Warrenburg, B.P., Warris, A., de Groot, I.J., de Groot, R., Broeks, A., Preijers, F., Kremer, B.H., Weemaes, C.M., Taylor, M.A., van Deuren, M., Willemsen, M.A. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxiatelangiectasia: a genotype-phenotype study. Hum Mutat 2012, 33, 561–571.doi: 10.1002/humu.22016.

31. Woods, C.G., Taylor, A.M. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. Q J Med, 1992, 82, 169–179.

Адрес за кореспонденция:
доц. Теодора Чалова,
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска”,
бул. Георги Софийски 1.
e-mail: teodoratch@abv.bg

БОЛЕСТ НА PELIZEAUS MERZBACHER - КЛИНИЧНО И ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН БЪЛГАРСКИ СЛУЧАЙ

М. Колева[1], В. Божинова[1,4], Т. Тодоров[5], А. Тодорова[3,5], И. Миланов[2,4]

[1] Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум” София
[2] УМБАЛНП „Св. Наум” София
[3] Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, МУ София, България
[4] Медицински университет, София
[5] Генетична и Медико-Диагностична лаборатория „Геника“, София, България

PELIZEAUS MERZBACHER DISEASE - CLINICALLY AND GENETICALLY VERIFIED BULGARIAN CASE

M. Koleva[1], V. Bojinova[1,4], T. Todorov[5], A. Todorova[3,5], I. Milanov[2,4]

[1] Clinic of child neurology, University multiprofile hospital of neurology and psychiatry "Sv. Naum", Sofia
[2] University multiprofile hospital of neurology and psychiatry "Sv. Naum", Sofia
[3] Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia
[4] Medical University, Sofia
[5] Genetic and medico- diagnostic laboratory „Genica“, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Pelzaeus-Merzbacher disease (PMD, Sudanophilic leukodystrophy) is a progressive, degenerative, genetic disease associated with a mutation in the proteolipid protein (PLP 1) gene - the basic structural protein of myelin. It is X-linked, which mainly affects boys with a varied clinical picture depending on the age of expression. A typical manifestation of the disease is early nystagmus, poor motor and intellectual development, and extensive hypomyelinization areas due to defective myelin synthesis. For accurate diagnosis, MRTs and genetic tests are important to distinguish this disease from those in the leukodystrophy group as they may have a similar course.

KEY WORDS: Pelizaeus Merzbacher disease, leukodystrophyes, myelin abnormalities, genetic tests, brain MRT

РЕЗЮМЕ

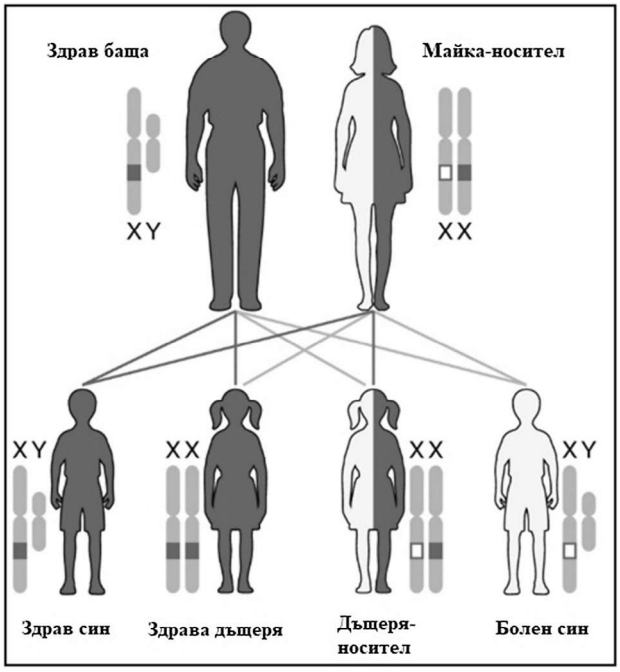
Болестта на Pelizaeus-Merzbacher (PMD, суданофилна левкодистрофия) е прогресивно, дегенеративно, генетично обусловено заболяване, асоцииращо се с мутация в гена за протеолипиден протеин (PLP 1) – основен структурен протеин на миелина. Заболяването е Х-свързано, поради което боледуват предимно момчета с разнообразна клинична картина в зависимост от възрастта на изява. Характерна изява на заболяването е ранния нистагъм, изоставащото двигателно и интелектуално развитие и обширни зони на хипо/дизмиелинизация поради дефектен синтез на миелина. За поставяне на точна диагноза от значение са МРТ и генетичните изследвания, които да отграничат това заболяване от останалите в групата на левкодистрофиите, тъй като могат да имат сходно протичане.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: болест на Pelizaeus Merzbacher, левкодистрофии, нарушения в миелина, генетични изследвания, МРТ на главен мозък

