

„VANISHING WHITE MATTER DISEASE“VLATKA MEJAŠKI-BOŠNJAK¹, IVANA ĐAKOVIĆ¹, GERT C. SCHEPER², MARJO S. VAN DER KNAAP²,
TONČI GRMOJA¹, TOMISLAV GOJMERAC¹

Vanishing White Matter Disease (VWMD) jedna je od najčešćih nasljednih bolesti bijele tvari u djece. Bolest ima vrlo široki raspon fenotipskih obilježja kao i težine kliničke slike. Klasični i najčešći tip bolesti javlja se u dobi između 2. i 6. godine kod djece koja su dotad imala uredan psihomotorički razvoj. Bolest karakterizira progresivno propadanje neuromotornih funkcija s cerebelarnom ataksijom, spasticitetom i obično blagim mentalnim odstupanjima te gubitkom vida i epilepsijom. Rast glave je u granicama normocefalije. Tijek bolesti je kronično progresivan s dugo očuvanom mentalnom funkcijom, uz dodatne epizode brzog pogoršanja koje se javljaju nakon manjih trauma glave i infekcija s povišenom temperaturom. Za dijagnosticiranje bolesti uz kliničku sliku ključan je nalaz magnetske rezonancije mozga (MR), koji pokazuje difuzni poremećaj bijele tvari mozga u smislu razrjeđenja i cistične degeneracije. U ovom članku predstavljamo prvi dijagnosticirani slučaj djeteta s VWMD-om u Hrvatskoj, koji po karakteristikama kliničkog tijeka te MR prikazu pripada u kategoriju klasičnog tipa bolesti. Genetskom analizom utvrđeno je da je pacijent složeni heterozigot za dvije mutacije u području gena EIF2B5; c.338G>A/ p.Arg113His i c.1015C>T/ p.Arg339Trp. Produkt toga gena je podjedinica proteinskog kompleksa s ključnom ulogom u započinjanju translacije mRNA u polipeptide. Provođenjem genske analize omogućuje se potvrda dijagnoze bolesti te prenatalna dijagnostika.

Deskriptori: BOLESTI MOZGA - genetika, fiziopatologija; CEREBERALNA ATAKSIJA - etiologija, genetika; DIJETE, PREDŠKOLSKO; EUKARIOTSKI INICIJACIJSKI ČIMBENIK-2B - genetika, fiziologija

UVOD

Vanishing White Matter Disease (VWMD) jedna je od najčešćih nasljednih bolesti bijele tvari u djece, iako točan broj oboljelih još nije utvrđen (1-4). Nasljeđuje se autosomno recesivno (1). Poznato je da se znatno češće javlja u bijele rase (1). Prvi opisani bolesnici su bila djeca s izrazito teškom kliničkom slikom i ranim nastupom bolesti, no kroz duži niz godina postalo je jasno da bolest ima vrlo široki raspon fenotipskih obilježja kao i težine kliničkog tijeka (5). Klasični i najčešći tip bolesti javlja se u dobi između 2. i 6. godine kod djece koja su dotad imala uredan

psihomotorički razvoj (2, 3, 6). Tijek bolesti karakterizira progresivno propadanje neuromotorne funkcije s cerebelarnom ataksijom, spasticitetom i obično blagim mentalnim odstupanjima (1, 6). Rast glave je u granicama normocefalije. Tijek bolesti je kronično progresivan uz dodatne epizode brzog pogoršanja, koje se javljaju nakon manjih trauma glave i infekcija s povišenom temperaturom (1, 6). U novije vrijeme i jaki strah opisuje se kao jedan od čimbenika koji izazivaju pogoršanje (7). Tijekom tih epizoda djeca naglo gube motoričke funkcije, često se javljaju pojačana podražljivost, povraćanje i/ili epileptički napadaji, nakon kojih slijedi pogoršanje stanja svijesti, što može dovesti i do kome. Nakon toga najčešće slijedi oporavak neuromotornih funkcija koji, međutim, gotovo nikad nije potpun (1, 6). Uz navedene simptome u nekih bolesnika u kasnijoj fazi bolesti može se javiti i optička atrofija s gubitkom vida (1, 6). Epilepsija je isto tako jedan od češćih simptoma, ali je obično blaga i lako se

