

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ιατρική Σχολή Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της νόσου Krabbe: μία σύντομη ανασκόπηση

ΕΛΕΝΑ ΓΚΡΟΥΖΜΑΝ, ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΖΑΡΡΟΣ, ΖΩΗΣ ΜΕΛΛΙΟΣ, ΝΙΚΟΛΙΝΑ ΣΚΑΝΔΑΛΗ, ΦΩΤΕΙΝΗ ΑΝΥΦΑΝΤΑΚΗ

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στην περιγραφή της αιτιοπαθογένειας, των κλινικών εκδηλώσεων και των εργαστηριακών ευρημάτων της νόσου Krabbe, καθώς και της θεραπευτικής προσέγγισης έναντι της κλασικής αυτής λευκοδυστροφίας. Η λευκοδυστροφία των σφαιροειδών σωματίων (νόσος Krabbe) κατατάσσεται στις κλασικές λευκοδυστροφίες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αδυναμία σύνθεσης ή ανάπτυξης του μυελινικού ελύτρου (με συνέπεια την εκφύλιση των πνευματικών και κινητικών λειτουργιών). Η νόσος Krabbe αποτελεί μία σπάνια διαταραχή του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία σφαιροειδών σωματίων, την καταστροφή του μυελινικού ελύτρου και το θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων. Η νόσος αφορά κυρίως νεογνά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών. Δύναται, όμως, να εμφανιστεί στην όψιμη βρεφική ηλικία, στην εφηβεία ή ακόμα και στην ενήλικη ζωή. Κληρονομείται ως μια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος. Για τους ασθενείς με την κλασική βρεφική μορφή της νόσου παρέχεται μόνο υποστηρικτική αγωγή, λόγω της ταχείας εξέλιξης της παθολογίας που αφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αντίθετα, οι ασθενείς με καθυστερημένες μορφές έναρξης της νόσου, με αργά επιδεινούμενη νόσο ή με βρεφική νόσο πριν την εμφάνιση νευρολογικών εκδηλώσεων, παρουσιάζουν βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Medical Annals

Εισαγωγή

Η λευκοδυστροφία των σφαιροειδών σωματίων πρωτοπεριγράφηκε το 1916 από το Δανό νευρολόγο Knud Haraldsen Krabbe¹ (Εικ. 1), και είναι πλέον γνωστή ως “νόσος Krabbe”. Η επίπτωση της νόσου Krabbe στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) ανέρχεται στο 1/100.000, όπως και η εκτιμώμενη επίπτωση στην Ευρώπη². Υψηλότερη επίπτωση της νόσου εντός της Ευρώπης εμφανίζεται στη Σουηδία (1,9/100.000)³, ενώ ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση παρουσιάζεται στην κοινότητα Druze στο Ισραήλ (600/100.000 γεννήσεις ζώντων παιδιών)⁴.

Η νόσος Krabbe κατατάσσεται στις κλασικές λευκοδυστροφίες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αδυναμία σύνθεσης ή ανάπτυξης του μυελινικού ελύτρου (με συνέπεια την εκφύλιση των πνευματικών και κινητικών λειτουργιών). Αποτελεί μία σπάνια διαταραχή του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία σφαιροειδών σωματίων, την καταστροφή του μυελινικού ελύτρου και το θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων⁵. Η νόσος Krabbe διακρίνεται σε τέσσερις κλινικούς υποτύπους, ανάλογα με την ηλικία εκδήλωσής της: α) στη βρεφική, β) στην όψιμη βρεφική, γ) στη νεανική, καθώς και δ) στην ενήλικη νόσο Krabbe.

Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση πραγματοποιείται μία περιγραφή της αιτιοπαθογένειας, των κλινικών εκδηλώσεων και των εργαστηριακών ευρημάτων της

νόσου Krabbe, καθώς και της θεραπευτικής έναντι της κλασικής αυτής λευκοδυστροφίας, υπό το πρίσμα της σύγχρονης βιβλιογραφίας.

