

ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΟΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ

Από το άρθρο του Gregory M. Pastores

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι λευκοεγκεφαλοπάθειες περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών, οι οποίες αφορούν τη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Οι κύριες αιτίες που οδηγούν σε λευκοεγκεφαλοπάθειες είναι φλεγμονώδεις και αγγειακές ασθένειες, μολύνσεις, νεοπλασίες και τοξικά αίτια. Αυτά τα θέματα δεν καλύπτονται στην παρούσα ανασκόπηση. Ανταυτού, η εστίασή μας θα είναι, κατά κύριο λόγο, στις κληρονομικές μορφές (λευκοδυστροφίες) και στις αντιμετωπίσιμες διαταραχές, όπως η έλλειψη βιταμίνης B12 (**Πίνακας 1**). Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε αυτές τις κλινικές οντότητες ώστε να αποφευχθεί η λανθασμένη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS). Η συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών λευκοδυστροφίας έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε μικρό αριθμό πληθυσμών. Σε μια μελέτη 617 αναφερόμενων περιπτώσεων στη Γερμανία το 1997, η ελάχιστη μεικτή επίπτωση από τις κύριες μορφές της λευκοδυστροφίας εκτιμήθηκε σε 2,0/100.000 γεννήσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς ήταν παιδιά, με μία από τις λευκοδυστροφίες απομυελίνωσης (συζητείται αργότερα σε αυτό το κείμενο). Στην ίδια σειρά, περίπου το 10% των ασθενών είχαν μια αταξινόμητη λευκοδυστροφία.

Πίνακας 1

Διαταραχές που σχετίζονται με νοητική δυσλειτουργία και βλάβες της λευκής ουσίας στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου τις οποίες είναι πιο πιθανό να συναντήσει νευρολόγος ενηλίκων
Μεταχρωματική λευκοδυστροφία Νόσος Krabbe Νόσος σωματίων πολυγλυκοζάνης σε ενήλικες Σύνδρομο Εύθραυστου Χ που σχετίζεται με τρόμο/αταξία (FXTAS) Νόσος Fabry Εγκεφαλική αυτοσωμική κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL) Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και εγκεφαλικού τύπου επεισόδια (MELAS) Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 Εγκεφαλοτενοντώδης ξανθωμάτωση

Οι λευκοδυστροφίες είναι γνωστές στους περισσότερους κλινικούς γιατρούς, κατά την κλασική έκφραση τους, ως διαταραχές που εκδηλώνονται κυρίως στην παιδική ηλικία. Θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι εμφανίζουν όψιμη έναρξη, και σε τέτοιες περιπτώσεις, η πορεία της ασθένειας είναι συχνά ύπουλη και η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά. Επιπλέον, ένα αρνητικό οικογενειακό ιστορικό μπορεί να διαψεύσει τη γενετική βάση του προβλήματος. Επίσης, δεν είναι ασυνήθιστο για τους ασθενείς με όψιμη έναρξη λευκοδυστροφίας να

υπάρχουν κάποιες αρχικές υποψίες και να αντιμετωπίζεται ακατάλληλα ως περίπτωση πρωτογενούς ή δευτερογενούς προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης, ιδιαίτερα όταν το οικογενειακό ιστορικό δεν παρέχει πληροφορίες. Σε ασθενείς με ανωμαλίες σήματος της λευκής ουσίας στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά θα πρέπει να υποδηλώνουν την πιθανότητα μιας λευκοδυστροφίας (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2

Κλινικά χαρακτηριστικά συνεπή με λευκοδυστροφία
<ul style="list-style-type: none"> - Παιδική, νεανική ή ενήλικη έναρξη των συμπτωμάτων. - Χρόνια προοδευτική ασθένεια χωρίς υποτροπές.^a - Έναρξη με αργά προοδευτική παραπάρεση, αταξία, δυστονία, επιληπτικές κρίσεις, ή κάποια ψυχιατρική διαταραχή. - Επιπλέον νευρολογικά χαρακτηριστικά, στο κατάλληλο πλαίσιο, π.χ. επινεφριδιακή ανεπάρκεια (φυλοσύνδετη αδρενολευκοδυστροφία), ξάνθωμα (σε εγκεφαλοτενοντώδη ξανθωμάτωση). - Σε αρκετές οικογένειες με προσβεβλημένα μέλη, γενεαλογικός ενδεικτικός αυτοσωματικός κυρίαρχος ή υπολειπόμενος, ή φυλοσύνδετος διαχωρισμός.
<p>^aΠαιδική αταξία και κεντρική υπο-μυελίνωση / νόσος εξαφάνισης της λευκής ουσίας μπορεί να χαρακτηρίζεται από μια σειρά υποτροπιαζουσών-διαλειπομένων συμβάντων με προοδευτική νευρολογική επιδείνωση που, οδηγεί στο θάνατο κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής.</p>

Οι λευκοδυστροφίες μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με διάφορα κριτήρια, συμπεριλαμβανομένης της αιτιολογικής ταξινόμησης, με βάση το αν το υποκείμενο ελαττώμα του γονιδίου έχει αναγνωριστεί (**Πίνακας 3**) ή μένει να προσδιοριστεί. Μέχρι στιγμής, έχει φανεί ότι αρκετά διακριτά ελαττώματα περιλαμβάνουν γονίδια που κωδικοποιούν ειδικές πρωτεΐνες με ρόλους στη διατήρηση της ακεραιότητας του λιπιδίου ή του πρωτεϊνικού κλάσματος μυελίνης (τροποποιημένη προέκταση της μεμβράνης των ολιγοδενδροκυττάρων πλάσματος). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με κατάλληλες βιοχημικές ή/και μοριακές εξετάσεις. Διακριτά γονιδιακά ελαττώματα έχουν επίσης βρεθεί σε διάφορες λευκοδυστροφίες, που είναι δευτερογενείς σε μια πιο διάχυτη διαδικασία, που οδηγεί στην καταστροφή αμφοτέρων των αξόνων και της μυελίνης. Καθώς τα ελαττώματα κληρονομούνται, η διάγνωση μιας λευκοδυστροφίας έχει συνέπειες για τους συγγενείς ενός προσβεβλημένου ατόμου, το οποίο μπορεί να αντιμετωπιστεί με παραπομπή σε κλινικό γενετιστή.

