

Przypadek postaci dziecięcej choroby Alexandra potwierdzony wykryciem mutacji w genie GFAP

Juvenile form of Alexander's disease – a case confirmed by detection of mutation in GFAP gene

Tomasz Kmiec¹, Małgorzata Bilka¹, Hanna Mierzewska², Elżbieta Jurkiewicz³, Sergiusz Józwiak¹

¹Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

²Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2007; 41, 3: 267–271

Streszczenie

Choroba Alexandra jest rzadką, śmiertelną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Jej objawy mogą wystąpić w każdym wieku, dlatego wyróżnia się trzy warianty – postać niemowlęcą, dziecięcą i dorosłych. Choroba prowadzi nieuchronnie do zahamowania i stopniowego regresu funkcji układu nerwowego, a jej ujawnienie wiąże się z wystąpieniem charakterystycznych zmian w badaniach obrazowych. Autorzy przedstawiają przypadek 6-letniej dziewczynki, skierowanej do Kliniki Neurologii IPCZD z powodu przedłużających się wymiotów (trwających ponad 7 dni), z następowym sztywnością karku i zaburzeniami mowy. W tomografii komputerowej i w rezonansie magnetycznym mózgu wykazano zmiany w obrębie istoty białej płatów czołowych, które pozwoliły na postawienie wstępnego rozpoznania choroby Alexandra. Zostało ono następnie potwierdzone badaniem genetycznym, w którym wykazano obecność patogenicznej mutacji dotyczącej genu kwaśnego białka fibrylarnego gleju (ang. *glial fibrillary acidic protein* – GFAP).

W artykule omówiono symptomatologię tego schorzenia zwyrodnieniowego. Podkreślono duże znaczenie badań neuroobrazowych mózgu dla jej rozpoznania. Wskazano również

Abstract

Alexander's disease is a rare and fatal disorder of the central nervous system.

It may appear at any age so three forms are delineated: infantile, juvenile and adult form.

Alexander's disease inescapably leads to psychomotor retardation, progressive loss of nervous functions and characteristic changes in neuroimaging studies. The authors present a case of a 6-year-old girl, who was admitted to the Neurology Department after an episode of long-term vomiting, trismus and blurred speech. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain showed characteristic changes of the white matter in the frontal lobes, which enabled us to make a preliminary diagnosis of Alexander's disease. The diagnosis was subsequently confirmed by molecular genetic testing of the gene encoding glial fibrillary acidic protein (GFAP).

This article also presents clinical symptoms and course of this degenerative disorder. The authors point out the important role of neuroimaging and the necessity of molecular examination as a new diagnostic tool.

Adres do korespondencji: dr n. med. Tomasz Kmiec, Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, tel. +48 22 815 74 05, e-mail: t.kmiec@czd.pl

Pracę otrzymano: 31.01.2006; przyjęto do druku: 16.03.2007

na konieczność wykorzystania badań molekularnych w celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania, a także możliwość ich wykorzystania w celu poradnictwa genetycznego.

Słowa kluczowe: choroba Alexandra, leukodystrofie, badania neuroobrazowe, badania molekularne.

Choroba Alexandra jest chorobą neurodegeneracyjną [1–4]. Po raz pierwszy opisana została przez Alexandra w 1949 r. u dzieci z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, wielkogłowieciem i wodogłowieciem, u których w badaniach sekcyjnych wykazano obecność zwyrodnieniowej postaci włókien astrocytów, tzw. włókien Rosenthala [5,6]. W późniejszych badaniach podobne struktury odnajdywano także u dzieci starszych i osób dorosłych, czym dowiedziono, że choroba ta dotyczyć może także innych grup wiekowych.

Obraz choroby Alexandra jest mało swoisty. Liczne objawy chorobowe dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i różne ich nasilenie obserwuje się u chorych w każdym wieku. Na ukierunkowanie diagnostyki pozwalają charakterystyczne zmiany dotyczące głównie istoty białej mózgu, stwierdzane w badaniach obrazowych tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM).