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Pelizeaus Merzbacher (PMD) е рядко, наследствено, прогресиращо дегенеративно заболяване, принадлежащо към групата на левкодистрофиите – група заболявания, характерезиращи се със задържително засягане на бялото мозъчно вещество в ЦНС (олигодендроцити и миелин), в някои случаи съчетани и с периферна демиелинизация. Обичайно началото на заболяването е в детска възраст, като клиничната картина е израз на нарушенията в миелиновия синтез, възникващи в резултат на генен или метаболитен дефект (1, 2, 3). Заболяването е с честота 1-9/1 000 000, като боледуват предимно мъже, но са известни и жени-носителки, при които клиниката е по-дискретна. Унаследяването е Х-свързано (**фиг. 1**), като към момента са известни поне 160 различни генни дефекти в PLP1-гена, локализиран в дългото рамо на Х-хромозомата (Xq21-22), кодиращ дефектен синтез на протеолипиден протеин (PLP) - един от базичните протеини на миелина. Установяват се най-често дупликации (80%),

а делециите се асоциират с по-лека фенотипна изява. При други от пациентите се установяват мутации в GJA12 ген, като при тях се приема Pelizaeus Merzbacher – like disease. Възможно е и при сигурна диагноза да не бъде установена мутация в познатите гени. Към PLP1-свързаните заболявания на ЦНС освен PMD се отнася и Х-свързаната усложнена и неусложнена спастична параплегия 2 (SPG2) (7).



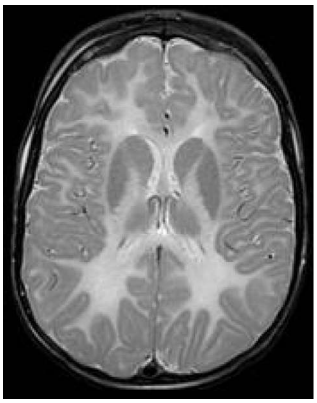
Фиг.1 – Х-свързано унаследяване при PMD

Познати са няколко форми на заболяването, в зависимост от възрастта на изява на симптомите:

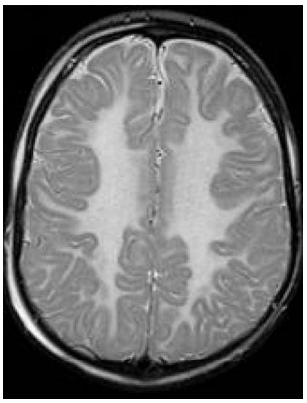
- Неонатална форма – налични от раждането са нистагъм и тремор на главата. Развиват се прогресираща оптична атрофия, атаксия, хореоатетоза, пирамидна симптоматика, деменция, микроцефалия, по-рядко и епилептични припадъци.
- Ранна инфантилна форма – начало след 3 месечна възраст с нистагъм, тремор на главата, атаксия, екстрапирамидни хореоатетозни хиперкинези, епилептични припадъци, квадрипирамиден синдром, дизартрия и микроцефалия.
- Ювенилна форма - с начало в юношеската възраст с екстрапирамидни хиперкинези, церебеларна атаксия, епилептични припадъци и деменция.

Освен PMD, в групата на левкодистрофиите се включват и редица други заболявания също с начало в различни възрастови периоди на детството, с разнообразна клинична изява. Важен отличителен белег на PMD е синтезирането на изходно дефектен и непълноценен миелин, за разлика от останалите заболявания, при които увреждането се дължи на възникващи впоследствие процеси на демиелинизация и деструкция на миелина. Нарушенията в миелиновия синтез са свързани най-често с различни комбинации от прогресираща увреда на кортикоспиналния, кортикобулбарния, церебеларните и зрителните пътища. Те се манифестират с прогресиращи зрителни нарушения (амблиопия и амавроза), деменция, пирамиден, церебеларен, екстрапирамиден и епилептичен синдром. Сравнително по-нова група заболявания със сходна клинична картина са левкоенцефалопатиите (14).