Πίνακας 3

Λευκοδυστροφίες με αναγνωρισμένη μοριακή βάση			
Νόσος	Κληρονομικότητα	Ελαττωματική πρωτεΐνη	Γονίδιο (εντοπισμός)
Αδρενολευκοδυστροφία	X-L	μεμβρανική πρωτεΐνη ABC-μεταφορέα υπεροξεισωμά	ALD-ABCD1 (Χρ28)

		των	
Ασθένεια σωματίων πολυγλυκοζάνης σε ενήλικες	AD	Γλυκογονικό ένζυμο διακλάδωσης	GBE (3p14)
Σύνδρομο Aicardi-Goutieres	AR	Ένζυμο ανθρώπινης ριβονουκλεάσης H2	AGS1 (3p21), AGS2(13q14.3), AGS3 (11q13.2)
Νόσος Αλεξάνδρου	AD	Νευρογλοιακή ινιδική όξινη πρωτεΐνη	GFAP (17q31) ^a
Νόσος Canavan	AR	N-ακετυλ-ασπαρτοακυλάση	NAA (17pter-p13)
CADASIL	AD	Πρωτεΐνη καθοδηγούσα τα κύτταρα, NOTCH3	NOTCH3 (19p13)
Εγκεφαλοτενοντώδη ξανθωμάτωση	AR	Στερόλη 27-υδροξυλάση	CYP27 (2q33)
Σύνδρομο Cockayne	AR	Μεταγραφή συζευγμένου επισκευαστή βλάβης της οδού νουκλεοτιδίων, επιδιόρθωση με εκτομή	CSA (5q12), CSB-ERCC6 (10q11)
Υπομελίνωση και συγγενής καταρράκτης	AR	Hycsin	DRCTNNB1A (7p15)
Λευκοεγκεφαλοπάθεια εγκεφαλικού στελέχους και με συμμετοχή του νωτιαίου μυελού και αύξηση του γαλακτικού	AR	Μιτοχονδριακή ασπαρτυλο-tRNA συνθετάση	DARS2 (1q25.1)
Σύνδρομο Lowe	X-L	Φωσφατιδυλιν οσιτόλη 4,5-διφωσφορική-5-φωσφατάση	OCRL (Xq26.1)
Μεγαλεγκεφαλικής λευκοεγκεφαλοπάθεια με υποφλοιώδεις κύστεις	AR	Πρωτεΐνη μεμβράνης υψηλά εκφραζόμενη σε αστροκύτταρα	MLC1 (22q13)
Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και εγκεφαλικού τύπου επεισόδιο, (MELAS)	mtDNA ^b	A3243G υποκατάσταση στο γονίδιο Ieu μεταφορέα του RNA (tRNA), άλλες μεταλλάξεις mtDNA σε γονίδια που	mtDNA ^b

		κωδικοποιούν tRNAs, του ND5 του συμπλόκου I και του κυτοχρώματος b του συμπλόκου III	
Νόσος Pelizaeus-Merzbacher (PMD)	X-L	Ευκαρυωτικού παράγοντα έναρξης 2B	PLP1 (Xq22) ^d
Νόσος που μοιάζει με PMD	AR	Gap πρωτεΐνη διασταύρωση, GJA12 (συνδετινή 47), MitCHAP60-Χαπερονίνης HSP60	GJA12 (1q42.1), HS P60 (2q32) ^e
Το σύνδρομο Sjogren-Larsson	AR	Αφυδρογονάση λιπαρών αλδεΐδης	FALDH (17p11.2)
Νόσος εξαφάνισης της λευκής ουσίας (VWM) (παιδική αταξία και κεντρική υπομυελίνωση / VWM)	AR	Πρωτεολιπιδική ή πρωτεΐνη-1c	eIF2B subunits 1 (12), 2 (14q24), 3 (1p34.1), 4 (2p23), 5 (3q27)
AD = αυτοσωματικό κυρίαρχο, AR = αυτοσωματικό υπολειπόμενο, CADASIL = εγκεφαλική αυτοσωματική κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια, RNA = ριβονουκλεϊκό οξύ, X-L = X-συνδεδεμένη.			
^a Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μια de novo μετάλλαξη, σε σπάνιες περιπτώσεις, η οικογενής μετάδοση είναι αυτοσωμικά κυρίαρχη. ^b Μιτοχονδριακό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ κληρονομούμενο κατά μητρογενετικό τρόπο (δηλαδή, καθόδου μέσω της θηλυκής γραμμής). ^c Η πιο άφθονη πρωτεΐνη της μυελίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος. ^d Μεταλλάξεις σε PLP1 έχουν επίσης εντοπιστεί σε SPG2, μια φυλοσύνδετη μορφή κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας (HSP). ^e Μεταλλάξεις σε HSPD1, το οποίο κωδικοποιεί HSP60, έχουν επίσης εντοπιστεί σε SPG13, μια ήπια και τη μορφή όψιμης έναρξης της HSP που κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο μοτίβο.			