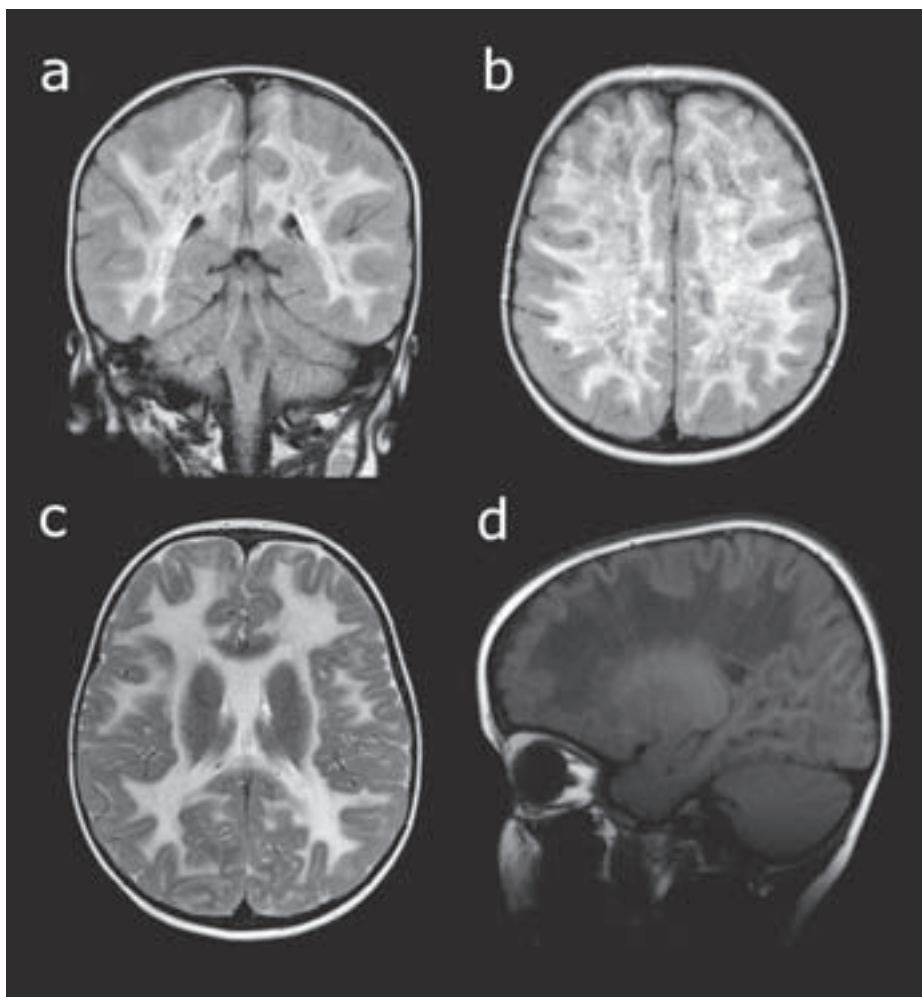
kontrolira lijekovima (1, 6). Blaži tipovi bolesti otkriveni su u pubertetskoj i odrasloj dobi, kad su simptomi češće vezani za mentalne poremećaje, uključujući demenciju (5, 8). Suprotno tome, tip bolesti koji se javlja u prvim mjesecima života ima izrazito tešku kliničku sliku, pri kojoj smrt nastupa prije navršene dvije godine života (1). Za dijagnosticiranje bolesti uz kliničku sliku ključan je nalaz magnetske rezonancije mozga (MR), koji pokazuje difuzni poremećaj bijele tvari mozga, što se može uočiti već i u asimptomskoj fazi bolesti (1, 6). U tom razdoblju signal visokog intenziteta uočava se na slikama mozga u T2 i FLAIR tehnici. Napredovanjem bolesti signal bijele tvari na T2 prikazu ostaje visokog intenziteta, dok se na FLAIR prikazu snižava sve dok se ne izjednači s intenzitetom likvora, zorno prikazujući cističnu degeneraciju i propadanje bijele tvari koja se nadomješta likvorom (6). Na T1 prikazima signal bijele tvari je snižen. Siva tvar mozga doima se očuvanom. Tipični radiološki nalaz za

¹ Klinika Za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

² VU University Medical Center, 1007 MB Amsterdam, The Netherlands

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Vlatka Mejaški-Bošnjak, dr. med., Specijalist užeg područja dječje neurologije, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: vbosnjak@kdb.hr



Slika 1. MR mozga u djeteta s Vanishing White Matter Disease (VWMD-om). Na slikama u FLAIR tehnici i T2 slikama (a, b, c) uočen je patološki hiperintenzivni simetrični signal, koji zahvaća cijelu masu bijele tvari s iznimkom corpora callosa i capsulae internae. Prisutne su promjene signala centralnog tegmentalnog trakta te bijele tvari malog mozga. Na slikama u FLAIR tehnici (a, b) vidljivo je djelomično razrjeđenje bijele tvari s mnogo tračaka bolje očuvanog tkiva, što je također vidljivo i na T1 slikama (d), na kojima se ukupno područje bijele tvari pokazalo nešto hipointenzivnije.