Βιοχημικό υπόβαθρο της νόσου Krabbe

Η νόσος Krabbe κατατάσσεται στις συγγενείς λυσοσωμικές διαταραχές⁶ και χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστηριότητα του λυσοσωμικού ενζύμου γαλακτοσυλοκεραμιδάση (hydrolase galactosylceramide beta-galactosidase, GALT). Το υδρολυτικό αυτό ένζυμο εντοπίζεται εντός των λυσοσωμάτων των κυττάρων και εμφανίζει βέλτιστη δράση σε όξινο pH. Κύριο υπόστρωμα του ενζύμου GALT συνιστά η γαλακτοσυλοκεραμίδα, η οποία εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο μυελινικό έλυτρο των νευρικών κυττάρων, ενώ στα υποστρώματα του GALT περιλαμβάνεται και η γαλακτοσυλοσφιγγοσίνη (γνωστή και ως ψυχωσίνη - psychosine). Για την *in vivo* μετατροπή των υποστρωμάτων αυτών απαιτείται (πέραν του GALT) και μία ενεργοποιητική πρωτεΐνη, η σαπωσίνη A (saposin A)⁷.

Εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας του GALT στη νόσο Krabbe, παρακωλύεται η ενζυμική μετατροπή της γαλακτοσυλοκεραμίδης, αλλά και της ψυχωσίνης. Σε ότι αφορά στη γαλακτοσυλοκεραμίδα, κατά παράδοξο τρόπο, δεν παρατηρείται συσσώρευση της στον εγκέφαλο (σε αντίθεση με άλλες ενζυμικές διαταραχές)^{8,9}. Το φαινόμενο αυτό δύναται να αποδοθεί στην

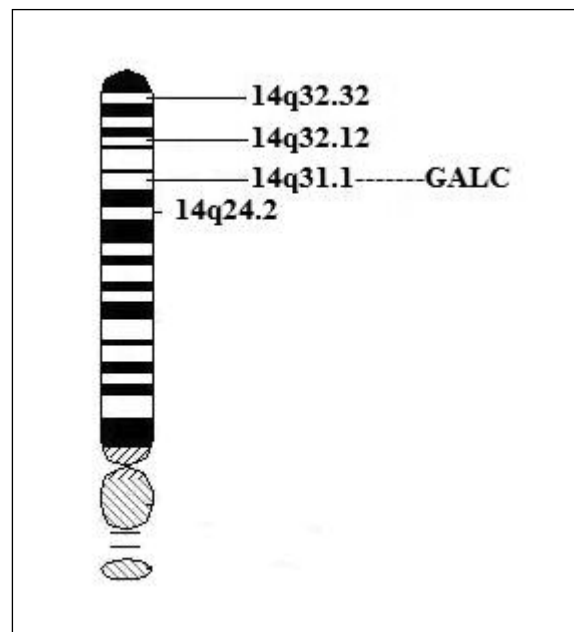


Εικ. 1. Ο Δανός νευρολόγος Knud Haraldsen Krabbe (1885-1965) στον οποίο οφείλεται η πρώτη περιγραφή της νόσου Krabbe (1916). Ο Krabbe πραγματοποίησε την πρώτη του δημοσίευση (με αντικείμενο σχετικό με τη Βιολογία) σε ηλικία 10 ετών, μιλούσε ελληνικά από την ηλικία των 3 ετών και σπούδασε Ιατρική στο Πανεπιστήμιο της Κοπεγχάγης. Το 1926 ίδρυσε το περιοδικό *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, του οποίου παρέχει Editor για περίπου 30 χρόνια. Από το 1933 έως το 1955 υπηρέτησε ως Καθηγητής της Νευρολογίας στο Kommunehospitalet της Κοπεγχάγης. Συνέχισε να συγγράφει άρθρα, παρά τα προβλήματα υγείας που αντιμετώπιζε, έως και την ηλικία των 80 ετών (οπότε και απεβίωσε).

αποκλειστική εντόπιση της γαλακτοσυλοκεραμίδης στο έλυτρο της μυελίνης και στην εξαιρετικά ταχεία και πρώιμη εξαφάνιση των μυελινοποιητικών κυττάρων κατά την εξέλιξη της νόσου (γεγονός που οδηγεί και σε εξαφάνιση της πηγής σύνθεσης της γαλακτοσυλοκεραμίδης, με συνέπεια η τελευταία να μην συσσωρεύεται σε επίπεδα πέραν αυτών των πρώιμων σταδίων της μυελινοποίησης). Ωστόσο, λόγω ανεπάρκειας του ενζύμου GALC, συσσωρεύεται η ψυχωσίνη (που αποτελεί τοξικό μεταβολίτη και συμμετέχει στην παθογένεση της νόσου)^{8,10}.