Η αντιμετώπιση των ασθενών με λευκοδυστροφία είναι κυρίως παρηγορητική, αν και μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και φαρμακολογικές θεραπείες μπορεί να είναι μια επιλογή σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Για διαταραχές, που είναι δυνητικά θεραπεύσιμες, η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμη για να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της λευκοδυστροφίας μπορεί να καθοριστεί βάσει των πληροφοριών που προέρχονται από το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και την κλινική εξέταση σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά ευρήματα στη

μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και των βοηθητικών εξετάσεων. Το οικογενειακό ιστορικό, όταν είναι κατατοπιστικό, μπορεί να διευκολύνει επίσης την ταχεία διάγνωση. Ωστόσο, σε ένα σημαντικό ποσοστό (μέχρι και 30% έως 40%) των περιπτώσεων, δεν μπορεί να γίνει μια συγκεκριμένη αιτιολογική διάγνωση, ακόμα και μετά από εκτεταμένη έρευνα. Σε ασθενείς με ελάχιστα προφανή αποτελέσματα, η παραπομπή σε ειδικό κέντρο μπορεί να είναι κατάλληλη.

Κλινικά χαρακτηριστικά και απεικονιστικά ευρήματα

Σε ενήλικες ασθενείς με νοητική δυσλειτουργία, η νόσος της λευκής ουσίας συχνά προαναγγέλλεται από προβλήματα βάδισης. Ωστόσο, σπανίως οι ασθενείς που προσβάλλονται μπορεί να παρουσιάσουν αρχικά νοητική δυσλειτουργία και/ή ψυχιατρικά προβλήματα, όπως κατάθλιψη και αλλαγή στην προσωπικότητα, ακολουθούμενη από κινητικά και άλλα ελλείμματα. Επέκταση της πορείας της νόσου στη φαιά ουσία μπορεί να συμβεί και στις περιπτώσεις αυτές οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να είναι μέρος της κλινικής εικόνας. Κατά την εξέταση, μπορεί να υπάρχει ένταση των αντανακλαστικών, σπαστικότητα, και αταξία. Σε ειδικές περιπτώσεις, επιπλέον νευρολογικά σημεία και άλλα χαρακτηριστικά μπορούν να υποστηρίξουν την κλινική διάγνωση (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4

Κλινικά χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με συγκριμένες λευκοδυστροφίες	Χαρακτηριστικό	Διαγνωστικές οντότητες προς εξέταση
Ακροπαραίσθησια		Νόσος Fabry
Καταρράκτης		Εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση, Υπομυελίνωση και συγγενής καταρράκτης, νόσος εξαφάνισης της λευκής ουσίας (ασταθής)
Δυσμορφικά χαρακτηριστικά		Τρισωμία 18, φουκοσίδωση, γαλακτοσιαλίδωση, γαγγλιοσίδωση G _{M1} , βρεφική νόσος Refsum, α-μαννοσίδωση, πολλαπλή ανεπάρκεια σουλφατάσης, νεογνική αδρενολευκοδυστροφία, νόσος Salla, σύνδρομο Zellweger
Απώλεια ακοής, βραχύ ανάστημα		Μιτοχονδριακές διαταραχές
Ιχθύαση		Σύνδρομο Sjogren-Larsson
Μακροκεφαλία/μεγαλεγκεφαλία		νόσος Alexander, νόσος Canavan, μεγαλεγκεφαλική λευκοεγκεφαλοπάθεια με υποφλοιώδεις κύστεις, βρεφική διαταραχή λυσοσωμικής αποθήκευσης (ασταθής), L-2-hydroxyglutaric aciduria (ασταθής)
Δυστροφία της ωχράς κηλίδας		Σύνδρομο Sjogren-Larsson, βλεννολιπίδωση τύπου IV
Μικροκεφαλία, αποπιτανώσεις βασικών γαγγλίων		Σύνδρομο Aicardi-Goutieres, σύνδρομο Cockayne
Ημικρανία, εγκεφαλικό επεισόδιο, άνοια		CADASIL, MELAS, νόσος του Fabry

Νυσταγμός	Νόσος Pelizaeus-Merzbacher (PMD), Νόσος που μοιάζει με PMD
Οπτική ατροφία	Αδρενολευκοδυστροφία MLD, νευρωνική κηροειδής λιποφουσκίνωση, λευκοδυστροφία εξαφάνισης της λευκής ουσίας (ασταθής)
Ωοθηκική ανεπάρκεια	Λευκοδυστροφία εξαφάνισης της λευκής ουσίας (ασταθής)
Περιφερική νευροπάθεια	MLD και οι παραλλαγές του, λευκοδυστροφία σφαιροειδών σωματίων, νόσος σωματίων πολυγλυκοζάνης σε ενήλικες, νόσος Salla, σύνδρομο Cockayne, εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση, μεθυλοτετραϋδροφολική ανεπάρκεια
Εγκεφαλικό επεισόδιο	CADASIL, νόσος του Fabry, MELAS, αμυλοειδοαγγειοπάθεια
Ξανθωμάτωση, αχίλλειου τένοντα	Εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση
CADASIL = εγκεφαλική αυτοσωματική κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια, MELAS = μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση, και εγκεφαλικού τύπου επεισόδια, MLD = μεταχρωματική λευκοδυστροφία, PMD = νόσος Pelizaeus-Merzbacher.	
^a Περιλαμβάνει οντότητες που μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί μόνο σε παιδιατρικούς ασθενείς. ^b Μακροκεφαλία δεν έχει περιγραφεί σε περιστατικά σε ανήλικους και ενήλικους ασθενείς με νόσο του Alexander, στην οποία η συμμετοχή του εγκεφαλικού στελέχους συμβαίνει και εκδηλώνεται με προβλήματα στην ομιλία και την κατάποση. Οι μυοκλονίες της υπερώας μπορεί να είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό σε αυτούς τους ασθενείς.	

