

## :: Choroba Krabbego

Orpha number: ORPHA487

### STRESZCZENIE

#### **Definicja choroby:**

Choroba Krabbego jest zaburzeniem lizosomalnym, dotyczącym istoty białej ośrodkowego układu nerwowego i obwodowego układu nerwowego. Obejmuje postaci niemowlęcą, późnoniemowlęcą/młodzieńczą i dorosłych.

#### **Epidemiologia:**

Częstość występowania tej choroby szacuje się na 1/100 000 w populacjach północnoeuropejskich (częściej w wybranych populacjach), a na świecie częstość występowania szacuje się na 1/100 000-1/250 000 żywych urodzeń. Postać niemowlęca jest najczęstsza i stanowi 85-90% przypadków w populacjach północnoeuropejskich.

#### **Opis kliniczny:**

Objawy w postaci niemowlęcej ujawniają się między 2 a 6 miesiącem życia, a przebieg choroby można podzielić na 3 stadia. W pierwszym stadium, do objawów chorobowych należą drażliwość, sztywność, słaba kontrola trzymania głowy, trudności z karmieniem, okresowe zaciskanie kciuka, epizody podwyższonej temperatury ciała, opóźnienie rozwoju. W drugim stadium, pojawiają się napady wzmożonego napięcia mięśniowego z *opistotonusem*, drgawki miokloniczne, regres w rozwoju, zaciskanie dłoni i ubytki widzenia. W trzecim stadium, dochodzi do obniżenia napięcia mięśniowego, ślepoty i głuchoty. Pacjenci przechodzą w stan wegetacji i umierają przed 2-3 rokiem życia, na ogół z powodu infekcji układu oddechowego. W postaciach późnoniemowlęcej/młodzieńczej (1-8 rok życia) i dorosłych (>8 roku życia), objawy na początku są różnorodne, a postęp choroby jest zmienny (na ogół wolniejszy u starszych pacjentów). Objawy u pacjentów z postacią późnoniemowlęcą/młodzieńczą przypominają te obserwowane w postaci niemowlęcej, natomiast często początkowymi objawami w postaci dorosłych są osłabienie, zaburzenia chodu (parapareza spastyczna lub ataksja), silne parestezje, porażenie połowiczne i(lub) utrata wzroku, z lub bez neuropatii obwodowej. Cofanie się funkcji poznawczych jest różne i często nie obserwuje się go w postaci dorosłych.

#### **Etiologia:**

Choroba spowodowana jest mutacjami w genie *GALC* (14q31), kodującym enzym lizosomalny galaktocerebrozydazę, który katalizuje reakcję hydrolizy galaktozy z galaktocerebrozydu i



galaktozylosfingozyny (psychozyna). Gromadzenie się cytotoksycznej psychozyny prowadzi do apoptozy oligodendrocytów oraz demielinizacji OUN i obwodowego układu nerwowego. Rzadziej postacią niemowlęca choroby Krabbego jest spowodowana mutacją w genie prosapozyny (*PSAP*) (10q21-q22), kodującym sfingolipidowe białko aktywatorowe, sapozynę A (ang. *sphingolipid activator protein saposin-A*), niezbędne dla aktywności GALC.

### **Metody diagnostyczne:**

Podejrzenie choroby Krabbego wysuwane jest na podstawie obrazu klinicznego, wolnego przewodzenia w komórkach nerwowych, nieprawidłowego zapisu elektroencefalogramu i obrazu MRI ukazującego nieprawidłowości istoty białej (demyelinizacja, gliozą, późna faza zaniku tkanki mózgowej, zwapnienia mózgowe). Rozpoznanie ustala się na podstawie badań enzymatycznych w leukocytach i w hodowlach fibroblastów, które prawie we wszystkich przypadkach wykrywają niedobór GALC. Histologicznie w istocie białej obecne są charakterystyczne „komórki globoidowe” (często wielojądrzaste komórki wywodzące się z makrofagów, które zawierają niezhydrolizowany galaktocerebrozyd). Analiza mutacji potwierdza rozpoznanie.

### **Rozpoznanie różnicowe:**

Rozpoznanie różnicowe obejmuje leukodystrofię metachromatyczną, gangliozydozę GM1, gangliozydozę GM2, chorobę Canavan, encefalopatię z niedoboru prosapozyny, adrenoleukodystrofię sprzężoną z chromosomem X, chorobę Pelizaeusa i Merzbachera oraz chorobę Alexandra (zob. te hasła)

### **Diagnostyka prenatalna:**

Diagnostyka prenatalna (oznaczenia enzymatyczne lub analiza mutacji) jest możliwa w rodzinach z grupy ryzyka. Jeśli w rodzinie znana jest mutacja powodująca chorobę, możliwe jest przeprowadzenie genetycznej diagnostyki preimplantacyjnej.

### **\*Poradnictwo genetyczne:**

Sposób dziedziczenia jest autosomalny recesywny. Poradnictwo genetyczne powinno się zaoferować parom z grupy ryzyka (oboje partnerzy są nosicielami mutacji odpowiedzialnej za chorobę), informując ich, że ryzyko urodzenia chorego dziecka wynosi 25%.

### **Postępowanie i leczenie:**

Leczenie ogranicza się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u przedobjawowych pacjentów z postacią niemowlęcą i w łagodnych przypadkach o późnym początku. Wykazano, że taki sposób leczenia zwalnia postęp choroby. Inne opcje terapeutyczne (tj. terapia białkami chaperonowymi, enzymatyczna terapia zastępcza, terapia genowa) są obecnie w trakcie badań na modelach zwierzęcych.

### **Rokowanie:**



U większości pacjentów z postacią niemowlęcą dochodzi do neurodegeneracji i wczesnego zgonu (<2-3 roku życia). U pacjentów z postacią późnoniemowlęcą/młodzieńczą, do zgonu dochodzi zazwyczaj 2 do 7 lat od ujawnienia się choroby. Pacjenci z początkiem choroby w wieku dojrzałym mogą przeżyć wiele lat po pojawieniu się pierwszych objawów.

Recenzent - ekspert:

- Dr David A. Wenger
- Dr Paola Luzi

Aktualizacja: Czerwiec 2013

Tłumaczenie: Październik 2013

*Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”*



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

---