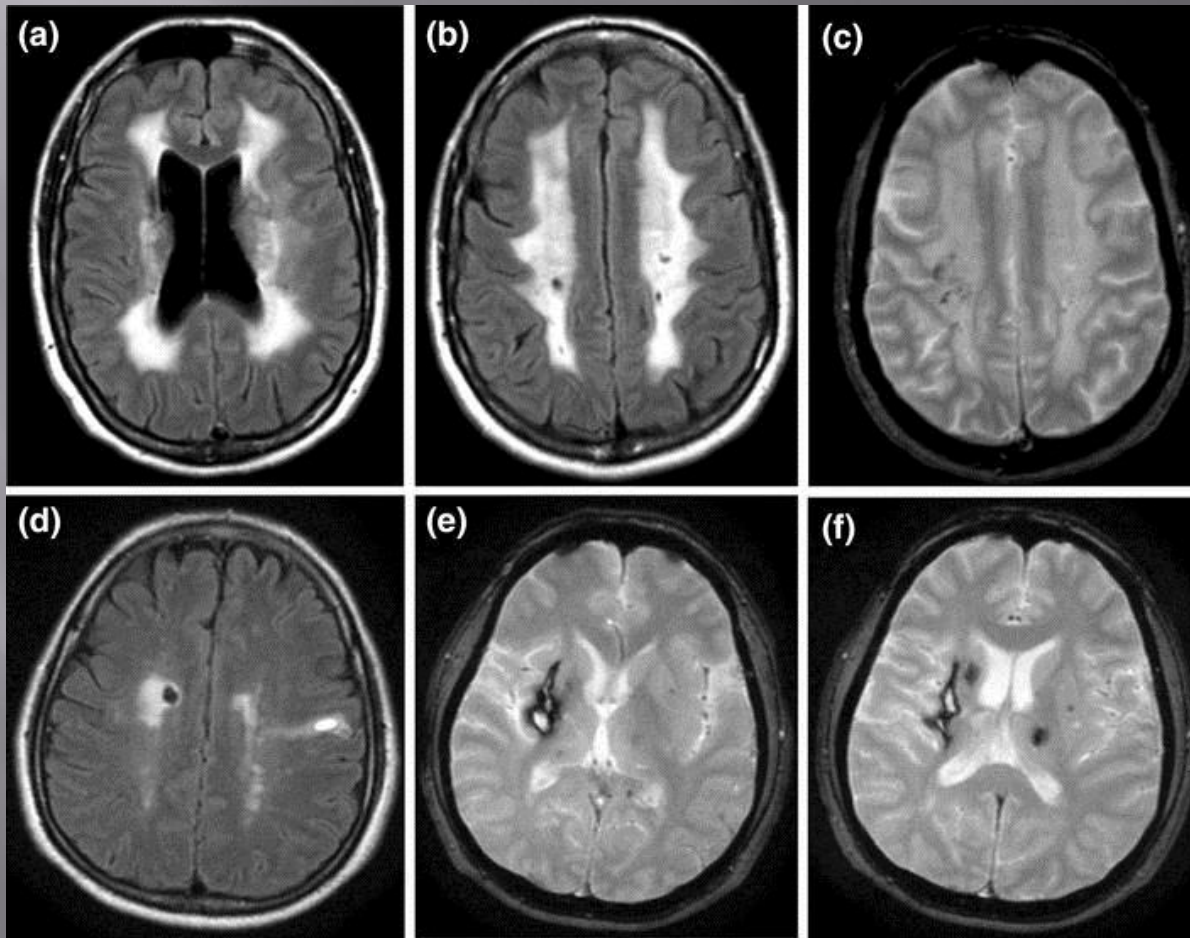
- ▣ Napady padaczkowe, zaburzenia poznawcze, otepienie, utrata wzroku
- ▣ Objawy „układowe”:
  - Agenezja nerek
  - Objawy ze strony mięśni, serca, objaw Raynaud
  - Choroby oczu (jaskra, zaćma, krętość tętniczek siatkówki, krwotoki do siatkówki)

# Arteriopatia COL4A1

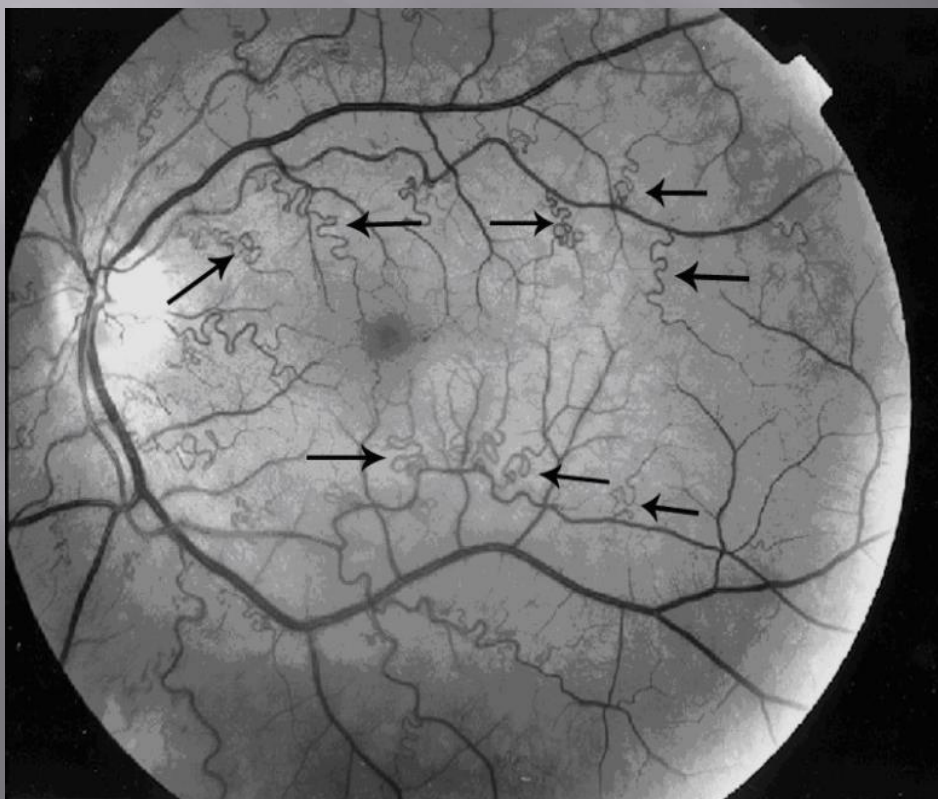


W MR- hiperintensywne zmiany w istocie białej w MRI i mikrokrwawienia w T2\*  
(obszary podkorowe i korowo-podkorowe)  
Poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe w jadrach podkorowych  
Porencefalia  
U-fiber – zaoszczędzone, płaty skroniowe zaoszczędzone

# Arteriopatía COL4A1



# Zespoły związane z mutacją w genie *COL4A1*



# CRMCC

- ▣ Cerebroretinal Mikroangiopathy with Calcifications and Cysts – Mikroangiopatia mózgowo-siatkówkowa ze zwapnieniami i obecnością cyst