Wszystkie warianty choroby Alexandra łączy obecność typowych zmian patomorfologicznych, na których wcześniej opierała się diagnostyka tej jednostki chorobowej. Są to wspomniane włókna Rosenthala, złożone z niskocząsteczkowych białek alfa i beta kryształiny, białka termostabilnego 27, ubikwityny i białka GFAP, obecne w obrębie cytoplazmy astrocytów. Ich skupiska znajdują się głównie w przestrzeniach podwyściółkowych, podpajęczynowych i okołonaczyniowych.

Obecnie rozpoznanie choroby opiera się na badaniach molekularnych. Umożliwiło je odkrycie kwasnego białka fibrylarnego gleju (ang. *glial fibrillary acidic protein* – GFAP), charakterystycznego składnika włókien Rosenthala, oraz znalezienie jego genu. *Locus* genu znajduje się w obrębie długiego ramienia chromosomu 17 (17 q21) (OMIM # 203450) [7]. Mutacja genu GFAP prowadzi prawdopodobnie do zaburzenia polimeryzacji białka i odkładania się jego nieprawidłowych mas, co wpływa na pozostałe elementy komórkowe i zaburza funkcjonowanie astrocytu. Następstwa tego zaburzenia – w postaci uszkodzenia bariery krew-mózg – oraz nieprawidłowa produkcja mieliny widoczne są w badaniach neuroobrazowych [8,9].

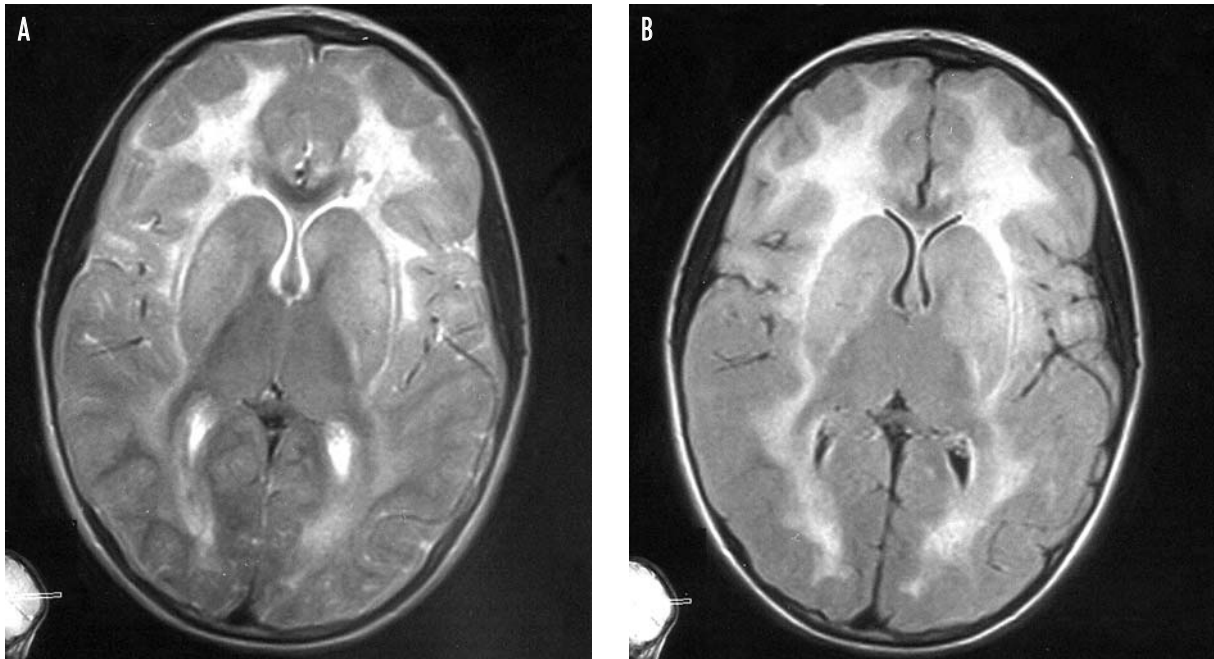
Key words: Alexander's disease, leukodystrophies, neuroimaging, molecular studies.