Η παρουσία ή η απουσία συμμετοχής του περιφερικού νευρικού συστήματος και η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος μπορεί να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση διαφόρων διαταραχών. Δοκιμή της νευρικής ταχύτητας αγωγής και οφθαλμολογική εξέταση μπορεί να προσφέρουν επιπλέον στοιχεία για την υποστήριξη μιας συγκεκριμένης διάγνωσης.

Η MRI εγκεφάλου χρησιμοποιείται για να διαπιστωθεί η παρουσία νόσου της λευκής ουσίας και μια αιτιολογική διάγνωση μπορεί να προταθεί από το πρότυπο του παθολογικού σήματος στις T1, T2, και τη FLAIR απεικόνιση με παλμοσειρά. Ειδικά χαρακτηριστικά που επισημαίνονται στην MRI μπορεί να δείχνουν προς μια συγκεκριμένη διάγνωση (**Πίνακας 5**). Προηγμένες τεχνικές MRI, όπως η DWI και μαγνητική φασματοσκοπία (MRS), μπορούν να παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες. Για παράδειγμα, ευρήματα της MRS, που αποκαλύπτουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στον εγκέφαλο, μπορεί να εμφανιστούν σε μιτοχονδριακές ανωμαλίες και λευκοεγκεφαλοπάθεια με συμμετοχή του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού και αυξημένο γαλακτικό (LBS-L). Η τελευταία είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *DARS2*, το οποίο κωδικοποιεί τη μιτοχονδριακή συνθετάση ασπαρτικού. Διακριτά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δίνουν τη δυνατότητα να γίνει διάγνωση της LBS-L.

Πίνακας 5

Ειδικά MRI χαρακτηριστικά με ιδιαίτερη διαγνωστική αξία	
Χαρακτηριστικά γνωρίσματα MRI	Σχετιζόμενες διαταραχές
Εκφύλιση λευκής ουσίας με κύστεις	Παιδική αταξία και κεντρική υπομυελίνωση, νόσος εξαφάνισης της λευκής ουσίας, μιτοχονδριακές ανωμαλίες, νόσος Alexander, Νόσος σωματίων πολυγλυκοζάνης σε ενήλικες, CADASIL
Πρόσθιες κροταφικές κύστεις	Μεγαλεγκεφαλική λευκοεγκεφαλοπάθεια με υποφλοιώδεις κύστεις, λευκοεγκεφαλοπάθεια με πρόσθιες κροταφικές κύστεις χωρίς μεγαλεγκεφαλία, συγγενής μυϊκή δυστροφία με ανεπάρκεια μεροσίνης (ασταθής), σύνδρομο Aicardi-Goutieres (ασταθής)
Διευρυμένοι περιαγγειακοί χώροι ή μικρές κύστεις	Βλεννοπολυσακχαριδώσεις, χρωμοσωμικός ή γενετικός μωσαϊκισμός, άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σύνδρομο Lowe
Πρόσθετες αλλοιώσεις φαιάς ουσίας, δυσπλασία του φλοιού	Σύνδρομο Zellweger, άλλες πρώιμης εμφάνισης υπεροξεισωματικές διαταραχές, συγγενείς μυϊκές δυστροφίες
Πρόσθετες αλλοιώσεις φαιάς ουσίας, βλάβες του φλοιού	MELAS, νόσος Alpers (μεταλλάξεις POLG1), ανωμαλίες του κύκλου της ουρίας
Πρόσθετες βλάβες φαιάς ουσίας - αλλοιώσεις των βασικών γαγγλίων	Μιτοχονδριακές ανωμαλίες, νόσος Wilson, νόσος Alexander, ανεπάρκεια θειώδους οξειδάσης /ανεπάρκεια συμπαράγοντα μολυβδαινίου, νόσος Canavan και οργανικές οξυουρίες, GM1 και GM2 γαγγλιοσιδώσεις, φουκοσίδωση, LCC, H-ABC, οδοντερυθραιο-ωχρολουσιανή εκφύλιση.
Ενίσχυση της αντίθεσης	Νόσος Alexander, μιτοχονδριακές διαταραχές, εγκεφαλική φυλοσύνδετη επινεφριδιακή λευκοδυστροφία, LCC
Εναποθέσεις ασβεστίου	Παραλλαγές φαινυλκετονουρίας, σύνδρομο Aicardi-Goutieres, σύνδρομο Cockayne, LCC
Μικροαιμορραγίες	Ελάττωμα κολλαγόνου IV A1, CADASIL, εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια
Διαχρονική εξέλιξη -σταθερή	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένου μωσαϊκισμού
Διαχρονική εξέλιξη- προοδευτική	Σχεδόν όλες οι γενετικές λευκοεγκεφαλοπάθειες
Ατροφία του μυελού και νωτιαίου μυελού	Ενήλικη έναρξη της νόσου Alexander
Ατροφία του νεοραβδωτού (κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος) και παρεγκεφαλίδα (σκώληκα>ημισφαίρια)	H-ABC

MRI=Μαγνητική τομογραφία μαγνητικού συντονισμού, CADASIL = εγκεφαλική αρτηριοπάθεια αυτοσωματική κυρίαρχη, υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια, H-ABC = υπομυελίνωση με ατροφία των βασικών γαγγλίων και παρεγκεφαλίδας LCC = λευκοεγκεφαλοπάθεια με αποπιτανώσεις και κύστεις, MELAS = μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και εγκεφαλικού τύπου επεισόδια.
^a Καλύτερα ορατά με FLAIR, που αποκάλυψε το ίδιο πολύ χαμηλό σήμα όπως του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.
^b Καλύτερα ορατά με κλίση-ηχώ και SWI ή καλύτερα με υπολογιστική τομογραφία.

Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, οι λευκοδυστροφίες μπορούν να διακριθούν με βάση τον τύπο, το πρότυπο και την κατανομή των βλαβών της λευκής ουσίας (WMLs). Ο τύπος των βλαβών μπορεί να υποδηλώνει τη διαδικασία της υποκείμενης νόσου, οι οποίες μπορούν να χωριστούν σε τρεις ομάδες: (1) απομυελινωτικές, (2) υπερμυελινωτικές και (3) κενοδοπιοποιητικές, εγκεφαλοπάθεια, ή κυστική ασθένεια (**Πίνακας 6**). Οι κλινικές οντότητες στις δύο τελευταίες ομάδες συναντώνται κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς και δεν θα συζητηθούν περαιτέρω. Χαρακτηριστικά πρότυπα MRI περιλαμβάνουν την παρουσία είτε συρρεουσών ή πολυεστιακών αλλοιώσεων.

Πίνακας 6

Πρωτογενείς λευκοδυστροφίες ταξινομούμενες σύμφωνα με το πρότυπο των βλαβών της λευκής ουσίας που απεικονίζεται στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου^a
Δυσμυελινωτικές/απομυελινωτικές Συρρέουσες βλάβες, κυρίως περικοιλιακής ή βρεγματο-ινιακής κατανομής: Φυλοσύνδετη αδρενολευκοδυστροφία Μεταχρωματική λευκοδυστροφία Λευκοδυστροφία σφαιροειδών κυττάρων
Υπομυελινωτικές <i>Συρρέουσες βλάβες, κυρίως μετωπιαίας κατανομής:</i> Νόσος Alexander (προεξάρχουσα συμμετοχή εγκεφαλικού στελέχους) <i>Μη τυπική συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος:</i> Νόσος Pelizaeus-Merzbacher (PMD) Νόσος που μοιάζει με PMD ^b Σύνδρομο διαγραφής 18q Σοβαρή υπομυελίνωση που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα (NAAG) ^c στο ENY Υπομυελίνωση με ατροφία των βασικών γαγγλίων και παρεγκεφαλίδας <i>Με συμμετοχή περιφερικού νευρικού συστήματος:</i> Λευκοεγκεφαλοπάθεια με αταξία, υποδοντία και υπομυελίνωση Υπομυελίνωση και συγγενής καταρράκτης
Κενοδοπιοποιητικές / Σπογγώδεις / Κυστικές <i>Υποφλοιώδης επικράτηση:</i> Νόσος Canavan <i>Συρρέουσες βλάβες με διάχυτη εγκεφαλική κατανομή:</i> Μεγαλεγκφαλική λευκοεγκεφαλοπάθεια με υποφλοιώδεις κύστεις Νόσος εξαφάνισης της λευκής ουσίας (που ονομάζεται επίσης αταξία της παιδικής ηλικίας και κεντρική υπομυελίνωση) Προοδευτική σπηλαιώδης λευκοεγκεφαλοπάθεια <i>Απομονωμένες και καλά οριοθετημένες:</i> Μιτοχονδριακές παθήσεις
MRI=Μαγνητική τομογραφία μαγνητικού συντονισμού, PMD = νόσος Pelizaeus-Merzbacher, CSF = εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
^a Περιλαμβάνει οντότητες που έχουν μέχρι στιγμής περιγραφεί μόνο σε παιδιατρικούς ασθενείς.

^bΣε σύγκριση με τους ασθενείς με κλασική PMD, ασθενείς με νόσο που μοιάζει με PMD και μεταλλάξεις σε GJA12 τείνουν να προχωρούν πιο αργά, η νοητική λειτουργία είναι καλύτερα διατηρημένη και μερική μυελίνωση των πυραμιδικών οδών είναι παρούσα. ^cΜπορεί να είναι αλληλομορφικές με τη νόσο που μοιάζει μεPMD, με βάση τις πρόσφατες αναφορές για ασθενείς με GJA12 μεταλλάξεις και αυξημένα επίπεδα NAAO στο ENY.

Πολυεστιακές ανωμαλίες του σήματος της λευκής ουσίας μπορεί να βρεθούν σε περιοχές των λεκανών απορροής, που αντιστοιχούν στην εγκεφαλική αγγειακή παροχή, ένα εύρημα που υποδηλώνει πιθανή ισχαιμία στην πορεία της νόσου (π.χ. νόσος Fabry, εγκεφαλική αυτοσωμική κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια [CADASIL]) σε άλλες περιπτώσεις, οι βλάβες μπορεί να μην αντιστοιχούν σε περιοχές της αγγειακής παροχής, η οποία μπορεί να είναι ενδεικτική μιας υποκείμενης κυτταρικής δυσλειτουργίας που οφείλεται σε ένα τοξικό μεταβολικό πρόβλημα (π.χ. φαινυλκετονουρία), ανεπάρκεια βιταμίνης (π.χ. B12) ή εξάντληση ενέργειας (π.χ. μιτοχονδριακή βλάβη) (**Πίνακας 7**).