Figure 1. Brain MR findings in patient with Vanishing White Matter Disease (VWMD). The FLAIR images and T2-weighted images (a,b,c) show hyperintensive signal abnormalities of all cerebral white matter, with the exception of corpus callosum and internal capsule. There are signal abnormalities in the central tegmental tracts and cerebellar white matter. The FLAIR images (a, b) show that the cerebral white matter is partially rarefied with many dots and stripes of better preserved tissue strands. The sagittal T1-weighted images (d) confirm the stripe-like pattern of preserved tissue strands, also showing hypointensity in all cerebral white matter.

ovu bolest je prisutnost radijalnih bijelih vlakana, koja se poput mreže protežu kroz oštećenu bijelu tvar, a sastoje se od još očuvanih tankih snopova mijeliniziranih aksona, te atrofija malog mozga koja je najizrazitija u području vermisa (6). Centralni tegmentalni trakt u ponsu posebice je zahvaćen propadanjem bijele tvari (5, 6). Nalaz MRS-a pokazuje gubitak svih navedenih metabolita mozga, uz pojavu spektra laktata i glukoze koji se inače ne nalaze u normalnom spektru metabolita mozga (9). Istraživanjima genetske podloge bolesti utvrđeno je nekoliko mutacija u dijelu genoma zaduženom za kodiranje podjedinice proteinskog kompleksa

ključne u procesu započinjanja translacije mRNA u polipeptide nazvane eukariotski faktor inicijacije (*eIF2B*) (10). U ovom članku predstavljamo prvi dijagnostičirani slučaj djeteta s VWMD-om u Hrvatskoj.

Opis bolesnika

Pacijent M.P. rođen je u studenom 2005. kao drugo dijete zdravih roditelja. Starija osmogodišnja sestra je zdrava. Roditelji nisu u krvnom srodstvu, premda oboje pripadaju istoj etničkoj skupini Čeha doseljenih u Hrvatsku prije 200 godina. Rani psihomotorni razvoj bio je ure-

dan, dječak je uredno prohodao sa 14 mjeseci. S navršene dvije i pol godine majka počinje zamjećivati da je dječak pomalo nespretan, ne zna trčati, preskočiti liniju i crtati olovkom, premda je hod još bio neupadljiv. Sa 2 godine i 10 mjeseci dječak je pao s ljučjačke, a dan poslije i s kreveta, pri čemu je udario glavom o pod, nakon čega razvija ljevostranu hemiparezu uz odbijanje hodanja. Pri hospitalizaciji u neurološkom statusu uz ljevostranu hemiparezu uočeni su obostrano pojačani tetivni refleksi na donjim ekstremitetima i pozitivan znak Babinskog. EEG nalaz bio je bez patoloških elemenata. Oftalmološkim pregledom nisu bile utvrđene promjene fundusa. Prema RTČ-P ljestvici psihološkog razvoja dječak je pokazivao uradak primjeren dobi. Računalna tomografija mozga na supratentorijalnim presjecima pokazala je ekstenzivne, difuzne i simetrične patološke hipodenzitete bijele tvari moždanog parenhima. Na MR-u mozga (slika 1) na T2 slici i FLAIR tehnici uočen je patološki hiperintenzivni simetrični signal koji zahvaća cijelu masu bijele tvari, s iznimkom corpora callosa i capsulae internae. Prisutne su promjene signala centralnog tegmentalnog trakta te bijele tvari malog mozga. Na slikama u FLAIR tehnici vidljivo je djelomično razrjeđenje bijele tvari s mnogo tračaka bolje očuvanog tkiva, što je također vidljivo i na slikama T1, na kojima se ukupno područje bijele tvari pokazalo nešto hipointenzivnije. Laboratorijskim pretragama isključene su poznate nasljedne metaboličke leukencefalopatije. Kako su radiološke promjene upućivale na VWMD, uzorci krvi dječaka i roditelja poslani su na genetsku analizu te je utvrđeno da je dječak složeni heterozigot za dvije mutacije u području gena *EIF2B5*, od kojih je c.338G>A/ p.Arg113His naslijedio od oca, a c.1015C>T/ p.Arg339Trp od majke. Oni su oboje asimptomatski nositelji mutacija, čime je definitivno potvrđena dijagnoza, a uz to i omogućena prenatalna dijagnostika. Dječak je uključen u postupak intenzivne medicinske gimnastike i rehabilitacije, pri čemu dolazi do djelomičnog oporavka motoričke funkcije. Od pada je vezan za invalidska kolica. Jedanaest mjeseci nakon prve epizode naglog pogoršanja u dobi od 3 godine i 9 mjeseci dječak hoda isključivo uz pridržavanje, hod je spastično-ataktičan, tetivni refleksi na nogama su življi, uz klonus oba stopala i obostrano pozitivan znak Babinskog. Pritom roditelji navode da je dječak vrlo