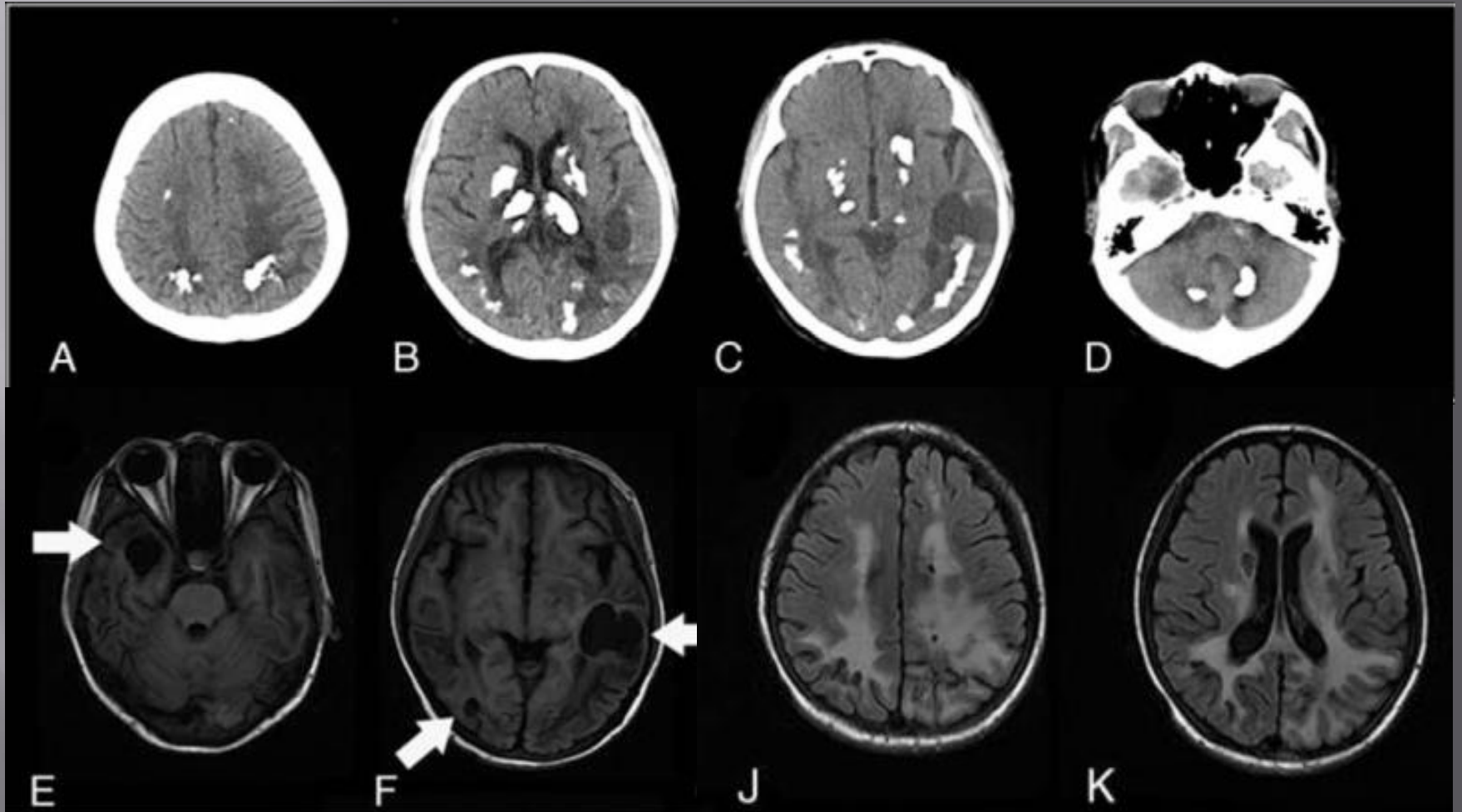
# Zespół CRMCC

- Leukoencefalopatia

## Objawy dodatkowe

- Teleangiektazje siatkówkowe
- Nadciśnienie wrotne
- Osteopenia
- Rzadkie włosy
- Dystroficzne paznokcie
  
- Mutacja w genie CTC1

# CRMCC

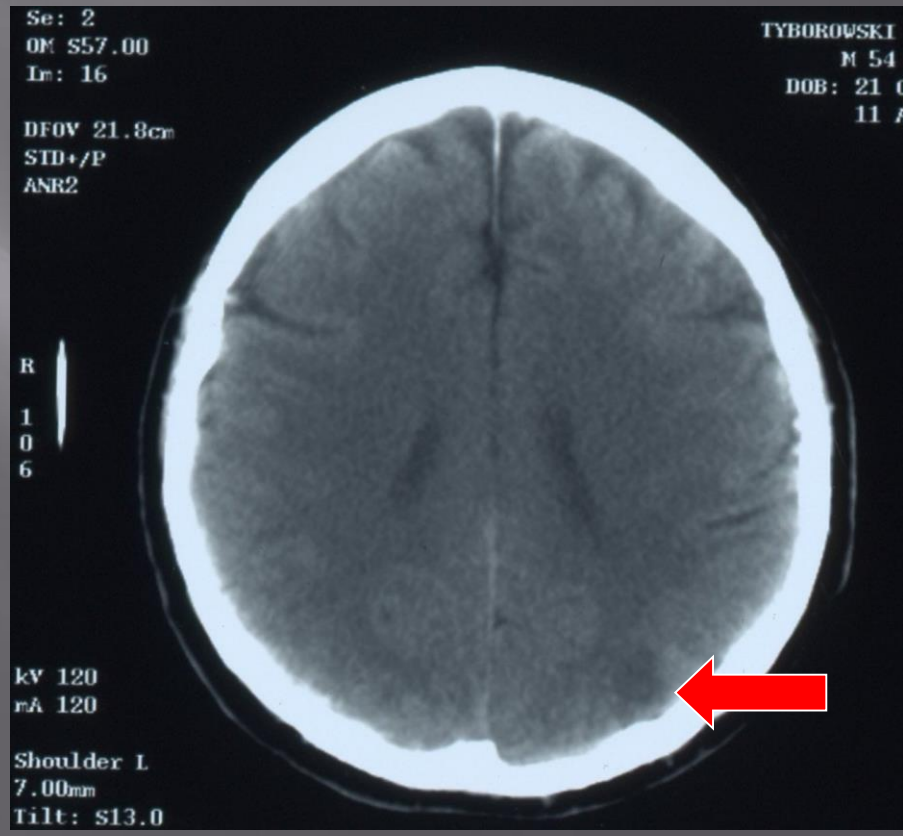
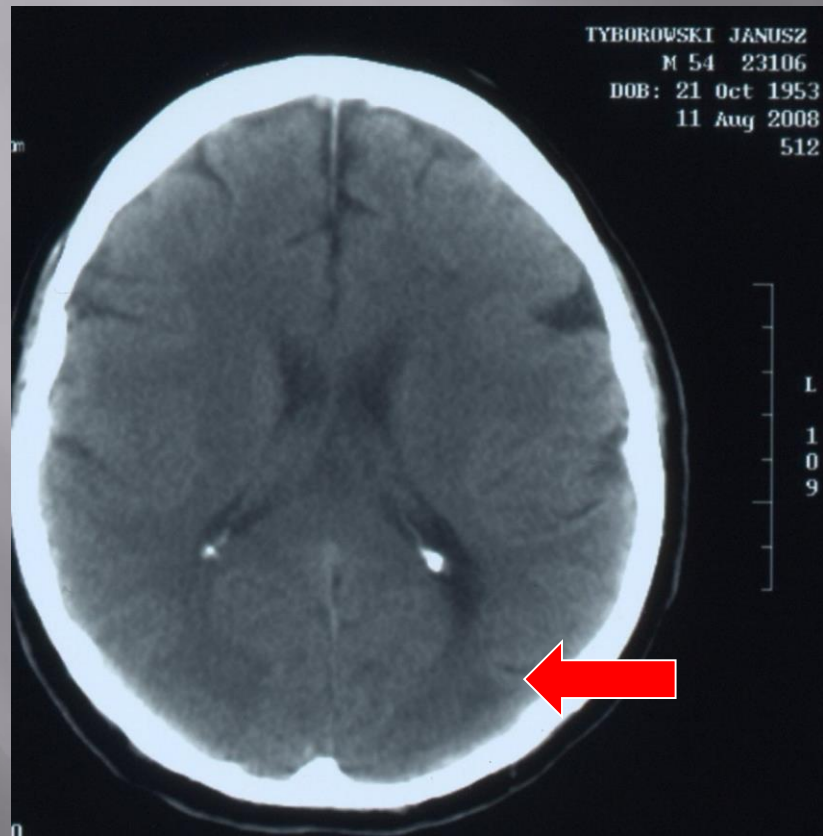