От основно значение за диагностиката са както данните от неврологичния статус, така и провеждането на невроизобразяващи и генетични и/или метаболитни изследвания, които да потвърдят диагнозата. Магнитнорезонансната томография е метод на избор за визуализиране на обширни лезии в бялото вещество, хипомиелинизация в Т2 измерването (**фиг. 2 и 3**) (5, 13), а в някои случаи и кисти или калцификати, на базата на което левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите могат да се разделят на 4 основни групи (10, 11, 15):



Фиг.2 Типична МРТ при PMD



Фиг.3 Типична МРТ при PMD

1. Заболявания с обширни МРТ лезии: Болест на Alexander; Болест на Canavan; Глобоидоклетъчна левкодистрофия (тип Krabbe); Х-свързана адренолевкодистрофия; Метахроматична левкодистрофия; Метахроматична левкодистрофия с множествен сулфатазен дефицит; Митохондриални болести.

2. Заболявания с МРТ лезии с кисти: Мегаленцефална кистична левкоенцефалопатия; Кистична левкоенцефалопатия без мегаленцефалия; Левкоенцефалопатия с калцификати и кисти; Глицинова левкоенцефалопатия.

3. Заболявания с хипомиелинизация: Болест на Pelizaeus–Merzbacher и Pelizaeus–Merzbacher-подобни заболявания; Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и малкия мозък (H-ABC); Хипомиелинизация и конгенитална катаракта; Тремор-атаксия и централна хипомиелинизация; Хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм; Хипомиелинизация с монокарбоксилат транспортер 8-дефицит; Фукозидоза; Фолат-рецепторен дефицит; Сиалидоза.

4. Заболявания с калцификати: Синдром на Aicardi–Goutieres; Левкоенцефалопатия с калцификати и кисти (6).

Генетичните изследвания са от съществено значение за точното верифициране на заболяването поради подобната клинична изява на левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите (8) (**Табл. 1**) [Божинова].

Таблица 1. Детски левкодистрофии и генетични левкоенцефалопатии (1)

Левкодистрофия	Генен дефект	Основни изяви	Диагностичен тест
Болест на Alexander	GFAP	Макроцефалия при инфантилния тип	Молекулярно-генетичен анализ (МГА)
Болест на Canavan	ASPA	Макроцефалия при инфантичния тип	NAA в серум, МГА
Болест на Krabbe	*GALC*	Бърз регрес при кърмачета, полиневропатия, бавна прогресия при юношеските форми	Снижена β–галактоцереброзидаза
Метахроматична левкодистрофия	ARSA	МРТ- левкоенцефалопатия, възможно и полиневропатия	Снижена арилсулфатаза, МГА
Метахроматична левкодистрофия с множествен сулфатазен дефицит	SUMF1	Лицев дизморфизъм, ихтиоза, лимфоцитни гранули	Сулфатази, МГА
Х-свързана адренолевкодистрофия	ABCD 1	Поведенчески разстройства у момчета, МРТ с левкодистрофия	Дълговерижни мастни киселини в кръв
Болест на Pelizaeus – Merzbacher	PLP1	Вроден преходен стридор, ранен нистагъм, хипомиелинизация	МГА
Pelizaeus – Merzbacher- подобни заболявания I и II тип	GJC2, GJA12, AIMP1	Хипомиелинизация	МГА
Синдром на Aicardi-Goutieres	TREX1	Микроцефалия, СТ с мозъчни калцификати	МГА
Левкоенцефалопатия с калцификации и кисти	-	Ретинопатия, МРТ- кисти, СТ с мозъчни калцификати	-
Мегаленцефална кистична левкоенцефалопатия	MLC1, глиален CAM	Маркоцефалия, кистични лезии, левкоенцефалопатия	МГА
Кистична левкоенцефалопатия без мегаленцефалия	RNASET2	МРТ-кистични лезии	МГА
Детска атаксия с централна хипомиелинизация (Vanishing white matter disease)	EIF21B1-5	Влошаване, предизвикано от стрес или травма; МРТ левкоенцефалопатия; възможно и полиневропатия	МГА
Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и (H-ABC)	-	МРТ: хипомиелинизация, атрофия на базалните ганглии и малкия мозък	-
Левкоенцефалопатия със стволово и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат	DARS2	МРТ: характерна локализация на лезиите, повишен лактат при МРспектроскопия	МГА
Хипомиелинизация с тремор и атаксия	-	Регрес между 1 и 5 г.	-
Хипомиелинизация с конгенитална катаракта	FAM126A	МРТ хипомиелинизация, катаракта и възможна невропатия	МГА
Хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм	612440	Зъбни аномалии, късен пубертет, МРТ хипомиелинизация	Ендокринни изследвания
Митохондриални болести	MIT	Голяма хетегогенна група болести, често с мултиорганни симптоми	Ликворният лактат може да е повишен
Сиалидоза	SLC17A5	Междинна форма между неонатална лизозомна болест, болест на Salla; МРТ - хипомиелинизация	
Разстройства на органичните киселини		Голяма хетерогенна група заболявания, възможна макроцефалия	Органичникиселини в урината
Глицинова левкоенцефалопатия	-	Бързо прогресираща вакуолна левкоенцефалопатия	Ликворен глицин
Фолатен рецепторен дефект	FOLRI1	МРТ- хипомиелинизация	Нисък фолат в ликвор
Фукозидоза	FUCA1	МРТ- хипомиелинизация	Фукозидаза
Церебрална АД артериопатия със субкортикални инфаркти и левкоенцефалопатия (CADASIL)	NOTCH3	Доминантна фамилност или спорадични мозъчни кръвоизливи	МГА
Вродено разстройство на гликозилирането (CDG)		Хетерогенно разстройство	Атипични трансферини