Πίνακας 7

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 Διαταραχές που χαρακτηρίζονται από διάχυτες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας που εμφανίζονται σε MRI εγκεφάλου	
Ασθένεια	Σχετιζόμενα χαρακτηριστικά
CADASIL	Ημικρανία με ή χωρίς αύρα, εγκεφαλικό επεισόδιο, άνοια
Νόσος Fabry	Ακροπαραισθησία, υποϊδρωσία/ ανιδρωσία, θολερότητα κερατοειδούς, πρωτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, εγκεφαλικό επεισόδιο
Γαλακτοζαιμία	Σε νεογέννητα και βρέφη, σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και ηπατική δυσλειτουργία
Σύνδρομο Lowe	Εγκεφαλο-νεφρικό σύνδρομο, διμερής συγγενής καταρράκτης, νοητική υστέρηση, νεογνική υποτονία, νεφρικό σύνδρομο Fanconi
MELAS	Κεφαλαλγία, εστιακές ή γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, επεισόδια που μοιάζουν με AEE, απώλεια ακοής
Βλεννοπολυσακχαρίδωση	Δυσμορφικά χαρακτηριστικά (μπορεί να είναι ανεπαίσθητα σε μεταγενέστερης έναρξης παραλλαγές), συσπάσεις αρθρώσεων, μαθησιακές δυσκολίες, προβλήματα συμπεριφοράς
Λευκοδυστροφία με σφαιροειδή	Ψυχιατρικές εκδηλώσεις (κατάθλιψη, άγχος), άνοια, σπασμοί, ανισορροπία στη βάδιση, ακράτεια ούρων
Φαινυλκετονουρία	Οπτική ατροφία, νοητικά ελλείμματα, πυραμιδικά σημεία, παρκινσονισμός
CADASIL = εγκεφαλική αυτοσωματική κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια, MELAS = μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και σύνδρομο με εγκεφαλικού τύπου επεισόδια.	
^a Ανομοιογενείς ανωμαλίες του σήματος της λευκής ουσίας, που ανιχνεύεται από MRI σε ασθενείς με νόσο του Fabry και αντιπροσωπεύει λευκοαραίωση, παρά μια βασική διαδικασία απομυελίνωσης.	
^b Περιλαμβάνει δύο διαταραχές: χρωματισμένη ορθοχρωματική λευκοδυστροφία και κληρονομική	

Οι απομυελινωτικές λευκοδυστροφίες περιλαμβάνουν διαταραχές που σχετίζονται με μη φυσιολογικό σχηματισμό λευκής ουσίας ή την απώλεια της μυελίνης, που σχηματίζεται κανονικά, συνήθως με σχετική διατήρηση των νευραξόνων. Τα χαρακτηριστικά των MRI εγκεφάλου περιλαμβάνουν ενισχυμένο σήμα στην T2 ακολουθία και μειωμένο σήμα στην T1 (σε σχέση με τις δομές της φαιάς ουσίας). Οι βλάβες έχουν κυρίως τη μετωπική ή/και περικοιλιακή κατανομή. Έχει επίσης παρατηρηθεί συχνά περιφερική νευροπάθεια, ενδεικτικό της περιφερικής μυελινικής συμμετοχής. Σε ενήλικες ασθενείς, πρωτοπαθείς διαταραχές που θα πρέπει να εξεταστούν περιλαμβάνουν την μεταχρωματική λευκοδυστροφία (MLD) και τη νόσο Krabbe.

Φυλοσύνδετη αδρενολευκοδυστροφία μπορεί να παρουσιαστεί με παρόμοια χαρακτηριστικά, αν και η αρχική εμφάνιση στην ενήλικη ζωή είναι σπάνια. Διάχυτη περικοιλιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, που περιλαμβάνει τον μεσεγκέφαλο και την παρεγκεφαλίδα, έχει περιγραφεί σε ενήλικους ως ασθένεια σωμάτων πολυγλυκοζάνης (**Σχήμα 5-3**), μια αργά εξελισσόμενη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ένα συνδυασμό άνω και κάτω σημείων κινητικού νευρώνα χωρίς νοητική έκπτωση. Οι τυπικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν προοδευτική σπαστική παραπάρεση, νευρογενή κύστη και αισθητική-κινητική αξονική πολυνευροπάθεια, προκαλώντας συχνά πόνο στα πόδια. Εκφυλισμός της λευκής ουσίας του εγκεφάλου σε ενήλικες, με ασθένεια σωμάτων πολυγλυκοζάνης, μπορεί να προκύψει από βλάβη των ιστών που αφορούν τους άξονες και τη μυελίνη. Η απεικόνιση του εγκεφάλου σε μεταγενέστερα στάδια, επίσης, συχνά αποκαλύπτει διάχυτη εγκεφαλική, παρεγκεφαλιδική ατροφία και ατροφία του νωτιαίου μυελού.

Σχήμα 5-3

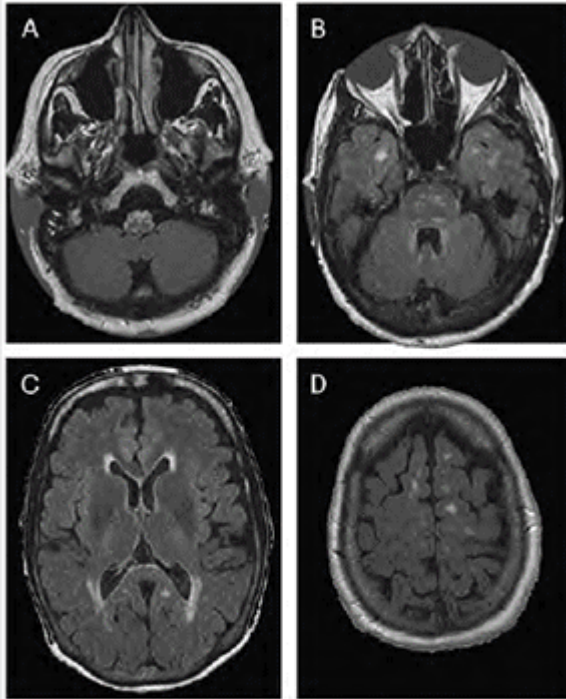


FIGURE 5-3 Adult polyglucosan body disease. Brain MRI axial fluid-attenuated inversion recovery demonstrating signal abnormality in the (A) medulla, (B) central pons, (C) subcortical white matter, and periventricular and (D) juxtacortical regions.

Reprinted with permission from Lossos A, Klein CJ, McEvoy KM, Keegan BM. A 63-year-old woman with urinary incontinence and progressive gait disorder. *Neurology* 2009;72(18):1607–1613. Copyright © 2009, AAN Enterprises, Inc. All rights reserved.