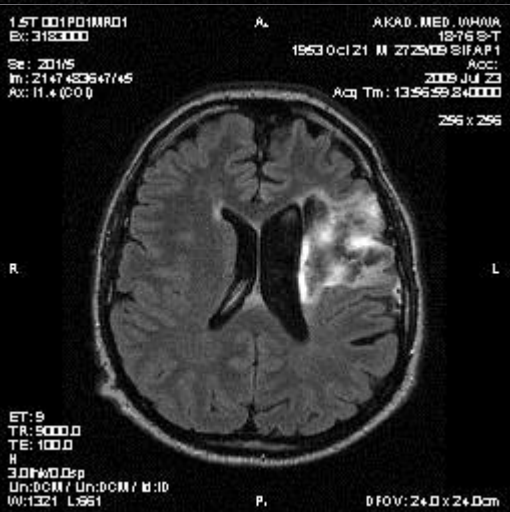
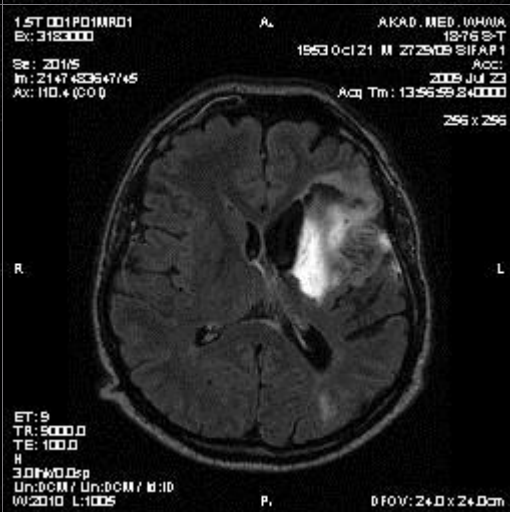
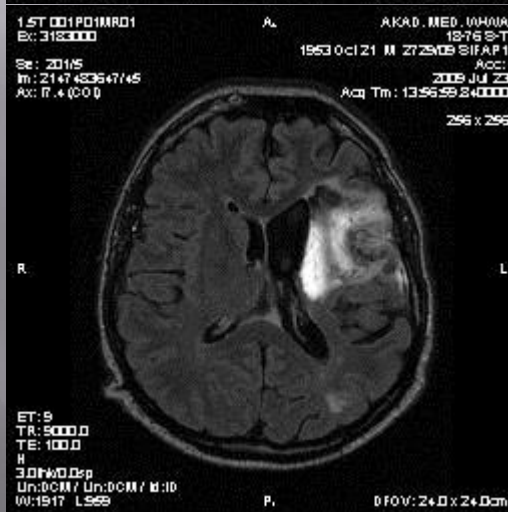
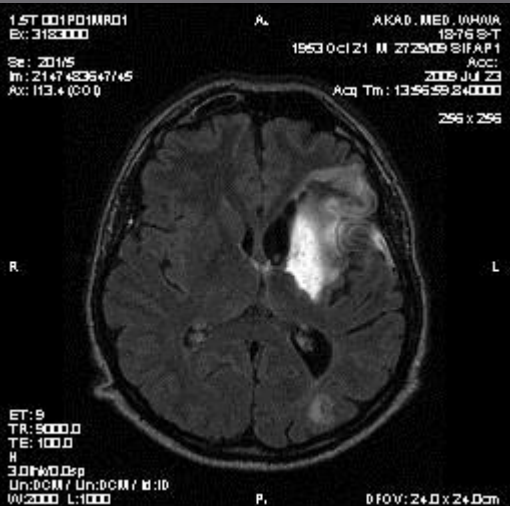
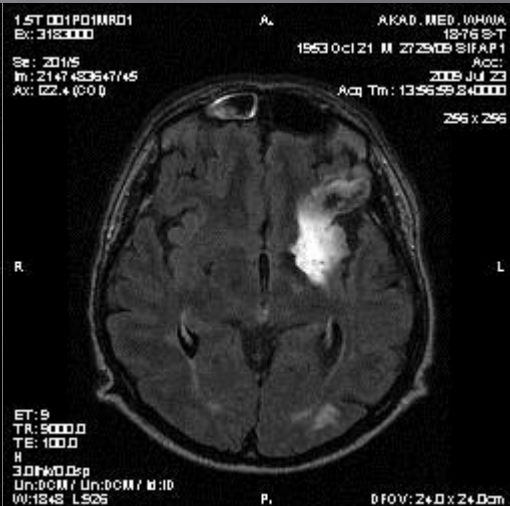
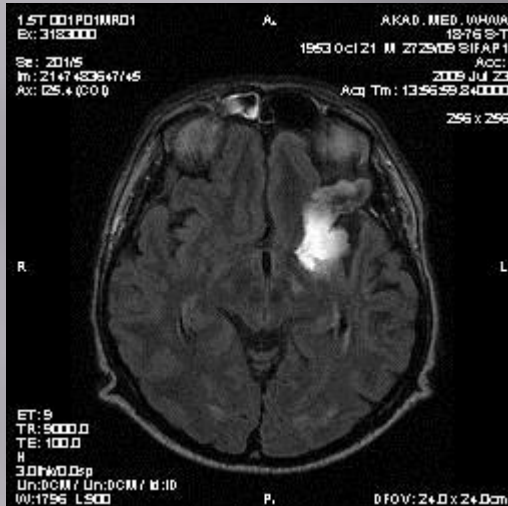


## ▣ 2. Udar w młodym wieku

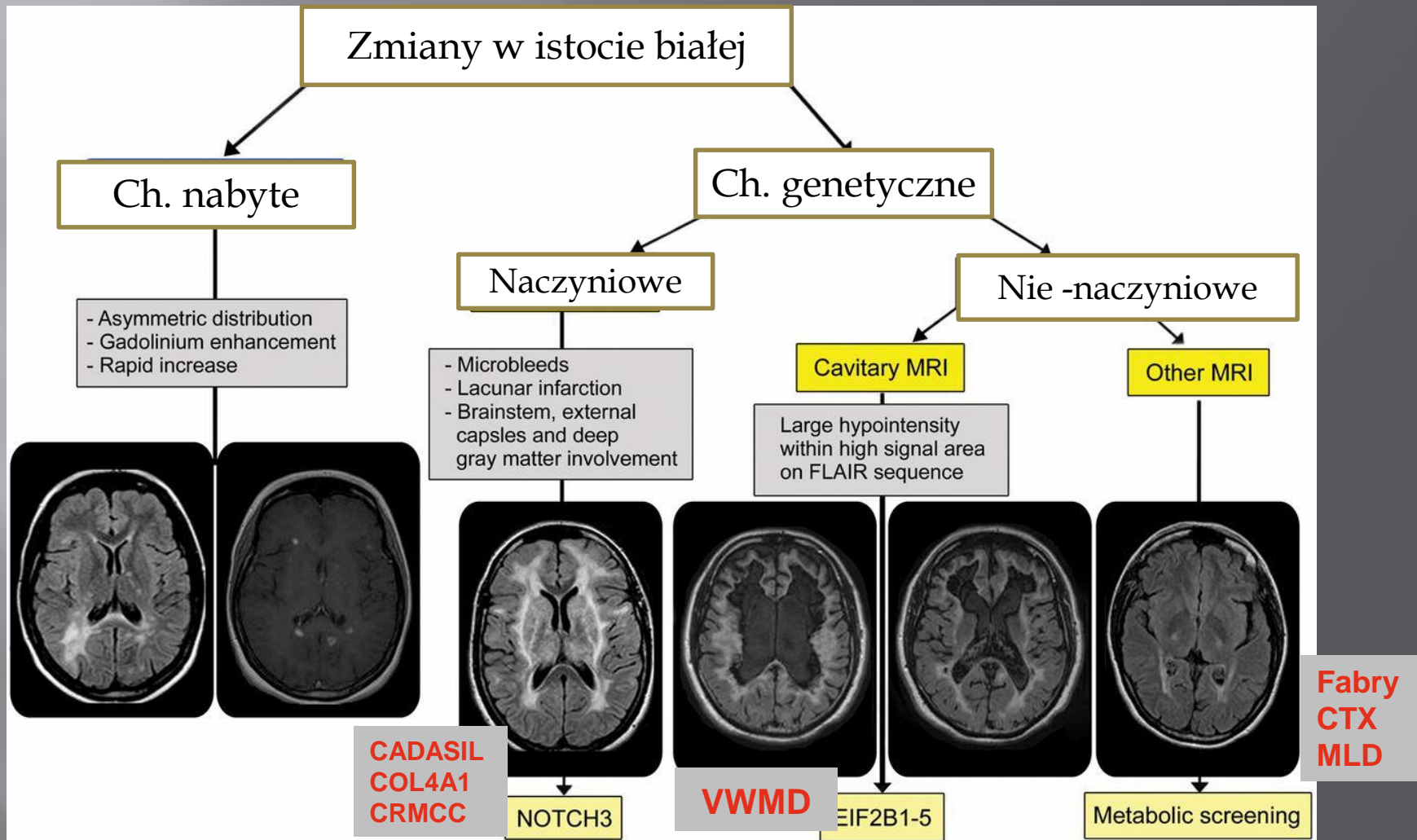
- ▣ Pacjent lat 55, z wykształcenia elektronik, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, po przebytych zawale serca (marzec 2006), udarze niedokrwiennym mózgu (sierpień 2008) ...

- ▣ Niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej
- ▣ Białko w moczu – 7mg/dl (0-1,9mg/dl)





**Figure 1 Diagnostic algorithm of the white matter hyperintensities** FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.



Pierre Labauge et al. *Neurol Clin Pract* 2014;4:287-295



# Choroba Fabry'ego

- Choroba Fabry'ego (zwana też chorobą Andersona - Fabry) opisana po raz pierwszy w 1898 niezależnie przez dwóch dermatologów pracujących w Niemczech i Anglii: Johannes Fabry (1860-1930) i William Andersona (1842-1900).
- Ch. F jest chorobą spichrzeniową, dziedziczoną z chromosomem X.
- Dziedziczenie recesywne.
- Zapadalność 1 :117 000 rasy białej\*
- Przyczyną jest niedobór lizosomalnej hydrolazy alfa-galaktozydazy A wskutek mutacji jej genu (Xq22).
- Mała aktywność alfa-galaktozydazy A prowadzi do gromadzenia się w tkankach obojętnych glikosfingolipidów głównie globotriazyloceramidu (Gb3)

\*Meikle PJ, JJ Hopwood, AE Clague, WF Carey. Prevalence of lysosomal storage disorders. Jama. 1999;281:249-254.