Γενετικό υπόβαθρο της νόσου Krabbe

Το γονίδιο του GALC, που εδράζεται στη χρωμοσωμική θέση 14q31 (Εικ. 2), ταυτοποιήθηκε πριν περίπου 15 χρόνια^{11,12}. Η αλληλουχία των αζωτούχων βάσεων στο DNA του γονιδίου του GALC και των αμινοξέων της πρωτεΐνης GALC δεν φέρει καμία ομοιότητα με άλλες β-γαλακτοσιδάσες και συνεπώς δεν υποδεικνύει την ύπαρξη μιας εξελικτικής σχέσης με αυτές. Στο ανθρώπινο γονίδιο του GALC έχουν αναγνωρισθεί περισσότερες από 60 μεταλλάξεις που προκαλούν τη νόσο και περιλαμβάνουν ανερμηνεύσιμες ή παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις, καθώς και μεταλλάξεις αλλαγής πλαισίου με προσθήκη ή έλλειψη νουκλεοτιδίων¹³.



Εικ. 2. Το γονίδιο του GALC εδράζεται στο χρωμόσωμα 14, στη θέση q31 (έχει μήκος περίπου 60.000 ζευγών βάσεων, καταλαμβάνοντας τα ζεύγη βάσεων 87.469.112 έως 87.529.595, ενώ περιλαμβάνει 17 εξώνια). Η νόσος Krabbe (για την οποία οι μεταλλάξεις του γονιδίου του GALC θεωρούνται υπεύθυνες), αποτελεί μία αυτοσωμική υπολειπομένη νόσο.

Μεταξύ του υγιούς πληθυσμού και των ετεροζυγωτών παρατηρείται ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων που αφορούν στη δραστηριότητα του GALC, γεγονός που καθιστά τη διενέργεια προληπτικού ελέγχου δραστηριότητας του ενζύμου στο γενικό πληθυσμό σχεδόν αδύνατη. Παράλληλα, στους ετεροζυγώτες μπορεί η δραστηριότητα του GALC να είναι τόσο χαμηλή ώστε να συμβαδίζει με διάγνωση νόσου Krabbe, όμως, τα άτομα να είναι κλινικώς φυσιολογικά. Τα γεγονότα αυτά μπορούν να εξηγηθούν μερικώς από την παρουσία πολυμορφισμών στο γονίδιο του GALC¹⁴. Οι πολυμορφισμοί δύνανται να συνδράμουν στην κλινική εμφάνιση της νόσου με τρεις τρόπους: α) όταν κληρονομούνται σε πολλαπλά αντίγραφα, β) όταν συνυπάρχουν με μία άλλη μετάλλαξη στο ίδιο αλληλίο, καθώς και γ) όταν συνυπάρχουν με μία μετάλλαξη που προκαλεί τη νόσο και εντοπίζεται στο άλλο χρωμόσωμα¹⁴.

Παθοφυσιολογία της νόσου Krabbe

Η υποκείμενη γενετική ανωμαλία της νόσου Krabbe, διαμορφώνει και τα τρία βασικότερα χαρακτηριστικά της νόσου που είναι: α) η διήθηση του εγκεφάλου από μακροφάγα, β) η ταχεία και σχεδόν καθολική εξαφάνιση των ολιγοδενδροκυττάρων, καθώς και γ) η απουσία ανώμαλης συσσώρευσης του γαλακτοσυλοκεραμιδίου, παρά την έλλειψη δραστικού GALC.

Πιο συγκεκριμένα, κατά την έναρξη της ενεργού περιόδου μυελινοποίησης άρχεται και η αντικατάσταση της ήδη σχηματισμένης μυελίνης. Εντούτοις, στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Krabbe, λόγω έλλειψης του GALC, το γαλακτοσυλοκεραμίδιο δε δύναται να μετατραπεί σε κεραμίδιο. Το γαλακτοσυλοκεραμίδιο με τη σειρά του (σε αντίθεση με κάθε άλλο παράγοντα *in vivo*) έχει την ικανότητα να προκαλεί τη διήθηση των μακροφάγων στον εγκέφαλο^{15,16}. Τα μακροφάγα που προσελκύονται φαγοκυτταρώνουν τα ελεύθερα γαλακτοσυλοκεραμίδια και μετατρέπονται στα χαρακτηριστικά σφαιροειδή κύτταρα της νόσου.