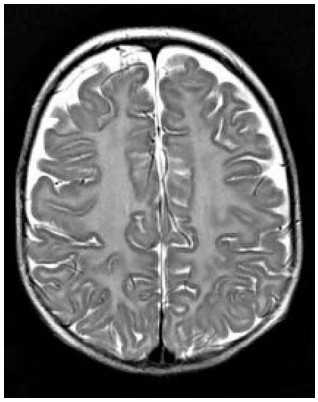
Представя се първият генетично верифициран клиничен случай с ***Болест на Pelizaeus - Merzbacher:***

СЛУЧАЙ

Анамнеза: Момче на 1 г. 3 мес. възраст, от нормално протекла бременност и раждане. Към 3 мес. възраст забелязано „трепкане“ на очите и отчетено забавено двигателно и нервно-психично развитие. След проведени консултации обсъждани и изключени метахроматична левкодистрофия (нормална серумна арилсулфатаза), болест на Krabbe (нормална бета-галактоцереброзидаза); липсват отклонения в ензимната активност на бета-галактозидазата и бета-хексаминидазата. При MLPA анализ не са установени микроделеции, субтеломерни делеции и дупликации. Поради МРТ на главния мозък с дифузна хипомиелинизация (**Фиг. 4 и 5**) и горногранична обиколка на главата (49 см), ранният нистагъм, и изоставане в НПР

са обсъдени болест на Canavan, болест на Pelizeaus-Merzbacher, или левкоенцефалопатии (левкоенцефалопятия с изчезващо бяло вещество, мегаленцефална левкоенцефалопатия със субкортикални кисти). Диагнозата „болест на Pelizeaus-Merzbacher" е потвърдена чрез молекулярно-генетичното изследване с наличие на патологичен вариант (дупликация) (**Фиг. 6**) в PLP 1 гена, като майката е хетерозиготен носител, типично за над 90% от случаите с PMD.

Неврологичен статус: МРД – липсва; КН – хоризонтален нистагъм; останалите – в норма; Двигателна дейност: централна квадрипареза; ограничени активни движения, поради тежка мускулна хипотония; значително изоставащо двигателно развитие – не се обръща, не седи, не ходи; СР – обща сухожилна хиперрефлексия и двустранно положителни рефлекси на Бабински и Росолимо; Сетивност – не се изследва; ВКФ – алалия при тежка умствена изостаналост.