uplašen zbog mogućnosti ponovnog pada, pa stoga odbija hodati. Mjesec dana poslije kontrole, u dobi od 3 godine i 10 mjeseci, dječak je ponovo pao s kreveta na glavu. Neposredno nakon toga bio je razdražljiv i povraćao te se žalio na bolove po cijelom tijelu. Nakon pada dolazi do ponovnog pogoršanja bolesti, dječak se pri pokušaju hoda oslanja samo na prste, noge su u ekstenziji, hod je spastičan, moguć samo uz pridržavanje. Tetivni refleksi su izrazito živahni, proširene refleksogene zone, na lijevoj nozi idu sve do klonusa. Lijeva ruka je u hipertonusu, funkcija šake je oslabljena. Nalazi EEG-a, TCCD-a i okulista i dalje su uredni. Nalazi vidnih evociranih potencijala i elektroretinografije su uredni. Dječak je za dob uredne tjelesne mase, visine i opsega glave. Treći dan boravka na odjelu uočen je postupni i djelomični oporavak motoričke funkcije. Uz navedeno majka je opazila da se dječakovo stanje dodatno prolazno pogorša pri svakoj infekciji s povišenom temperaturom i pri izloženosti pojačanom stresu, najviše ističući strah od pada.

RASPRAVA

Naš bolesnik se prezentirao kliničkom slikom tipičnom za VWMD, s kronično progresivnim tijekom te dodatnim epizodama pogoršanja, koje su se javljale nakon manjih trauma glave i infekcija s povišenom temperaturom.

Istraživanja su pokazala da u slučaju tipične kliničke i radiološke slike postoji izrazito velika vjerojatnost pronalaska mutacije u području gena *EIF2B* (1). Danas je poznato više od 110 takvih mutacija (10). Produkt gena *EIF2B* je faktor *eIF2B*, koji ima ključnu ulogu u započinjanju translacije mRNA u protein (1, 10, 11). Translacija počinje povezivanjem faktora *eIF2*, metionil-tRNA, gvanozin trifosfata (GTP) i male ribosomske podjedinice. Nakon prepoznavanja start-kodona i početka translacije GTP se hidrolizira i odvajaju od faktora *eIF2* te ga na taj način inaktivira. Za ponovnu aktivaciju nužna je nova molekula GTP-a, koja nastaje u procesu što katalizira faktor *eIF2B*. Iz navedenog je vidljivo da je faktor *eIF2B* nužan za započinjanje svakog ponovnog

procesa translacije te da je nezamjenjiv u procesu sinteze svih proteina (1, 10, 11). Druga važna funkcija faktora *eIF2B* je u regulaciji sinteze proteina kad u stanjima staničnog stresa suprimira proizvodnju proteina radi uštede stanične energije (1, 10, 12). Tom ulogom se pokušavaju protumačiti epizode pogoršanja tijekom bolesti pri izloženosti traumi glave, povišenoj temperaturi ili drugom akutnom stresu, kad se zbog neodgovarajuće regulacije sinteze proteina pokreću procesi proizvodnje množine regulacijskih bjelancevina (1, 13). Neke od njih djeluju na poticanje apoptoze, dok je druge suprimiraju, što može dovesti do poremećene proliferacije ili smrti stanice, čemu su najpodložnije stanice glije, a pogotovu oligodendrociti (1, 14).

Faktor *eIF2B* sastoji se od pet različitih podjedinica kodiranih sa pet različitih gena, *EIF2B1-5*(4). Mutacije na bilo kojem od tih gena nezavisno mogu biti uzrokom bolesti (15). Oko 65% pacijenata ima mutaciju u genu *EIF2B5* koji kodira katalitičku podjedinicu faktora *eIF2B*(10). Postoje naznake da težina kliničke slike odgovara tipu mutacije, pa je primjerice homozigotnost za p.Arg113His mutaciju na *EIF2B5* povezana s kasnijim početkom bolesti i blažom kliničkom slikom (10). No razlike u kliničkoj slici između bolesnika s istom utvrđenom mutacijom, kao i među oboljelom djecom iz iste obitelji, pokazuju da na razvoj bolesti uvelike utječu i drugi genetski i okolišni čimbenici (1). Naš pacijent je složen heterozigot za dvije mutacije u području gena *EIF2B5*; c.338G>A/ p.Arg113His i c.1015C>T/ p.Arg339Trp, a po karakteristikama kliničkog tijeka te MR prikazu pripada u kategoriju klasičnog tipa bolesti. Zanimljivo je da bolest najviše pogađa bijelu tvar mozga, iako se protein pogođen mutacijom kao čimbenik inicijacije translacije nalazi u svim stanicama ljudskog tijela. Ciljana terapija ove bolesti još i sad nije dostupna, pa se oboljelima pomaže simptomskim mjerama, od kojih su najznačajnije snižavanje temperature i davanje antibiotika pri infekciji te pojačan oprez i prevencija padova i udaraca u glavu (1). Zasad je najveće značenje istraživanja ve-