Όπως έχει ήδη διατυπωθεί, πέρα από την αδυναμία μετατροπής του γαλακτοσυλοκεραμίδιου από το ένζυμο GALC, παρατηρείται και αδυναμία μετατροπής της ψυχωσίνης από το ίδιο ένζυμο, με συνέπεια τη συσσώρευση της ψυχωσίνης και την ταχεία καταστροφή των κυττάρων που συνθέτουν μυελίνη¹⁰. Ο βαθμός της συσσώρευσης της ψυχωσίνης σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνισθεί πλήρως ο τρόπος με τον οποίο η ψυχωσίνη προκαλεί απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων. Εντούτοις, πειράματα σε γενετικά τροποποιημένους μύες (υπό προσομοίωση της νόσου Krabbe) έχουν αναδείξει πως πολλά από τα ολιγοδενδροκύτταρα των εγκεφάλων τους οδηγούνται στο θάνατο με αποπτωτικές διαδικασίες¹⁷. Επιπρόσθετα, μία *in vitro* μελέτη εμφανίζει τη ψυχωσίνη σε θέση να προκαλέσει απόπτωση, όπως και το CS-κεραμίδιο⁸.

Στην πορεία της νόσου διερευνάται ακόμα η φύση και η έκταση της συμμετοχής ανοσολογικών και φλεγμονωδών διαδικασιών¹⁹, ενώ πειραματικές μελέτες (επί μυών με έλλειψη σαπωσίνης A) υποδεικνύουν μία προστατευτική συμμετοχή των οιστρογόνων έναντι της εκφυλιστικής εξέλιξης της νόσου, με μη-αποσαφηνισμένους μηχανισμούς²⁰.

Παθολογοανατομική εικόνα της νόσου Krabbe

Η παθολογοανατομική εικόνα του εγκεφαλικού ιστού της κλασικής νόσου Krabbe είναι χαρακτηριστική και θέτει αναμφίβολα τη διάγνωση (όταν, φυσικά, ο ιστός είναι διαθέσιμος προς εξέταση). Στο τελικό στάδιο της νόσου παρατηρείται μία σχεδόν ολοκληρωτική απώλεια μυελίνης και ολιγοδενδροκυττάρων, τα οποία αντικαθίστανται από εκτεταμένη ινική αστροκυτταρική γλοίωση. Κυριαρχεί η διήθηση του εγκεφάλου από πολυάριθμα (συχνά πολυπύρηννα) μακροφάγα (σφαιροειδή κύτταρα), τα οποία περιέχουν θετικά έναντι της χρώσης υπεριοδικού οξέος-Shiff (PAS), σωληνωδή και νηματοειδή έγκλειστα με διατομές που εμφανίζονται πολυγωνικές και είναι δομικά πανομοιότυπες με τη χημικά καθαρή γαλακτοσυλοκεραμίδα. Τα περιφερικά νεύρα εμφανίζονται μεγενθυμένα και συμπαγή, με εμφανή ενδονευρική ίνωση και τμηματική απομυελίνωση. Τα ενδονευρικά μακροφάγα και τα κύτταρα Schwann στην εγκεφαλική λευκή ουσία περιέχουν σωληνωδή έγκλειστα, παρόμοια με αυτά των σφαιροειδών κυττάρων. Οι τύποι της νόσου με καθυστερημένη έναρξη εμφανίζουν μία (ίσως) ηπιότερη παθολογοανατομική εικόνα²¹.

Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Krabbe

Η κλασική βρεφική μορφή της νόσου Krabbe παρουσιάζει σχετικά σταθερή κλινική εικόνα, στην οποία προεξάρχουν σχεδόν αποκλειστικά εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη λευκή ουσία. Η κλινική πορεία της νόσου είναι συνεχής και ταχεία και καταλήγει σε πρώιμο θάνατο, ενώ διακρίνεται σε τρία στάδια²²: α) κατά το πρώτο στάδιο σημειώνεται γενικευμένη ευερεθιστότητα, υπεραίσθησία, επεισοδιακό εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας και ορισμένου βαθμού δυσκαμψία των μελών του σώματος (το βρέφος αρχίζει να παρουσιάζει υπερευαίσθησία σε ακουστικά, οπτικά ή απτικά ερεθίσματα, να κλαίει συχνά χωρίς εμφανή αιτία, να εμφανίζει πνευματική καθυστέρηση ή παλινδρόμηση της ψυχοκινητικής ανάπτυξης, εμέτους και δυσχέρεια στη σίτιση, καθώς και σπαστικές κρίσεις), β) κατά το δεύτερο στάδιο παρατηρείται ταχεία επιδείνωση των κινητικών και πνευματικών δεξιοτήτων, εμφανίζεται έκδηλη υπερτονικότητα, υπερδραστήρια τενόντια αντανακλαστικά, οπτική ατροφία, καθώς και νωθρή ανταπόκριση της κόρης του οφθαλμού στο φως, ενώ, γ) κατά το τρίτο στάδιο, το νεογνό διακρίνεται από αποφλοιωτικό φαινότυπο και είναι τυφλό χωρίς επαφή με το περιβάλλον. Οι ασθενείς σπανίως επιβιώνουν περισσότερο από 2-3 έτη.