# Choroba Fabry'ego

Patologia:

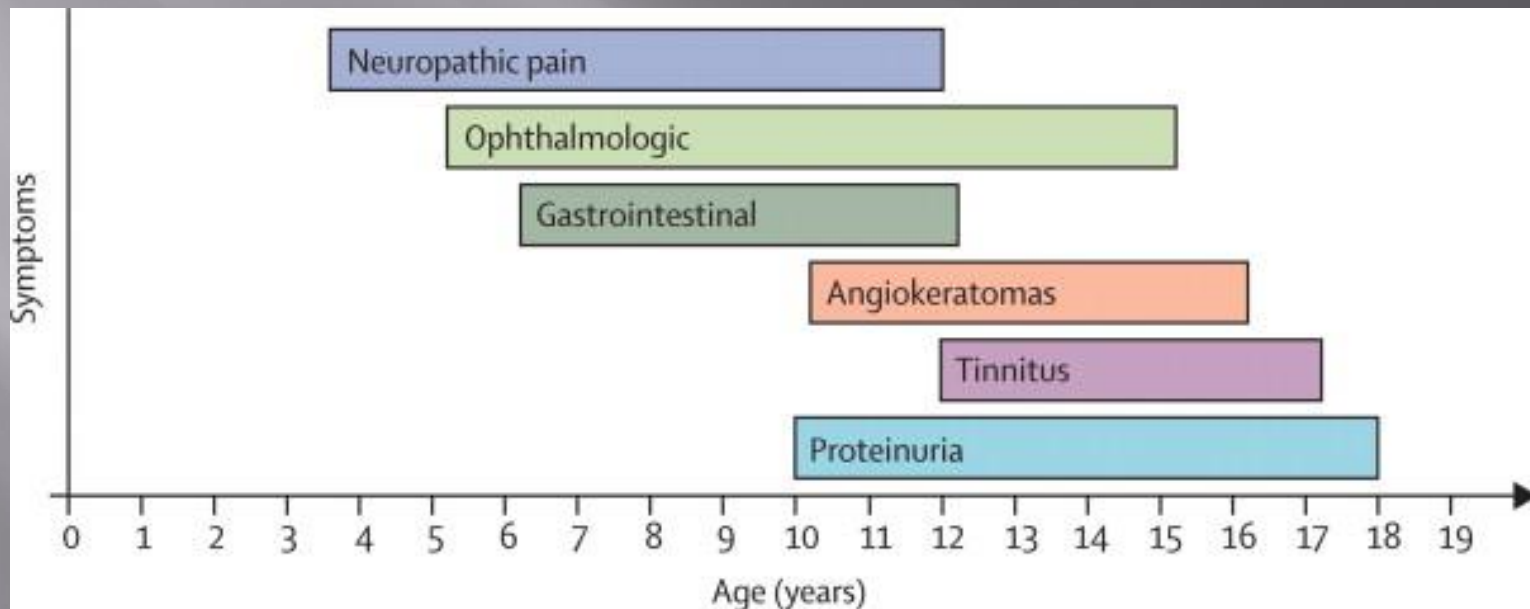
- ▣ Akumulacja Gb3 powoduje uszkodzenie:
  - komórek śródbłonna naczyń
  - komórek mięśnia serca
  - zwojów korzeni grzbietowych
  - komórek nerwowych
  - komórek układu autonomicznego



# Choroba Fabry'ego - objawy

- ▣ Ból i zmęczenie
  - akroparestezje
  - często jako pierwszy objaw u dzieci, spowodowane gorączką, wysiłkiem fizycznym, zimną, ciepłą wodą, alkoholem
  - charakter stały lub napadowy
  - piekący, rozrywający, dłonie i stopy, słabną z wiekiem
  - przełomy Fabry'ego
- ▣ Leczenie (p-padaczkowe, opiaty)

# Choroba Fabry,ego rozpoznanie



- ▣ Zarate i wsp.2008

# Choroba Fabry'ego

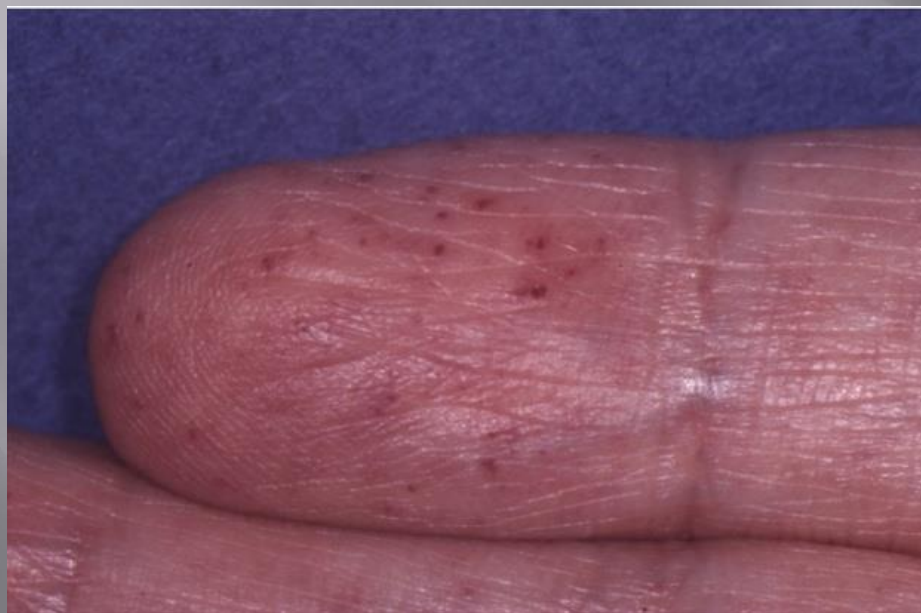
## zmiany skórne - angiokeratoma

- ▣ Angioceratoma – ciemnoczerwone, rogowaciejące naczyniaki na skórze bioder ud, krocza, liczba i wielkość zwiększają się z wiekiem



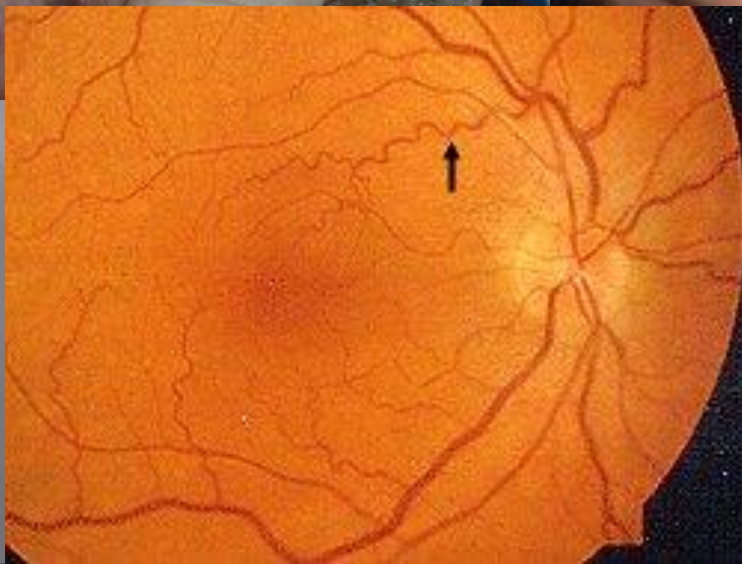
# Choroba Fabry'ego

## Zmiany skórne - angiokeratoma



# Choroba Fabry,ego

## angiopatia naczyń spojówki i siatkówki



□ Poszerzenie i krętość naczyń

# Choroba Fabry'ego

## powikłania neurologiczne

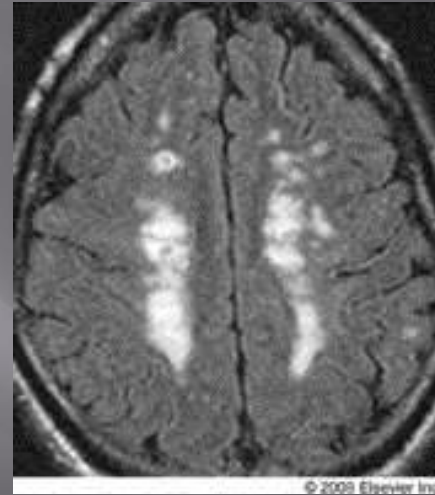
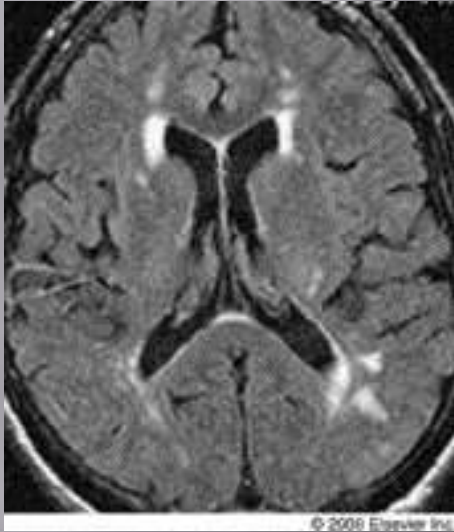
- ▣ Predylekcja do zajęcia naczyń tylnego kręgu
- ▣ Naczynia małego i średniego kalibru – wąskie, ze zwężonym światłem
- ▣ Dolichoektatyczne naczynia wewnątrzczaszkowe dużego kalibru