Έχουν περιγραφεί ανομοιόμορφες και συρρέουσες περιοχές σήματος στην T2 αυξημένης έντασης στην περικοιλιακή και εν τω βάθει λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και στο μεσολόβιο σε ασθενείς με το σύνδρομο εύθραυστου X σχετιζόμενο με τρόμο/αταξία (FXTAS). Ωστόσο, σχετιζόμενα ευρήματα, όπως ένα αυξημένης έντασης σήμα στη μέση του μίσχου της παρεγκεφαλίδας, μπορεί να επιτρέψει τη διαφοροποίηση από τις κλασικές λευκοδυστροφίες (**Σχήμα 5-4**).

Σχήμα 5-4

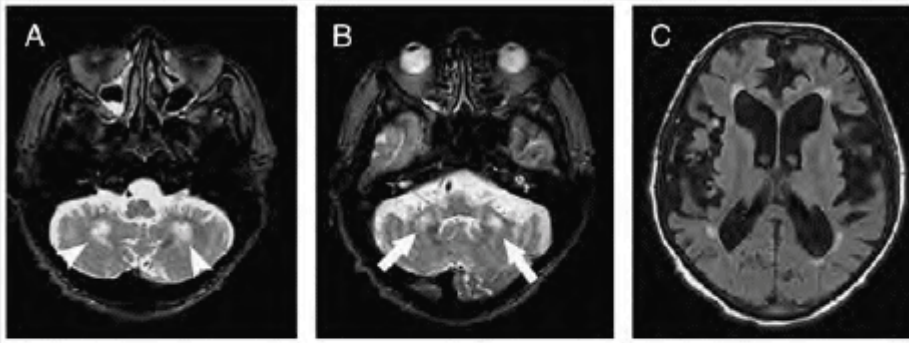


FIGURE 5-4 Fragile X–associated tremor/ataxia syndrome. Axial T2-weighted images demonstrate bilateral hyperintense lesions in cerebellar white matter (A, *arrowheads*) and middle cerebellar peduncles (B, *arrows*). Note also an axial fluid-attenuated inversion recovery image shows moderate prominence of the lateral ventricles and enlarged sylvian fissures associated with scarce hyperintense foci in cerebral white matter (C).

Reprinted with permission from Gonçalves MR, Capelli LP, Nitrini R, et al. Atypical clinical course of FXTAS: rapidly progressive dementia as the major symptom. *Neurology* 2007;68(21):1864–1866. Copyright © 2007, AAN Enterprises, Inc. All rights reserved.

Ασθενείς με FXTAS εμφανίζουν προοδευτική εξασθένηση των νοητικών λειτουργιών, με απώλεια μνήμης που οδηγεί σε άνοια, παρεγκεφαλιδική αταξία στο βάδισμα, εμπρόθετο τρόμο και περιφερική νευροπάθεια. Η νόσος του Fabry προκαλείται από ανεπάρκεια του λυσοσωμικού ενζύμου β-γαλακτοσιδάση Α. Διάχυτη αποσπασματική WMLs μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο Fabry (**Σχήμα 5-5**).

Σχήμα 5-5

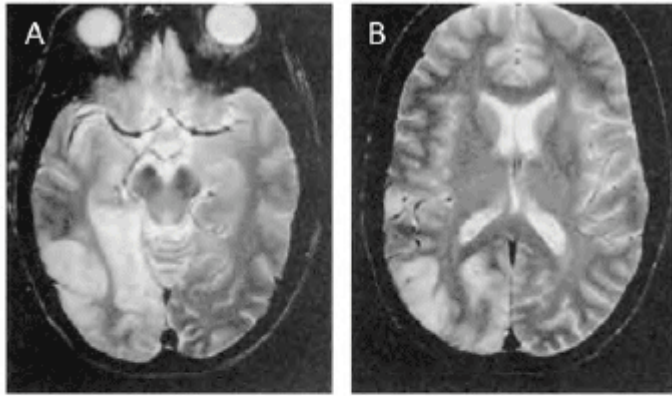


FIGURE 5-6

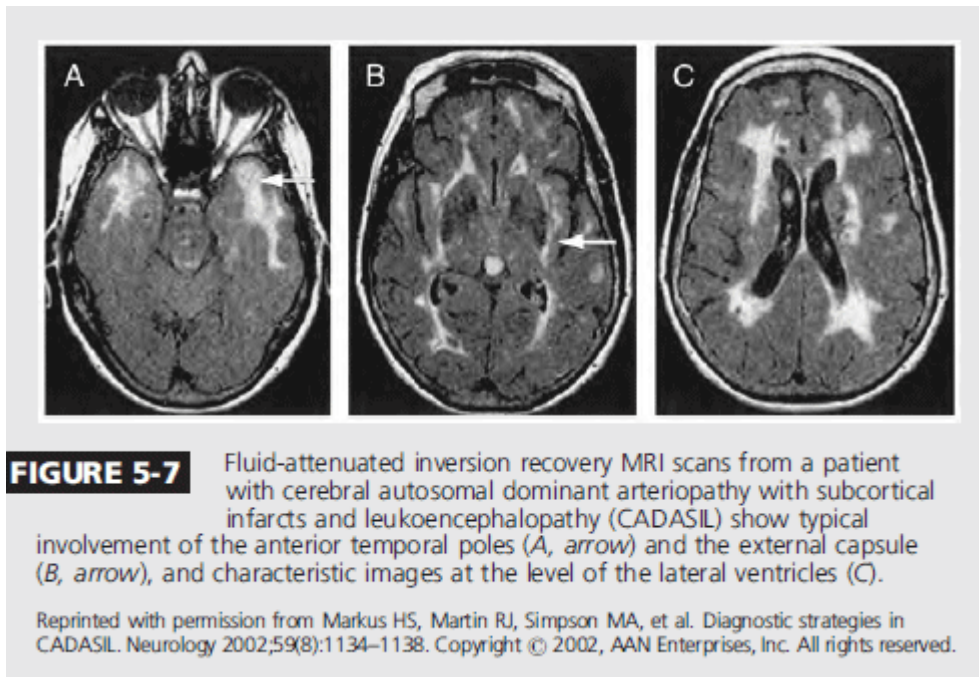
T2-weighted magnetic resonance images from a patient with mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS) that show signal hyperintensity in the posterior aspect of the right temporal lobe (A) and the right occipital lobes (B). The hyperintensity is confined to the cortical regions.