Εν αντιθέσει με το βρεφικό τύπο, ο κλινικός φαινότυπος των καθυστερημένων μορφών έναρξης της νόσου εμφανίζει μεγαλύτερη ποικιλομορφία, με συνεπώς τη διάγνωση να χάνει ιδιαίτερης προσοχής. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν τα αρχικά κλινικά σημεία και συμπτώματα σε ηλικία 10 ετών, ενώ σε ορισμένους τα νευρολογικά σημεία ανευρίσκονται μετά την ηλικία των 40 ετών. Οι καθυστερημένες μορφές έναρξης της νόσου Krabbe διακρίνονται στην όψιμη βρεφική, στη νεανική και στην ενήλικη μορφή.

Η όψιμη βρεφική μορφή της νόσου Krabbe, που περιλαμβάνει ηλικίες έναρξης της νόσου από 6 μηνών έως 3 ετών, χαρακτηρίζεται από αρχικά συμπτώματα όπως ευερεθιστότητα, ψυχοκινητική παλινδρόμηση, ακαμψία, αταξία και απώλεια της όρασης. Η πορεία είναι προοδευτική και καταλήγει στο θάνατο μέσα σε 2-3 έτη από την έναρξη της²³.

Στη νεανική μορφή της νόσου, με ηλικία έναρξης τα 3-8 έτη, οι ασθενείς εμφανίζουν (συνήθως) απώλεια όρασης και ημιπάρεση, αταξία και ψυχοκινητική παλινδρόμηση²³. Τέλος, στην ενήλικη μορφή της νόσου Krabbe, οι ασθενείς αναπτύσσουν (ορισμένες φορές) βραδέως εξελισσόμενη σπαστική παραπάρεση ή αργό, ασταθές βάδισμα ευρείας βάσεως κατά τη διάρκεια της ζωής²³.

Εργαστηριακά ευρήματα της νόσου Krabbe

Στη νόσο Krabbe οι συνήθεις αιματολογικές και ουρολογικές εξετάσεις δεν παρουσιάζουν παθολογικά ευρήματα. Η μέτρηση της δραστηριότητας του GALC στα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος, σε καλλιιεργημένες ινοβλάστες και αμνιοκύτταρα ή/και στις χοριακές λάχνες επιβεβαιώνει τη διάγνωση της νόσου, όταν η δραστηριότητα του GALC βρίσκεται στο 0-5% των φυσιολογικών τιμών. Λόγω της αλληλε-

πικάλυσης των τιμών της δραστηριότητας του GALC μεταξύ μη-φορέων και ετεροζυγωτών, ο έλεγχος της ύπαρξης των τελευταίων με τη συγκεκριμένη μέθοδο δεν είναι αξιόπιστος². Η μέτρηση της δραστηριότητας του GALC σε καλλιεργημένα αμνιοκύτταρα ή χοριακές λάχνες θέτει προγεννητικές διαγνώσεις, των οποίων η ακριβής ερμηνεία απαιτεί και τη μέτρηση της δραστηριότητας του GALC των γονέων²⁴. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα δραστηριότητας του GALC δε βοηθούν στη διάκριση των κλινικών υποτύπων της νόσου.

Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε ασθενείς με νόσο Krabbe αποκαλύπτει υψηλά επίπεδα λευκώματος σε ασθενείς με βρεφικό ή όψιμο βρεφικό κλινικό υπότυπο της νόσου, καθώς και ένα ανώμαλο αποτύπωμα κατά την ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών (αυξημένα επίπεδα αλβουμίνης και α_2 -σφαιρίνης, μειωμένα επίπεδα β_1 - και γ -σφαιρίνης)²⁵.

Απεικονιστικά ευρήματα της νόσου Krabbe

Η υπολογιστική τομογραφία του εγκεφάλου αποκαλύπτει προοδευτική, διάχυτη και συμμετρική εγκεφαλική ατροφία, η οποία αναπτύσσεται, συνήθως, τόσο στη φαιά όσο και στη λευκή ουσία. Επιπλέον, η λευκή ουσία εμφανίζεται διάχυτα υπόπυκνη, ιδίως στη βρεγματική και ινιακή περιοχή, ενώ έχουν αναφερθεί εστίες με τροποποιημένη ένταση σκιαγράφησης²⁶.