# Choroba Fabry'ego

## powikłania neurologiczne

- ▣ Choroby naczyń mózgowych (udar, TIA)-udar 12 x częściej niż w zdrowej populacji (25-44 lata)
  - (Mehta i wsp.2005)
- ▣ Neuropatia aksonalna
- ▣ Zaburzenia poznawcze
- ▣ Zaburzenia pozapiramidowe
- ▣ Utrata słuchu i szumy uszne

# Choroba Fabry'ego neuroobrazowanie

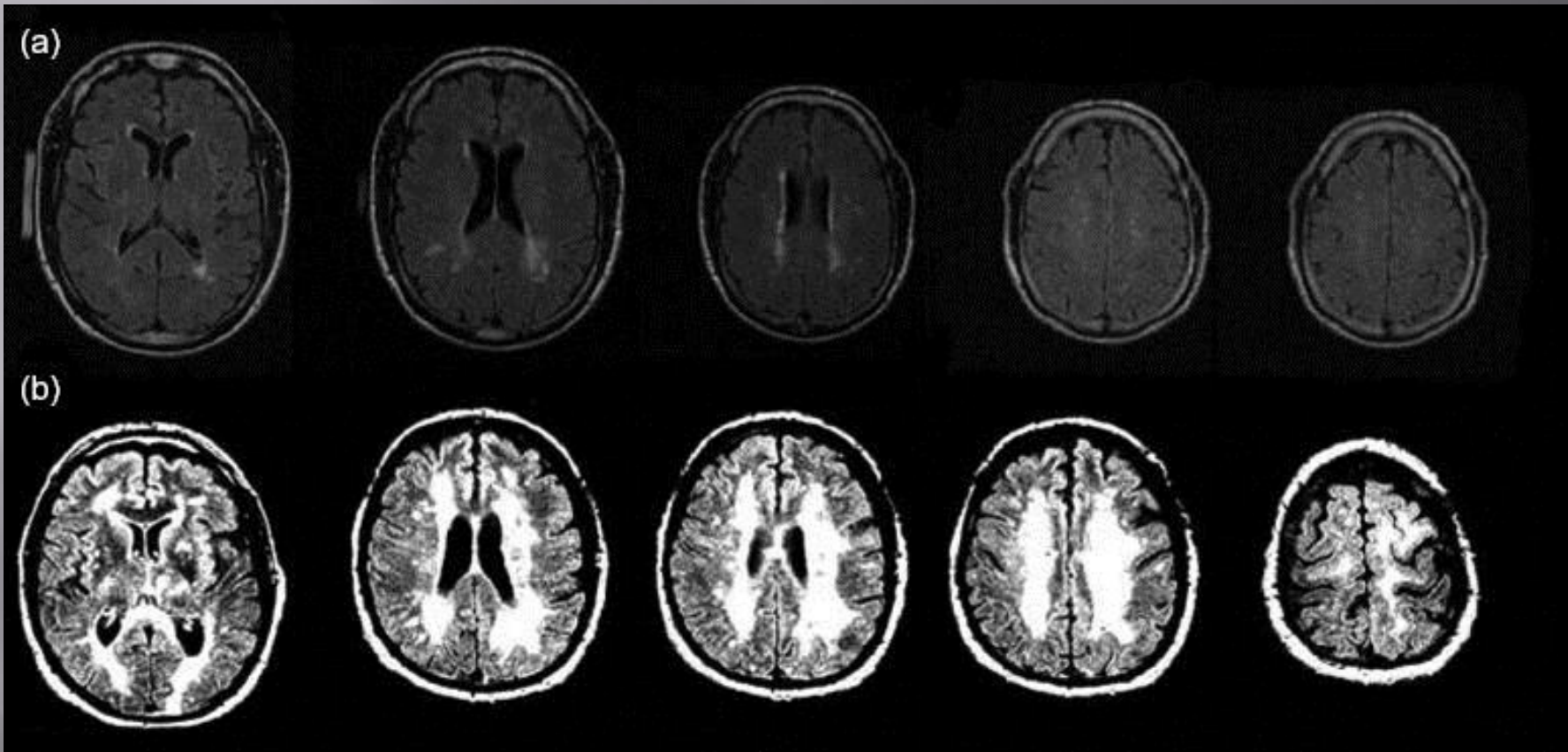


**Figure 1 :** Axial, FLAIR MRI shows multiple foci of abnormal signal intensity that involve the peritrial white matter..

**Figure 2 :** Axial, FLAIR MRI shows multiple foci of abnormal signal intensity that involve the centrum semiovale predominantly in a watershed distribution.



# Choroba Fabry'ego - neuroobrazowanie



- a- FLAIR – zmiany przykomorowe i w tylnych częściach półkul
- B- nasilona rozlana leukoencefalopatia

# Rozpoznanie

## ▣ Dzieci:

Akroparestezje, nietolerancja wysiłku, problemy żołądkowo-jelitowe

## ▣ Dorośli:

Białkomocz, niewydolność nerek, udar u młodej osoby o niejasnej etiologii

Wg. Hoigne i wsp.

-akroparestezje

-polineuropatia

-przerost lewej komory mięśnia serca

-zmniejszone wydzielanie (brak wydzielania)potu

# Diagnostyka

- ▣ Podejrzenie kliniczne
- ▣ Pomiar aktywności alfa-galaktozydazy A w surowicy
- ▣ Potwierdzenie w badaniu genetycznym
- ▣ Badania dodatkowe:
  - MRI, EMG
  - Oko/ucho (audiogram, lampa szczelinowa)
  - Funkcje nerek (mikroalbuminuria, proteinuria, USG)
  - Serce EKG ECHO
  - Układ pokarmowy, skóra
- ▣ Leczenie

# Leczenie

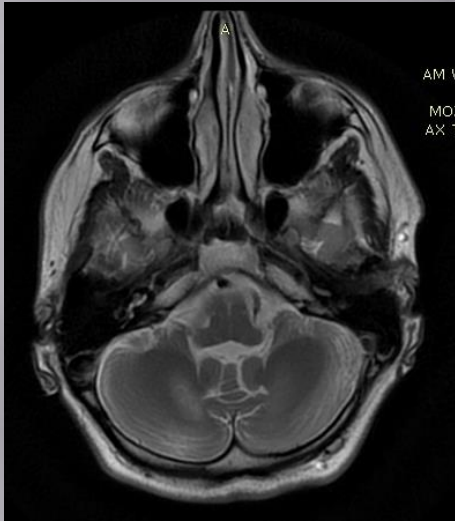
ERT dostępna od 2001r

Dwa preparaty:

- ▣ Alfa-galazydaza (Replagal – Shire)
- ▣ Beta-galazydaza (Fabrazym – Genzyme)
  
- ▣ Zaleca się ERT u dorosłych mężczyzn, u których potwierdzono chorobę; dzieci płci męskiej – tylko objawowe. Mniej sprecyzowane są ustalenia w stosunku do kobiet – zaleca się leczenie w przypadku CVD, opornych na leczenie akroparestezji, proteinurii, zaawansowana niewydolność nerek, LVH

3.