zanah za ovu bolest u mogućnosti prenatalne dijagnostike (1).

LITERATURA

1. van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:413-23.
2. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics* 1993;24:244-8.
3. Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD, Shih HH, Farrer RG, Katz DA, Alger JR, Parker CC, Hauer PE, Kaneski CR, et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol* 1994;35:331-40.
4. Mejaški-Bošnjak V, Lončarević D. Nasljedne metaboličke leukoencefalopatije dječje dobi. *Paediatr Croat* 2009;53(Supl 1):148-57.
5. van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1998;51:540-7.
6. van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, Rottevel JJ, Valk J. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997;48:845-55.
7. Vermeulen G, Seidl R, Mercimek-Mahmutoglu S, Rottevel JJ, Scheper GC, van der Knaap MS. Frig is a provoking factor in vanishing white matter disease. *Ann Neurol* 2005;57:560-3.
8. Prass K, Brück W, Schröder NW, Bender A, Prass M, Wolf T, Van der Knaap MS, Zschenderlein R. Adult-onset Leukoencephalopathy with vanishing white matter presenting with dementia. *Ann Neurol* 2001;50:665-8.
9. Tedeschi G, Schiffmann R, Barton NW, Shih HH, Gospe SM Jr, Brady RO, Alger JR, Di Chiro G. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology* 1995;45:1526-32.
10. Pronk JC, van Kollenburg B, Scheper GC, van der Knaap MS. Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:123-8.
11. Schiffmann R, van der Knaap MS. The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 2004;17:187-92.
12. Scheper GC, Thomas AA, van Wijk R. Inactivation of eukaryotic initiation factor 2B in vitro by heat shock. *Biochem J* 1998;334:463-7.
13. Schiffmann R, Boespflug-Tanguy O. An update on the leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:789-94.
14. Van Haren K, van der Voorn JP, Peterson DR, van der Knaap MS, Powers JM. The life and death of oligodendrocytes in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:618-30.
15. van der Knaap MS, Leegwater PA, Köst AA, Visser A, Naidu S, Oudejans CB, Schutgens RB, Pronk JC. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002;51:264-70.

S u m m a r y

"VANISHING WHITE MATTER DISEASE"

V. Mejaški-Bošnjak, I. Đaković, G. C. Scheper, M. S. van der Knaap, T. Grmoja, T. Gojmerac

Vanishing White Matter Disease (VWMD) is one of the most prevalent inherited white matter disorders in childhood, with a large variety in the age of onset and rate of progression. The classical and most common type shows its onset between the ages of 2 and 6 years in children with initially normal motor and mental development. The disease is characterised by progressive neurological deterioration accompanied by cerebellar ataxia, spasticity and mild mental decline. Loss of vision and epilepsy also may occur. Head growth is normal. The course of disease is chronic progressive with additional episodes of rapid deterioration following minor head trauma and febrile infections. Clinical assessment and magnetic resonance (MR) of the brain enable diagnosis. MR shows progressive rarefaction and cystic degeneration of the cerebral white matter. We present the first case of a patient diagnosed with a typical form of VWMD in Croatia, along with his clinical assessment and MR findings. Genetic analysis confirmed him as a compound heterozygote for the two mutations in a gene EIF2B5; c.338G>A/p.Arg113His and c.1015C>T/p.Arg339Trp. Gene EIF2B5 encodes a subunit of a protein complex that is essential in mRNA translation initiation. Genetic analysis provides confirmation of the clinically established diagnosis and, more important, allows prenatal counselling.

Descriptors: BRAIN DISEASES - genetics, physiopathology; CEREBELLAR ATAXIA - etiology, genetics; CHILD, PRESCHOOL; EUKARYOTIC INITIATION FACTOR-2B - genetics

Primljeno/Received: 1. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 26. 10. 2009.