W chorobie Alexandra dochodzi także do upośledzenia funkcji mitochondriów i w konsekwencji stresu oksydacyjnego komórek. Towarzyszy temu wzrost stężenia mleczanów w płynie mózgowo-rdzeniowym, co także można wykazać w spektroskopii RM mózgu [10].

Poniżej przedstawiono przypadek choroby Alexandra, rozpoznanej ostatecznie na podstawie badania molekularnego.

Opis przypadku

Dziewczynka w wieku 6 lat i 10 mies. została przyjęta do kliniki celem diagnostyki zaburzeń mowy, opóźnienia rozwoju umysłowego oraz przedłużających się wymiotów. Wywiad okołoporodowy i rodzinny były następujące: dziecko zdrowych, niespokrewnionych rodziców, urodzone z drugiej ciąży, o prawidłowym przebiegu, porodu drugiego w 40. tyg. ciąży, powikłanego zwolnieniem tętna płodu i zakończonym zabiegiem kleszczowym. Dziecko zostało ocenione na 10 pkt w skali Apgar. Masa urodzeniowa ciała wynosiła 3200 g, obwód głowy 33 cm, a długość ciała 52 cm. Rozwój psychoruchowy do chwili obecnej był prawidłowy. Dziecko szczepiono wg kalendarza szczepień, dodatkowo w 15. mies. życia podano szczepionkę MMR II. Od 2. roku życia pojawiały się wymioty, którym nie towarzyszyły inne dolegliwości (głównie w godzinach nocnych, ok. 2–3 razy w miesiącu). W 6. roku życia wystąpił epizod przedłużających się wymiotów i bólów brzucha, do których dołączyły szczękościsk i zaburzenia mowy (mowa zamazana). Z tego powodu dziecko diagnozowano na dwóch warszawskich oddziałach pediatricznych. Stan dziecka był stosunkowo dobry, w badaniu przedmiotowym stwierdzano cechy odwodnienia, wyniki badań OB i CRP były w normie; w badaniu gazometrycznym stwierdzono cechy kwasicy metabolicznej wyrównanej, bez zaburzeń elektrolitowych. Wykonane badania – USG jamy brzusznej, test na obecność *Helicobacter pylori* oraz konsultacje: chirurgiczna, laryngologiczna i okulistyczna – nie pozwoliły ustalić przyczyny wymiotów. Po konsultacji neurologicznej wykonano badania obrazowe mózgu. W TK głowy



Ryc. 1. Obraz rezonansu magnetycznego w sekwencjach FSE-T2 (A) i FSE-FLAIR (B) w płaszczyźnie poprzecznej. Nieprawidłowy sygnał w płatach czołowych, jądrach podstawy, torebkach zewnętrznych i w odnogach tylnych torebek wewnętrznych

Fig. 1. Magnetic resonance imaging: FSE-T2 image (part A) and FSE-FLAIR image (part B) in axial plane. Abnormal signal in both frontal lobes, basal ganglia, external capsules and posterior limbs of internal capsules

stwierdzono rozlane zmiany w obrębie istoty białej obu płatów czołowych oraz ciemieniowych, świadczące o zaburzeniach mielinizacji. W wykonanym następnie badaniu RM potwierdzono istnienie procesu przebiegającego z zajęciem istoty białej mózgu z przewagą w obrębie płatów czołowych. Zastosowano leczenie przeciwobrzękowe (mannitol, deksametazon), po którym uzyskano częściową poprawę stanu klinicznego – zmniejszenie nasilenia wymiotów, ustąpienie szczękocisku. Nadal obserwowano zaburzenia mowy. Z uwagi na utrzymywanie się objawów, dziecko wypisano z zaleceniem kontynuowania leczenia deksametazonem.

Po konsultacji w Poradni Chorób Metabolicznych IPCZD przeprowadzono diagnostykę w kierunku wrodzonych zaburzeń metabolicznych. W tym celu wykonano badania skryningowe – chromatografię cienkowarstwową lipidów, aktywność biotynidazy, izoforny transferyny, GCMS w moczu oraz aktywność enzymów lizosomalnych. Wykonane badania nie potwierdziły wrodzonych zaburzeń przebiegających z uszkodzeniem istoty białej (wśród nich leukodystrofii metachromatycznej, choroby Krabbe, adrenoleukodystrofii, mukopolisacharydoz, kwasic organicznych, gangliozydoz).