- ▣ Mężczyzna 39 lat z postępującymi zaburzeniami chodu
- ▣ W badaniu niedowład spastyczny kkd i ataksja kończyn
- ▣ Zaćma w wieku młodzieńczym
- ▣ Biegunki uporczywe od wielu lat



T2



T2

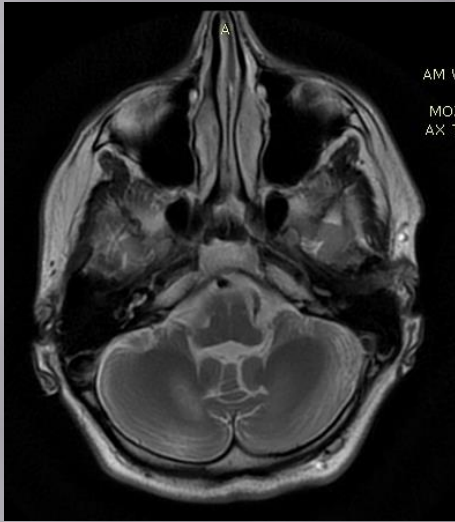


FLAIR



T1

listopad  
2009

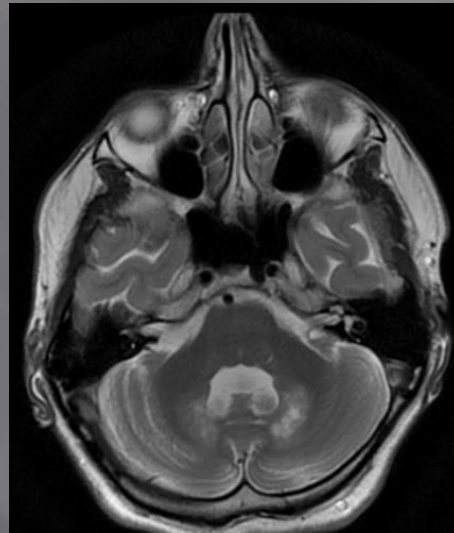
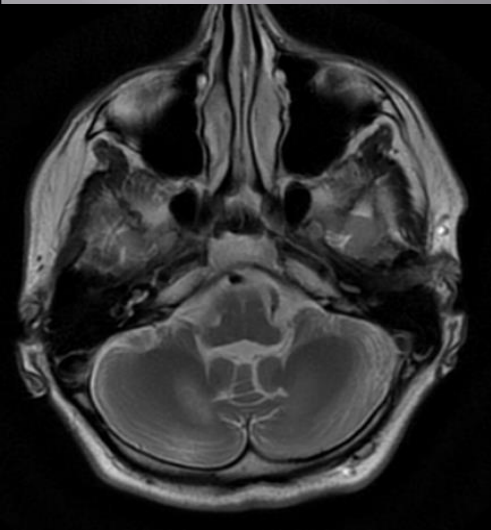


T2



T2

listopad 2009

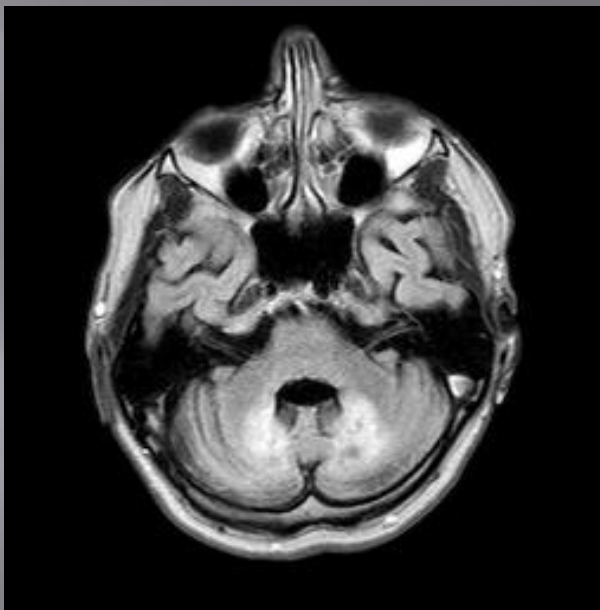


Marzec 2012

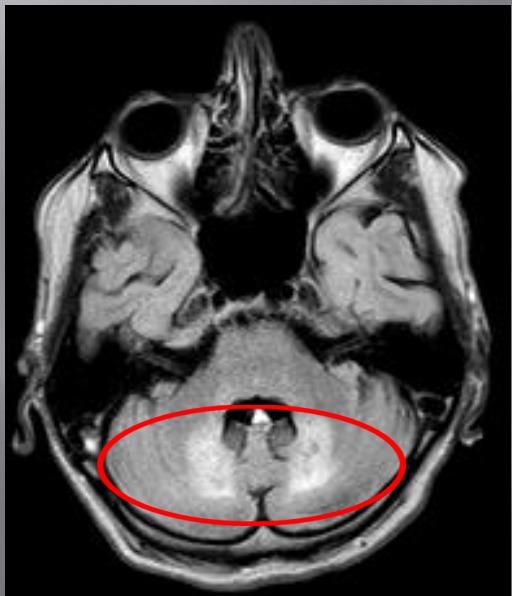




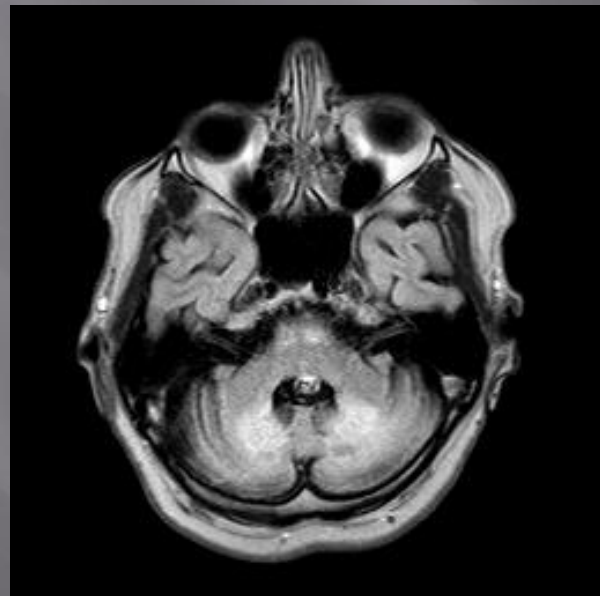
listopad 2009



styczeń 2015

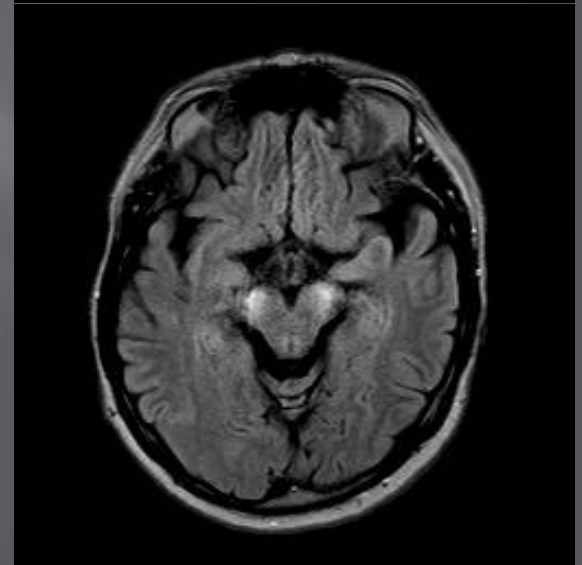
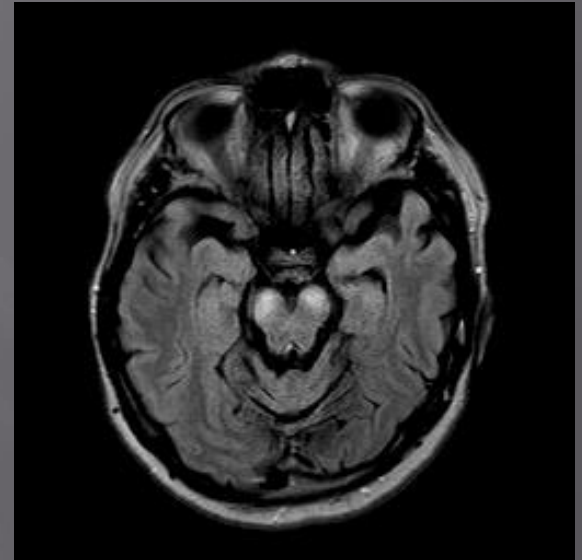