Фиг.4 - МРТ при нашия пациент



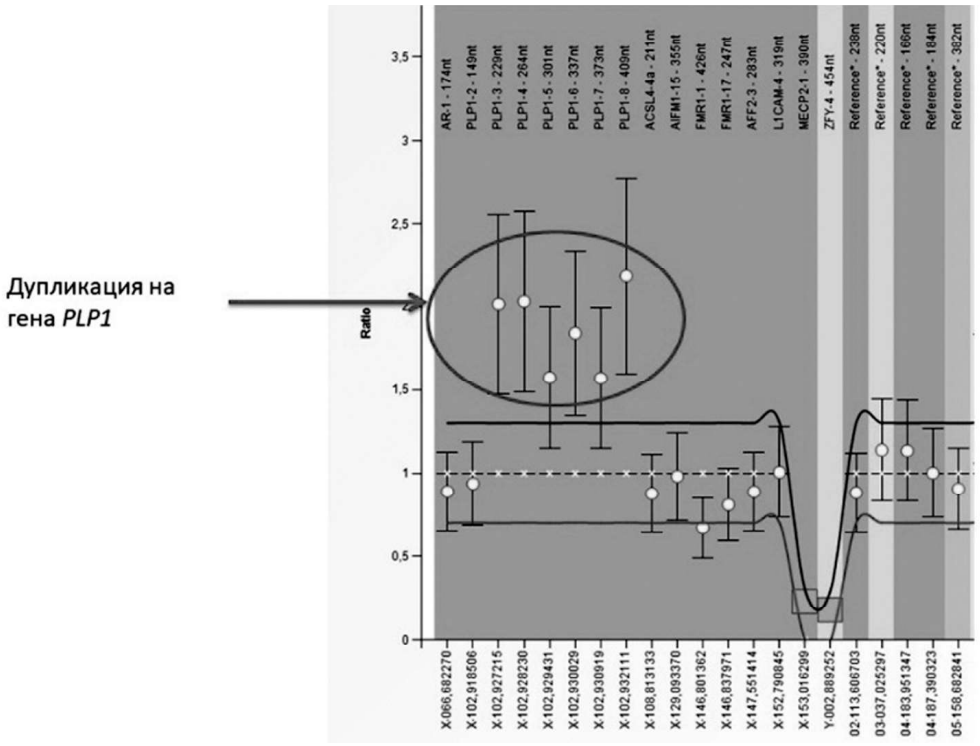
Фиг.5 – МРТ при нашия пациент

ОБСЪЖДАНЕ:

Болестта на Pelizaeus Merzbacher е рядко заболяване с прогресиращ ход и значително двигателно и интелектуално изоставане, в резултат на синтеза на дефектен миелин, обуславящ абнормно бяло мозъчно вещество. Клиниката е в зависимост от възрастта на изявата и често съчетава различни по тежест пирамиден, екстрапирамиден, церебеларен, епилептичен и дементен синдром. Познаването на клиничната симптоматика с характерна изява на ранен нистагъм, заедно с невроизобразяващите и генетични изследвания (8) са от основно значение за правилно поставяне на диагнозата. Провежда се симптоматично лечение и двигателна рехабилитация, но прогнозата при тези деца е неблагоприятна.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Божинова, В. Невролипидози и левкодистрофии. Неврология. П.р. И. Миланов, Медицина и физкултура, София, 2012, 683-606.
2. Божинова, В., Димова, П., Миланов И. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии в детската възраст - съвременна диагностика. Българска неврология 2013, 14, 126-132.
3. Божинова В. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии в детската възраст. Медикарт 2013,14, 36-41.
4. Стаменова, Св., Божинова, В., Станчева, М., Георгиев, Д., Миланов, И., Шокова, А., Иванова, М., Синигерска, И., Симеонов Е. Мегаленцефална левкодистрофия със субкортикални кисти: нов клиничен случай от България. Българска неврология 2013; 14, 3,154-157.
5. Barker, P.B., Horska A. Neuroimaging in leucodystrophies. J. Child Neurol., 2004, 19, 559-570.
6. Garbern, J.Y., Hobson G.M. PLP1-Related Disorders. GeneReviews.
7. Gencic, S., Abuelo, D., Ambler, M., Hudson L.D. Pelizaeus-Merzbacher disease: an X-linked neurologic disorder of myelin metabolism with a novel mutation in the gene encoding proteolipid protein. Am J Hum Genet 1989, 45, 435.