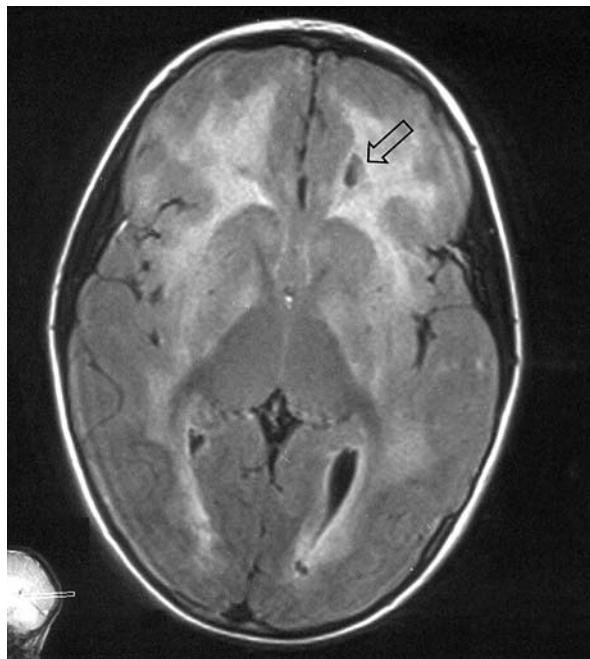
Przy przyjęciu do Kliniki Neurologii, w badaniu neurologicznym nie stwierdzono objawów ogniskowych ze

strony ośrodkowego układu nerwowego. Napięcie mięśniowe było lekko obniżone, odruchy ścięgniste żywe, symetryczne, bez obecności objawów patologicznych.

Kontrolne badanie RM mózgu wykazało utrzymywanie się nieprawidłowego podwyższonego sygnału w obrębie istoty białej, zwłaszcza w płatach czołowych i ciemieniowych, znacznie mniejsze w płatach potylicznych i skroniowych. Nieprawidłową wzmożoną intensywność sygnału stwierdzono także we wnękach jąder zębatych, torebkach zewnętrznych, odnogach tylnych torebek wewnętrznych obustronnie, a także w obrębie jąder podstawy. Obraz ten sugerował rozpoznanie choroby Alexandra (ryc. 1A., 1B., 2.).

Przeprowadzone pomiary antropometryczne wskazywały na proporcjonalną budowę bez obecności wielkogłowa, wzrost obniżony o 1,6 roku w stosunku do wieku. Badanie okulistyczne nie wykazało zmian na dnie oka. Opinia badającego psychologa wskazywała na prawidłowy rozwój intelektualny i psychospołeczny dziecka.

W celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania przeprowadzono diagnostykę molekularną (*University Hospital of Amsterdam*). Badanie DNA wykazało obecność heterozygotycznej patogennej mutacji punktowej R88C typu *missense* w eksonie 1 genu GFAP



Ryc. 2. Obraz rezonansu magnetycznego w sekwencjach FSE-FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej. Niewielka torbiel w istocie białej lewego płata czołowego

Fig. 2. Magnetic resonance imaging: FSE-FLAIR image in axial plane. A small cyst in the white matter of left frontal lobe

(c.262C>T), w której doszło do zastąpienia argininy przez cysteinę (p.Arg88Cys).

Obecnie dziecko pozostaje pod opieką Poradni Neurologicznej i Metabolicznej IPCZD.

Omówienie

Najczęstszą postacią choroby Alexandra jest postać niemowlęca, opisywana w piśmiennictwie u ponad 70% pacjentów. Objawy mogą rozpoczynać się już w okresie noworodkowym. Chorobie towarzyszą wielkogłowie, lekooporna padaczka, wodogłowie i często wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Obserwuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego, a następnie postępujący regres prowadzący do zgonu.