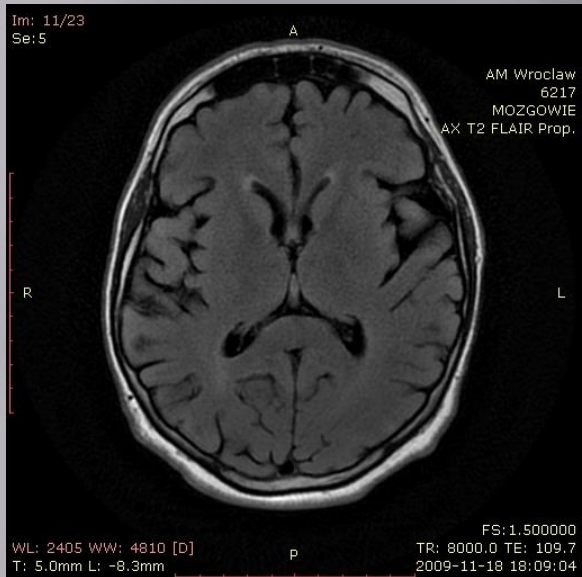
marzec 2012



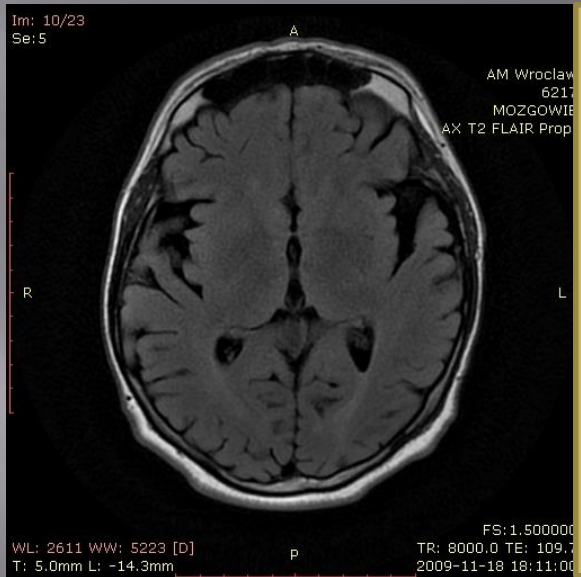
lipiec 2017

FLAIR

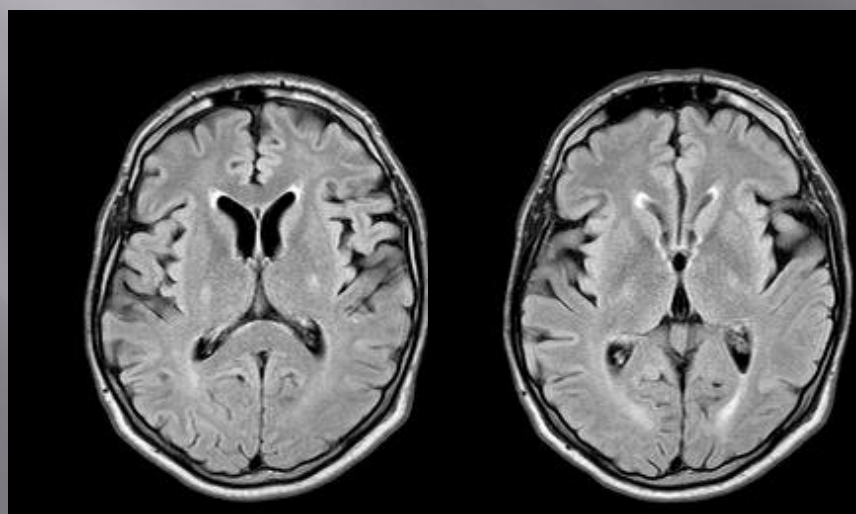
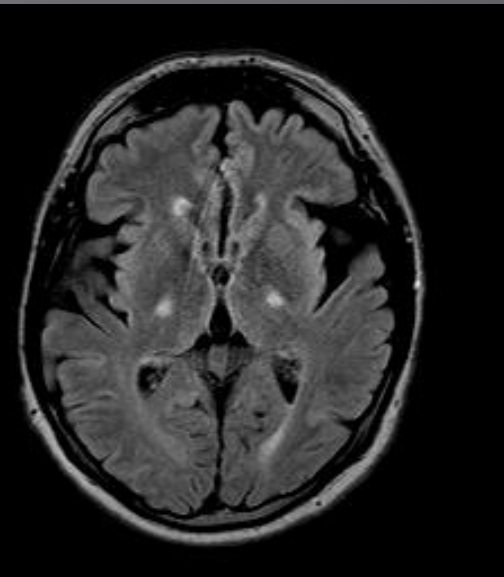




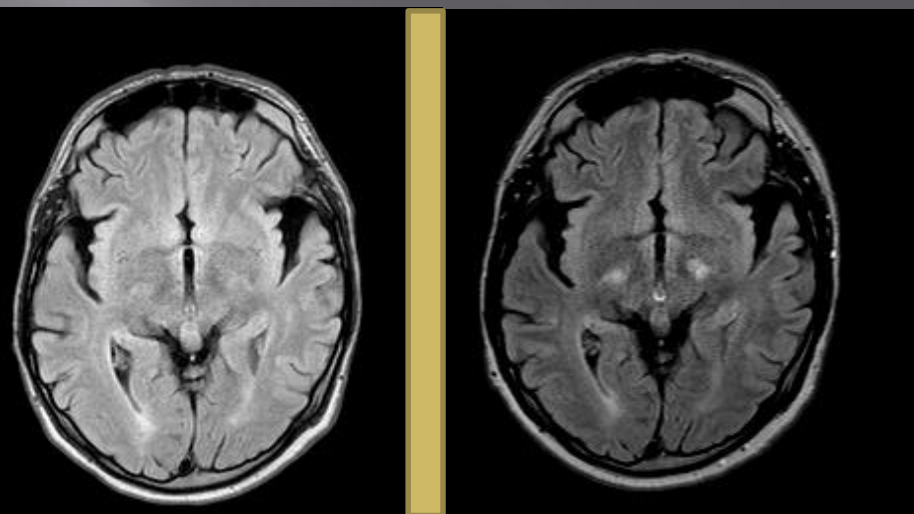
listopad 2009



lipiec 2017



marzec 2012



lipiec 2017

# Żółtakowatość mózgowo- ścięgnowista

CTX – cerebrotendinous  
xanthomatosis

# CTX

- ▣ Po raz pierwszy opisana w 1937r przez van Bogaert'a (Paryż)
- ▣ Dziedziczenie autosomalne recesywne
  - znanych jest 50 mutacji
- ▣ Szacowana częstość występowania
  - 1:50 000 mieszkańców
  - jedna z najczęstszych leukoencefalopatii
- ▣ Możliwe jest leczenie choroby

van Bogaert L, Schere H, Epstein E. Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée, Masson et Cie, Paris 1937

# CTX

- ▣ Mutacja genu *CYP27A1* (chromosom 2, locus 2q35) odpowiedzialna za defekt syntezy 27-hydroksylazy sterolowej
- ▣ Powoduje upośledzenie na szlaku syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu, co skutkuje odkładaniem się cholesterolu i jego metabolitu – cholestanolu w wielu narządach, głównie w mózgu, ścięgnach i mięśniach, soczewkach, naczyniach, sercu, płucach (żółtaki)
- ▣ Cholestanol – słabo rozpuszczalny związek chemiczny, potencjalnie toksyczny dla oligodendrocytów

# CTX – objawy kliniczne

- ▣ Obraz kliniczny może być zróżnicowany
- ▣ Pierwsze objawy
  - zazwyczaj nie neurologiczne
  - w dzieciństwie: biegunka, obustronna zaćma, upośledzenie umysłowe (niespecyficzne), padaczka
  - we wczesnej młodości: zółtaki w ścięgnach (głównie Achillesa) – obecne u 30-70% chorych

# CTX – objawy neurologiczno- psychiatryczne

- ▣ Pojawiają się zwykle przed 30 r.ż.
  - postępujące zaburzenia chodu (spastyczna ataksja kończyn dolnych)
  - padaczka
  - objawy psychiatryczne
  - zaburzenia poznawcze
  - polineuropatia
  - rzadziej: atypowy zespół parkinsonowski, mioklonie, dystonia, mielopatia