Θεραπεία της νόσου Krabbe

Για τους ασθενείς με την κλασική βρεφική νόσο Krabbe, οι οποίοι διαγιγνώσκονται καθυστερημένα για την εφαρμογή μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, παρέχεται μόνο υποστηρικτική αγωγή (λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου). Αντίθετα, οι ασθενείς με καθυστερημένες μορφές έναρξης της νόσου, με αργά επιδεινούμενη νόσο ή με βρεφική μορφή της νόσου πριν την εμφάνιση νευρολογικών εκδηλώσεων, εμφανίζουν βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων με μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων του αιμοποιητικού²⁷. Τα χορηγούμενα βλαστικά κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος (χορηγούμενα υπό την τεχνική της μεταμόσχευσης μυελού των οστών) δύναται να παράγουν το ένζυμο GALC και ως εκ τούτου να συμβάλουν στην αντιμετώπιση της νόσου στον εγκέφαλο²⁷. Σε γενετικά τροποποιημένους μύες (υπό προσομοίωση της νόσου Krabbe) έχουν δοκιμαστεί ποικίλες θεραπευτικές μέθοδοι, όπως η τοποθέτηση μοσχευμάτων περιφερικών νευρώνων^{28,29}, η πραγματοποίηση μεταμόσχευσης μυελού των οστών³⁰⁻³³, η επιδίωξη κυτταρικής μεταμόσχευσης³⁴, η εφαρμογή μεθόδων γονιδιακής θεραπείας³⁵⁻³⁸ και η πειραματική προσέγγιση της μείωσης των υποστρωμάτων^{39,40}. Τέλος, η παρατήρηση πως η εγκυμοσύνη και συνεπώς η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων βελτιώνει την κλινική εικόνα των μυών με έλλειψη σαπωνίνης A και νόσο Krabbe²⁰, ενδεχομένως να προτείνει μία νέα πιθανή συμπληρωματική οδό για την αντιμετώπιση της νόσου.

Πρόληψη της νόσου Krabbe

Η πρόληψη επιτυγχάνεται με την ενημέρωση των

ζευγαριών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για τις επιλογές τους. Η προγεννητική διάγνωση, εφόσον αυτή είναι εφικτή και επιθυμητή, παρέχει τη δυνατότητα διακοπής της κύησης ή ακόμη και *in utero* θεραπείας με μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε περίπτωση όπου το έμβρυο νοσεί⁴¹. Όταν οι μοριακοί έλεγχοι αποκαλύπτουν σε έναν ασθενή με νόσο Krabbe την μετάλλαξη που την προκάλεσε, κρίνεται ορθός από άποψης πρόληψης ο έλεγχος των μελών της οικογένειας για την ύπαρξη της συγκεκριμένης μετάλλαξης και σε αυτά.

Πρόγνωση της νόσου Krabbe

Ο μέσος όρος επιβίωσης των ασθενών με βρεφική νόσο Krabbe ανέρχεται στους 13 μήνες. Οι ασθενείς με όψιμη βρεφική νόσο καταλήγουν εντός 2 ετών από την έναρξη της νόσου, ενώ η πρόοδος της νόσου και η διάρκεια ζωής στο νεανικό και ενήλικο υποτύπο της νόσου Krabbe ποικίλλουν. Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων του αιμοποιητικού σε ασυμπτωματικά άτομα κατά την πρώιμη βρεφική περίοδο φαίνεται να βελτιώνει τη βραχυπρόθεσμη επιβίωσή τους²⁷.

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες εκφράζονται προς τον Δρ. Hussam Al-Humadi (ιατρό, υποψήφιο διδάκτορα) για τη βοήθειά του στη συλλογή της βιβλιογραφίας. Σημειώνεται ότι όλοι οι συγγραφείς ήταν φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά την περίοδο συγγραφής της σύντομης αυτής ανασκόπησης.

ABSTRACT

Pathophysiological background, clinical phenotype and treatment of Krabbe's disease: a mini-review

ELENA GKROUZMAN, APOSTOLOS ZARROS, ZOIS MELLIOS, NIKOLINA SKANDALI and FOTEINI ANIFANTAKI

The present review aims to describe the pathogenesis, the clinical manifestations and the laboratory findings of Krabbe's disease, as well as the therapeutic approaches against this classical leukodystrophy. The glodoid-cell leukodystrophy (Krabbe's disease) is a typical leukodystrophy, that is characterized by insufficient myelin sheath synthesis and growth (leading to mental and motor dysfunction). Krabbe's disease is a rare disorder of the central and peripheral nervous system, that is characterized by the presence of globoid-cells, loss of myelin sheath and brain cell death. The disease mainly affects neonatals of age smaller than 6-months-old. It might, however, occur during late-neonatal age, adolescence or even adulthood. It is an autosomal recessive inherited disease. For patients suffering from the classical infantile form, supportive therapy is the only treatment provided, due to the rapid evolving of the disease within the central nervous system. In contrast, patients with later-onset subtypes of the disease, with slowly-advancing disease or with infantile disease with unexpressed neurological manifestation, get benefit as regards their clinical