Postać dziecięca tego schorzenia dotyczy dzieci od 2. roku życia, u których może nie występować wielkogłowie, tak jak w przypadku opisanym powyżej. Może to początkowo utrudniać diagnostykę różnicową (z tego powodu wykonywano wiele badań w kierunku wrodzonych zaburzeń metabolicznych). U dzieci w tym wieku ujawnienie się choroby wiąże się często z wystąpieniem objawów opuszkowych lub rzekomopuszkowych (pod postacią zaburzeń połykania, zaburzeń mowy), z wymiotami, nadmierną sennością, atak-

cją i wzmożonym napięciem mięśniowym z przewagą w kończynach dolnych. Objawom tym towarzyszyć mogą napady padaczkowe. Postać dziecięcą rozpoznawano u ok. 12% pacjentów. Dochodziło u nich do zahamowania, a następnie stopniowego regresu funkcji poznawczych [11].

Objawy występujące u osób dorosłych są najmniej charakterystyczne i czasami przypominają stwardnienie rozsiane. U chorych pojawiają się ataksja, porażenie czterokończynowe oraz objawy związane z zajęciem struktur pnia mózgu. W związku z późnym wystąpieniem objawów opisywano rzadkie przypadki przekazywania choroby potomstwu [12].

Na postawienie wstępnego rozpoznania w postaciach niemowlęcej i dziecięcej pozwala wystąpienie charakterystycznych zmian w badaniach neuroobrazowych. Istotne w rozpoznaniu choroby Alexandra są zmiany intensywności sygnału w badaniu RM mózgu, dotyczące głównie istoty białej z przewagą w płatach czołowych (zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2-zależnych i PD oraz hipointensywne w sekwencjach T1-zależnych). Przyjmują one również postać okołokomorowej otoczki i nieprawidłowości sygnału w obrębie zwojów podstawy, we wzgórzu i pniu mózgu. W zaawansowanych postaciach choroby stwierdza się rozległą encefalomalację, dotyczącą głównie płatów czołowych.

W postaci dorosłych zmiany radiologiczne mają obraz zmian rozsianych w istocie białej mózgu, zmian zanikowych mózdzku, a także zmian w obrębie rdzenia przedłużonego i odcinka szyjnego rdzenia kręgowego. Ostatnie doniesienia potwierdzają, że nietypowe zmiany w obrazie RM występować mogą także u młodszych pacjentów, u których już na wstępie jest konieczna diagnostyka molekularna [13].

U opisywanej pacjentki, ze względu na skąpe objawy, podejrzenie choroby Alexandra zostało wysunięte w 6. roku życia na podstawie zmian w badaniach obrazowych (ryc. 1.). Zmiany o podobnym nasileniu ujawniły się w dwóch kolejnych badaniach rezonansu magnetycznego i odpowiadały rezonansowym kryteriom diagnostycznym opracowanym przez van der Knaap i wsp. w 2001 r. [14].

Diagnostyka molekularna umożliwiła postawienie ostatecznego rozpoznania. Jest ona również wykorzystywana w poradnictwie genetycznym. Wyniki testów genetycznych wykonywanych u rodziców chorych dzieci wypadają zwykle negatywnie, ponieważ w większości przypadków mutacje powstają *de novo*, najczęściej podczas procesu spermatogenezy. Dzieje się tak niezależnie od wieku ojca [15]. W takim przypadku ryzyko wystą-

pienia choroby u rodzeństwa jest bliskie populacyjnemu, aczkolwiek istnieje możliwość występowania modyfikacji w obrębie prekursorów komórek płciowych. Jedynie w postaci choroby dotyczącej osób dorosłych mutacja może być dziedziczona w sposób autosomalny dominujący od rodziców. Rodziny chorych dzieci mają możliwość przeprowadzenia badań prenatalnych, wykorzystujących techniki molekularne.

Opisywana przez nas pacjentka nie prezentuje obecnie objawów chorobowych (po podjęciu leczenia deksametazonem w małych dawkach uzyskano ustąpienie wymiotów, które mogły być związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego). Jej prawidłowy rozwój intelektualny i brak objawów ogniskowych ze strony ośrodkowego układu nerwowego pozwalają na prawidłowe funkcjonowanie. Ze względu na poważne rokowanie i postępujący charakter choroby, konieczna jest stała opieka Poradni Neurologicznej i Metabolicznej IPCZD.