Фиг. 6 – Дупликация на PLP 1

8. Grossi, S., Regis, S., Biancheri R. et al. Molecular genetic analysis of the PLP1 gene in 38 families with PLP1-related disorders: Identification and functional characterization of 11 novel PLP1 mutations. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6, 40-53
9. Jefferson, R.J., Asound, M., Rakeshjain, R., Livingston, J.H., Van der Knaap, M.S., Jayawant S. Alexander disease with periventricular calcification: a novel mutation of the GFAP gene. Developmental Medicine & Child Neurology 2010, 52, 1160–1163
10. Kohlschutter, A., Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. Expert Rev. Neurother. 2011, 11, 10, 1485–1496.
11. Labauge P. Magnetic Resonance Findings in Leucodystrophies and MS. The International MS Journal 2009, 16, 47–56.
12. Menkes, J.H., Wilcox, W.R. Inherited Metabolic diseases of the nervous system. In: Child neurology. Menkes, J.H., Sarnat, H.B., Maria B.L., eds. Seventh ed. Philadelphia: Lipppincott Williams & Wilkins, 2006, 29-142.
13. Takanashi, J., Sugita, K., Tanabe Y. et al. MR-revealed myelination in the cerebral corticospinal tract as a marker for Pelizaeus-Merzbacher's disease with proteolipid protein gene duplication. AJNR Am J Neuroradiol 1999, 20, 1822.
14. Van der Knaap, M.S., van der Voorn, P., Barkov F et al. A new leucoencephalopathy with brainsem and spinal cord involvement and high lactate. Ann.Neurol. 2003, 53, 252-258.
15. Vanhanen S.L. Neuroradiological findings (MRS, MRI, SPECT) in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (infantile CLN1) at different stages of the disease. Neuropediatrics. 2004, 35, 27 – 35.

Адрес за кореспонденция:
д-р Мая Колева, Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум", София 1113, ул. „Д-р Л.Русев"1, e-mail: maya_m_koleva@abv.bg

Address for correspondence:
Dr. Maya Koleva, Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum", 1113 Sofia, 1 „Luben Roussev" str., e-mail: maya_m_koleva@abv.bg

ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ НА НЕВРОНАЛНА ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗА С НОВА МУТАЦИЯ В CLN 6 ГЕНА

М. Колева[1], В. Божинова[1,4], Н. Иванова[2], К. Михова[2], Р. Кънева[2], И. Търнев[3,4]

[1] Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум" София
[2] Център по молекулна медицина, София
[3] УМБАЛ „Александровска", София
[4] Медицински университет, София

GENETICALLY-VERIFIED CASE OF NEURONAL CEROIDLIPOFUSCINOSIS WITH A NOVEL MUTATION IN CLN 6 GENE

M. Koleva[1], V. Bojinova[1,4], N. Ivanova[2], K. Mihova[2], R. Kaneva[2], I. Tarnev[3,4]

[1] Clinic of child neurology, University multiprofilehospital of neurology and psychiatry "St. Naum", Sofia
[2] Molecular Medicine Center, Sofia
[3] UMHAT "Alexandrovska", Sofia
[4] Medical University, Sofia

ABSTRACT

Neuronal ceroidlipofuscinoses also called Batten disease (NCLs) also known as Batten disease, are a heterogeneous group of common inherited neurodegenerative diseases beginning at different times of the childhood and, more rarely, in adults. To date, 14 genetically different variants have been described, characterized primarily by progressive mental retardation, motor and visual loss, beginning with childhood or adolescence. They are due to the accumulation of autofluorescence, electron-dense granules of the lipo-peptides of ceroid and lipofuscin in the lysosomes of the neurons, leading to their death or respiration. to the loss of neurons in the brain and retina. Depending on the age of appearance, they are generally divided into infantile, late infantile, juvenile and forms in adults. Some authors separate as an autonomous congenital form as well as a Northern epileptic variant. There is, however, genetic and allelic heterogeneity, and a new nomenclature and classification system has been developed and proposed to take into account the responsible gene and age at initiation of the disease.

We present a child with geneticcaly verified neuronal ceroidlipofuscinosis with a novel mutation in the CLN6 gene and with a characteristic course of the disease corresponding phenotypically to a late infantile form.

KEY WORDS: Neuronal ceroidlipoouscinoses, Batten disease, NCL6, CLN6gene, neurodegenerativediseorders, late infantile form

РЕЗЮМЕ

Невроналните цероидни липофусцинози, носещи сборно наименование Болест на Batten (NCLs) представляват хетерогенна група често срещани наследствени невродегенеративни заболявания с начало в различни периоди на детската възраст и по-рядко у възрастни. До момента