symptoms after being submitted to bone-marrow transplantation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Krabbe K. A new familial, infantile form of diffuse brain sclerosis. *Brain* 1916; 39: 74-114.
- Wenger DA, Rafi MA, Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat* 1997; 10: 268-279.
- Hagberg B, Kollberg H, Sourander P, Akesson HO. Infantile globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): a clinical and genetic study of 32 Swedish cases 1953-1967. *Neuropadiatrie* 1969; 1: 74-88.
- Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, Iancu TC, Bach G. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet* 1985; 21: 765-770.
- Suzuki K, Suzuki Y, Suzuki K. Galactosylceramide lipidosis: globoid-cell leukodystrophy (Krabbe disease). Στο: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th Edition, Volume 2. McGraw-Hill, New York 1995; 2671-2692.
- Hers HG. Inborn lysosomal diseases. *Gastroenterology* 1965; 48: 625-633.
- Harzer K, Paton BC, Christomanou H, Chatelut M, Levade T, Hiraiwa M, O'Brien JS. Saposins (sap) A and C activate the degradation of galactosylceramide in living cells. *FEBS Lett* 1997; 417: 270-274.
- Vanier MT, Svennerholm L. Chemical pathology of Krabbe disease: the occurrence of psychosine and other neutral sphingoglycolipids. Στο: Volk BW, Schneck L (eds). *Current Trends in Sphingolipidoses and Allied Disorders*. Volume 68. Plenum Press, New York 1976; 115-126.
- Svennerholm L, Vanier MT, Mansson JE. Krabbe disease: a galactosylsphingosine (psychosine) lipidosis. *J Lipid Res* 1980; 21: 53-64.
- Miyatake T, Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy: additional deficiency of psychosine galactosidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 48: 538-543.
- Chen YQ, Rafi MA, De Gala G, Wenger DA. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1841-1845.
- Sakai N, Inui K, Fujii N, Fukushima H, Nishimoto J, Yanagihara I, Isegawa Y, Iwamatsu A, Okada S. Krabbe disease: isolation and characterization of a full-length cDNA for human galactocerebrosidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198: 485-491.
- Wenger DA, Suzuki K, Suzuki Y. Galactosylceramide lipidosis: globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). Στο: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th Edition, Volume 3. McGraw-Hill, New York 2001; 3669-3694.
- Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Multiple mutations in the GALC gene in a patient with adult-onset Krabbe disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 116-119.
- Austin JH, Lehfeldt D. Studies in globoid (Krabbe) leukodystrophy. 3. Significance of experimentally-produced globoid-like elements in rat white matter and spleen. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24: 265-289.
- Suzuki K, Tanaka H, Suzuki K. Studies on the pathogenesis of Krabbe's leukodystrophy: cellular reaction of the brain to exogenous galactosylsphingosine, monogalactosyl diglyceride and lactosylceramide. Στο: Volk BW, Schneck L (eds). *Current Trends in Sphingolipidoses and Allied Disorders*. Plenum Press, New York 1976; 99-113.
- Taniike M, Mohri I, Eguchi N, Irikura D, Urade Y, Okada S, Suzuki K. An apoptotic depletion of oligodendrocytes in the twitcher, a murine model of globoid cell leukodystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 644-653.
- Tohyama J, Matsuda J, Suzuki K. Psychosine is as potent an inducer of cell death as C6-ceramide in cultured fibroblasts and in MOCH-1 cells. *Neurochem Res* 2001; 26: 667-671.
- Ohno M, Komiyama A, Martin PM, Suzuki K. MHC class II antigen expression and T-cell infiltration in the demyelinating CNS and PNS of the twitcher mouse. *Brain Res* 1993; 625: 186-196.
- Matsuda J, Vanier MT, Saito Y, Tohyama J, Suzuki K, Suzuki K. A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene results in a late-onset, chronic form of globoid cell leukodystrophy in the mouse. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1191-1199.
- Suzuki K, Suzuki K. Lysosomal disease. Στο: Graham DI, Lantos PL (eds). *Greenfield's Neuropathology*. 7th Edition. Arnold, London 2002; 653-735.