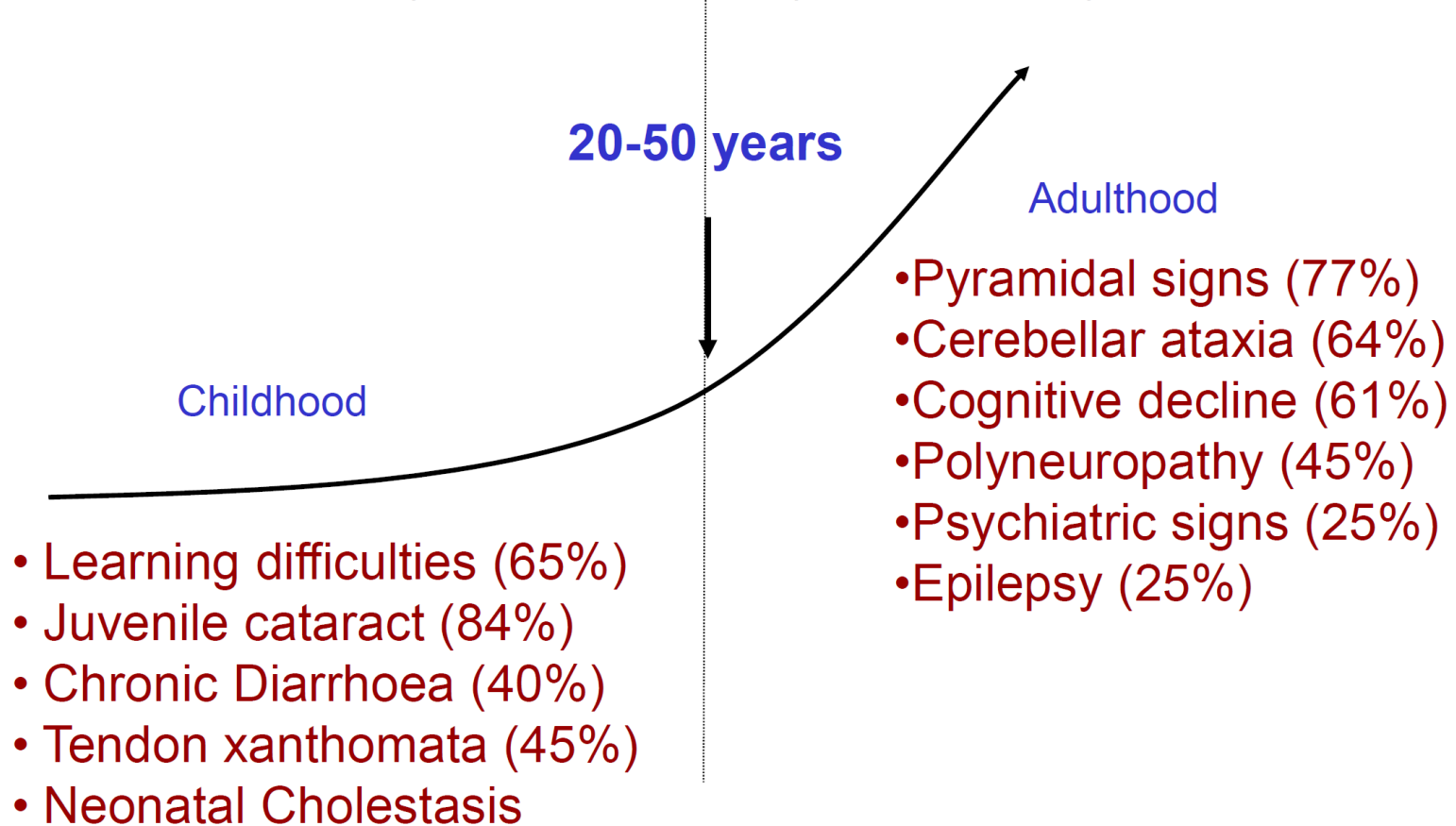
# CTX – pozostałe objawy i przebieg choroby

- ▣ Inne objawy
  - wydrażone stopy
  - osteoporoza
  - zaburzenia sercowo-naczyniowe (miażdżyca)
  
- ▣ Dotychczas brak korelacji genotypowo-fenotypowych (50 mutacji)
  
- ▣ Wczesna śmierć z powodu
  - chorób sercowo-naczyniowych
  - przewlekłej biegunki
  - ciężkich napadów padaczkowych



# Clinical spectrum of cerebrotendinous xanthomatosis

Estimated from a personal series of 11 patients and 124 published cases



# Nieprawidłowości w badaniach dodatkowych

- ▣ Badania laboratoryjne:
  - podwyższony lub prawidłowy poziom cholesterolu całkowitego
  - podwyższony poziom cholestanolu – świadczy o defekcie 27-hydroksylazy sterolowej, wystarcza do rozpoznania CTX
  - badanie genetyczne – uzupełniające, niekonieczne gdy podwyższony poziom cholestanolu
- ▣ Mocz:
  - obecność alkoholi żółciowych (spektrometria masowa) – potencjalne badanie do screeningu noworodków

# MRI mózgu

- ▣ Charakterystyczne hiperintensywne (T2) zmiany w jądrach zębatych mózdzku
  
- ▣ Zmiany możliwe również w
  - drogach piramidowych
  - konarach mózgu
  - istocie białej okołokomorowej
  - ciele modzelowatym
  - strukturach głębokich



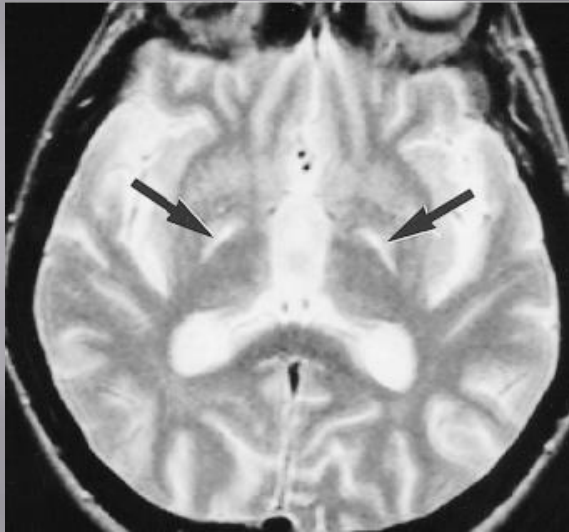
Jądra zębate (T2)



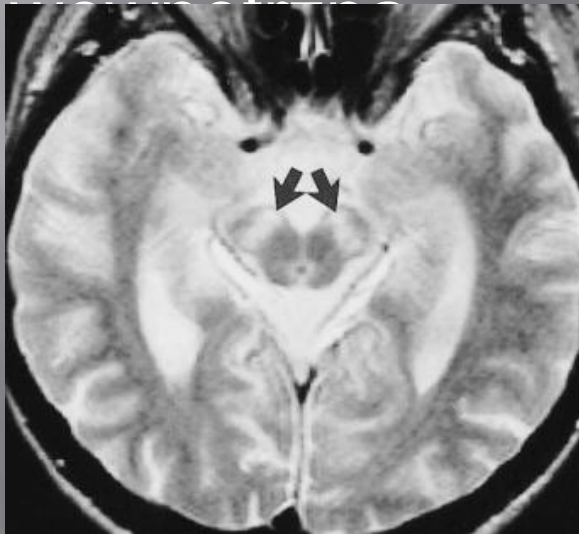
Tylne odnogi  
torebek wew  
(FLAIR)

### Zmiany w MRI

- h-p: złogi lipidów, makrofagi okołonaczyniowo, utrata neuronów, demielinizacja, włóknienie, odczynowy rozplam astrocytów
- rzadko ogniska hipointensywne - gromadzenie lipidów, zwapnienia i złogi hemosyderyny



Torebka



Konary mózgu/istota  
czarna



Rdzeń kręgowy



Mehta BP et al. Neurology 2008; Castelnovo et al. JNNP 2003

# Leczenie

- kwas chenodeoksycholowy – 3 x 250mg p.o. do końca życia, miesięczny koszt terapii 1000€ (import docelowy - R)
- ▣ statyny u osób z podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego

Monitorowanie poprawy:

- ▣ objawy kliniczne
  - 1. zmniejszenie biegunki
  - 2. badanie neurologiczne i neuropsychologiczne
- ▣ obniżenie poziomu cholestanolu w osoczu
- ▣ poprawa przewodzenia w EMG
- ▣ poprawa w obrazie MRS (nawet po 6 miesiącach)
- ▣ u wybranych – ECHO serca, Doppler, densytometria

- ▣ CTX jest rzadką chorobą, ale
  - jedną z najczęstszych leukoencefalopatii
  - można ją leczyć
  
- ▣ Charakterystyczne objawy
  - biegunka, obustronna zaćma
  - żółtaki w ścięgnach (Achillesa)
  - spastyczna ataksja (kończyn dolnych)
  - upośledzenie umysłowe/ zaburzenia poznawcze
  
- ▣ MRI – zmiany głównie w jądrach zębatych



# Podsumowanie

- ▣ Leukoencefalopatie – heterogenna grupa chorób istoty białej – ponad 130 uwarunkowanych genetycznie
- ▣ Udary i migreny – CADASIL
- ▣ Udary krwotoczne w młodym wieku – COL4A1
- ▣ Udary w młodym wieku – choroba Fabry'ego
- ▣ Rozpoznanie – wnikliwa analiza kliniczna + ukierunkowane badanie genetyczne i biochemiczne

▣ Dziękuję za uwagę!