Autorzy niniejszej pracy przedstawiają powyższy przypadek także z uwagi na nietypowy, skąpoobjawowy przebieg choroby [16,17]. Podkreślają znaczenie badań neuroobrazowych dla diagnostyki różnicowej chorób przebiegających z zajęciem istoty białej, do których zalicza się chorobę Alexandra.

Autorzy pragną również wskazać na konieczność wykorzystania badań molekularnych w diagnostyce tego schorzenia.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować prof. Mario van der Knaap za wykonanie badań molekularnych.

Składamy podziękowania dr Barbarze Czartoryskiej z Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie za przeprowadzenie diagnostyki metabolicznej w kierunku chorób lizosomalnych.

Acknowledgements

The authors would like to kindly thank Professor Mario van der Knaap for molecular diagnosis of our patient.

We would like to thank Doctor Barbara Czartoryska (Metabolic Laboratory, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland) for metabolic tests excluding lysosomal diseases.

Piśmiennictwo

1. Johnson A.B., Brenner M. Alexander's disease: clinical, pathologic and genetic features. *J Child Neurol* 2003; 18: 625-632.
2. Gordon N. Alexander disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 395-399.
3. Johnson A.B. Alexander disease: a review and the gene. *Int J Dev Neurosci* 2002; 20: 391-394.
4. Marszał E., Kozłowski P., Jamroz E. i wsp. Leukodystrofia Alexandra u 2-letniego chłopca – przyżyciowy proces diagnostyczny. *Neurol Dziec* 1995; 4: 69-75.
5. Marszał E., Kałuża J., Adamek D. i wsp. Leukodystrofia fibrynoidalna – choroba Alexandra u 13-miesięcznej dziewczynki. Opis przypadku. *Patol Pol* 1992; 43: 193-195.
6. Johnson A.B., Bettica A. Rosenthal fibers in Alexander's disease show glial fibrillary acidic protein immunoreactivity with the immunogold staining method. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45: 349.
7. Brenner M., Johnson A.B., Boespflug-Tanguy O. i wsp. Mutations in GFAP encoding glial fibrillary acidic protein are associated with Alexander disease. *Nat Genet* 2001; 27: 117-120.
8. Jaeken J. Alexander disease and intermediate filaments in astrocytes: a gain of function. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 514: 151-153.
9. Gorospe J.R., Naidu S., Johnson A.B. i wsp. Molecular findings in symptomatic and pre-symptomatic Alexander disease patients. *Neurology* 2002; 58: 1494-1500.
10. Imamura A., Orii K.E., Mizuno S. i wsp. MR imaging and 1H-MR spectroscopy in a case of juvenile Alexander disease. *Brain Dev* 2002; 24: 723-726.
11. Deprez M., D'Hooghe M., Misson J.P. i wsp. Infantile and juvenile presentations of Alexander's disease: a report of two cases. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 158-165.
12. Howard R.S., Greenwood R., Gawler J. i wsp. A familial disorder associated with palatal myoclonus, other brainstem signs, tetraparesis, ataxia and Rosenthal fibre formation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 977-981.
13. van der Knaap M.S., Salomons G.S., Li R. i wsp. Unusual variants of Alexander's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 327-338.
14. van der Knaap M.S., Naidu S., Breiter S.N. i wsp. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 541-552.
15. Li R., Johnson A.B., Salomons G.S. i wsp. Propensity for paternal inheritance of de novo mutations in Alexander disease. *Hum Genet* 2006; 119: 137-144.
16. Guthrie S.O., Burton E.M., Knowles P. i wsp. Alexander's disease in neurologically normal child: a case report. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 47-49.
17. Shihara T., Sawashi Y., Adachi M. i wsp. Asymptomatic hereditary Alexander's disease caused by a novel mutation in GFAP. *J Neurol Sci* 2004; 225: 125-127.