- Hagberg B, Sourander P, Svennerholm L. Diagnosis of Krabbe's infantile leukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963; 26: 195-198.
- Wenger DA. Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy). Στο: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL (eds). *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*. Butterworth-Heinemann, Boston 1997; 421-431.
- Zlotogora J, Chakraborty S, Knowlton RG, Wenger DA. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 37-44.
- Shaha A, Batra P, Tayade A, Chaturvedi P, Vilhekar KY. Infantile Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy). *J MGIMS* 2006; 11: 60-61.
- Lane B, Carroll BA, Pedley TA. Computerized cranial tomography in cerebral diseases of white matter. *Neurology* 1978; 28: 534-544.
- Krivit W, Shapiro EG, Peters C, Wagner JE, Cornu G, Kurtzberg J, Wenger DA, Kolodny EH, Vanier MT, Loes DJ, Dusenbery K, Lockman LA. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1119-1126.
- Kobayashi T, Yamanaka T, Jacobs JM, Teixeira F, Suzuki K. The Twitcher mouse: an enzymatically authentic model of human globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). *Brain Res* 1980; 202: 479-483.
- Scaravilli F, Suzuki K. Enzyme replacement in grafted nerve of twitcher mouse. *Nature* 1983; 305: 713-715.
- Yeager AM, Brennan S, Tiffany C, Moser HW, Santos GW. Prolonged survival and remyelination after hematopoietic cell transplantation in the twitcher mouse. *Science* 1984; 225: 1052-1054.
- Toyoshima E, Yeager AM, Brennan S, Santos GW, Moser HW, Mayer RF. Nerve conduction studies in the Twitcher mouse (murine globoid cell leukodystrophy). *J Neurol Sci* 1986; 74: 307-318.
- Ichioika T, Kishimoto Y, Brennan S, Santos GW, Yeager AM. Hematopoietic cell transplantation in murine globoid cell leukodystrophy (the twitcher mouse): effects on levels of galactosylceramidase, psychosine, and galactocerebrosides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 4259-4263.
- Hoogerbrugge PM, Poorthuis BJ, Romme AE, van de Kamp JJ, Wagemaker G, van Bakkum DW. Effect of bone marrow transplantation on enzyme levels and clinical course in the neurologically affected twitcher mouse. *J Clin Invest* 1988; 81: 1790-1794.
- Hupples W, De Groot CJ, Ostendorf RH, Bauman JG, Gossen JA, Smit V, Vijg J, Dijkstra CD. Detection of migrated allogeneic oligodendrocytes throughout the central nervous system of the galactocerebrosidase-deficient twitcher mouse. *J Neurocytol* 1992; 21: 129-136.
- Rafi MA, Fugaro J, Amini S, Luzi P, de Gala G, Victoria T, Dubell C, Shahinfar M, Wenger DA. Retroviral vector-mediated transfer of the galactocerebrosidase (GALC) cDNA leads to overexpression and transfer of GALC activity to neighboring cells. *Biochem Mol Med* 1996; 58: 142-150.
- Chen H, McCarty DM, Bruce AT, Suzuki K, Suzuki K. Gene transfer and expression in oligodendrocytes under the control of myelin basic protein transcriptional control region mediated by adeno-associated virus. *Gene Ther* 1998; 5: 50-58.
- Chen H, McCarty DM, Bruce AT, Suzuki K. Oligodendrocyte-specific gene expression in mouse brain: use of a myelin-forming cell type-specific promoter in an adeno-associated virus. *J Neurosci Res* 1999; 55: 504-513.
- Costantino-Ceccarini E, Luddi A, Volterrani M, Strazza M, Rafi

- MA, Wenger DA. Transduction of cultured oligodendrocytes from normal and twitcher mice by a retroviral vector containing human galactocerebrosidase (GALC) cDNA. *Neurochem Res* 1999; 24: 287-293.
39. LeVine SM, Pedchenko TV, Bronshteyn IG, Pinson DM. L-Cycloserine slows the clinical and pathological course in mice with globoid cell leukodystrophy (twitcher mice). *J Neurosci Res* 2000; 60: 231-236.
40. Biswas S, LeVine SM. Substrate-reduction therapy enhances the benefits of bone marrow transplantation in young mice with globoid cell leukodystrophy. *Pediatr Res* 2002; 51: 40-47.
41. Bambach BJ, Moser HW, Blakemore K, Corson VL, Griffin CA, Noga SJ, Perlman EJ, Zuckerman R, Wenger DA, Jones RJ. Engraftment following in utero bone marrow transplantation for globoid cell leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 399-402.



Medical Annals