Reprinted with permission from Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurology* 1996;46(1):223–227. Copyright © 1996, AAN Enterprises, Inc. All rights reserved.

Η λεγόμενη μιτοχονδριακή άνοια, που έχει παρατηρηθεί, συχνά παρουσιάζεται με συγκεκριμένα νοητικά ελλείμματα, ιδιαίτερα στην οπτική κατασκευή, την προσοχή, αφαίρεση ή την ευελιξία, αλλά χωρίς γενικευμένη νοητική έκπτωση. Ωστόσο, σημειώνεται νοητική δυσλειτουργία σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Τα νοητικά ελλείμματα τείνουν να επιδεινώνονται κατά την πορεία της νόσου και εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με μη φυσιολογικά παρά με φυσιολογικά ευρήματα απεικόνισης. Τα προσβεβλημένα άτομα, επίσης, συχνά υποφέρουν από κεφαλαλγίες, τύπου ημικρανίας, ημιανοψία ή φλοιώδη τύφλωση και κλινικά εγκεφαλικά επεισόδια. Στην MRS ατόμων με φυσιολογική εμφάνιση λευκής ουσίας ενδέχεται να εμφανίζονται ελαφρές αιχμές γαλακτικού κατά τη διάρκεια κλινικών περιόδων επιδείνωσης. Σημαντική αύξηση του γαλακτικού στο ENY και μείωση της συγκέντρωσης NAA έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης κλινικής πορείας.

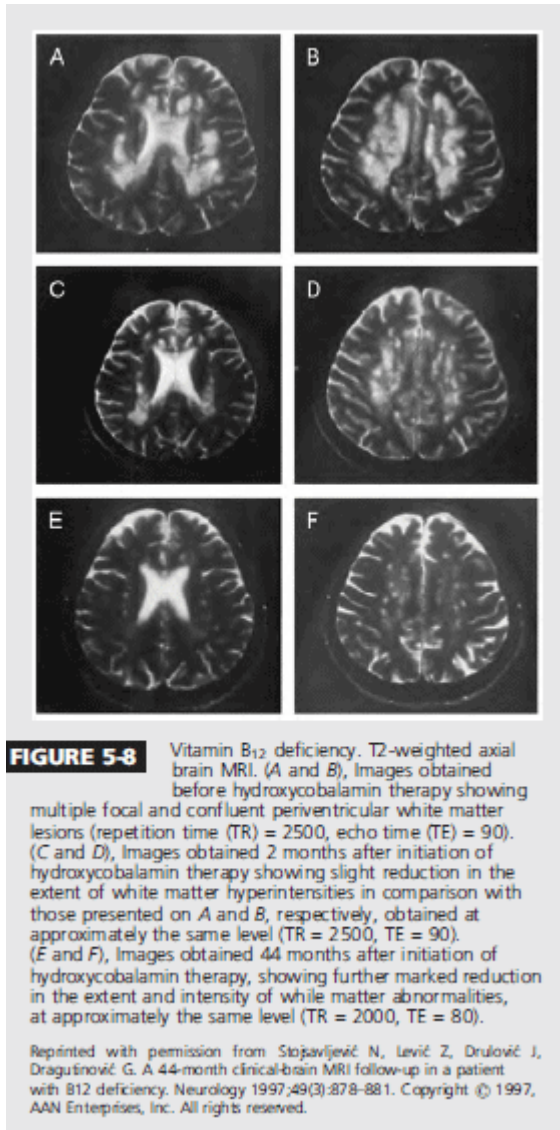
Νοητικά ελλείμματα, που σχετίζονται με WMLs, εμφανίζονται σε ασθενείς με CADASIL, ένα αυτοσωμικό επικρατές χαρακτηριστικό που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο NOTCH3. Η πορεία της υποκείμενης νόσου είναι αγγειοπάθεια των μικρών αρτηριών και των τριχοειδών. Οι ασθενείς εμφανίζουν υποφλοιώδη άνοια με μνημονικά ελλείμματα και ελλείμματα που σχετίζονται με δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού. Η MRI εγκεφάλου αποκαλύπτει WMLs με ισχαιμικές αλλαγές, που αφορούν την υποφλοιώδη λευκή και φαιά ουσία και την παρουσία βοθριακών εμφράκτων. Αμφοτερόπλευρες βλάβες στους πρόσθιους κροταφικούς πόλους ανευρίσκονται χαρακτηριστικά (**Σχήμα 5-7**).

Σχήμα 5-7



Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν πονοκεφάλους τύπου ημικρανίας με αύρα και πάσχουν από κλινικά εγκεφαλικά επεισόδια. Έχουν περιγραφεί οξεία συγγυτική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αποπροσανατολισμό με σύγχυση και οπισθόδρομη αμνησία για τα επεισόδια. Ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί επίσης να εμφανίζουν νοητικά ελλείμματα, που σχετίζονται με κατάθλιψη, ψύχωση και μανιακά επεισόδια. Τα ελλείμματα της βιταμίνης B12 ή κοβαλαμίνης μπορεί να είναι δευτερογενή λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης, προβλημάτων απορρόφησης ή χρόνια λήψη ορισμένων φαρμάκων (π.χ. αντιεπιληπτικά) ή μια κληρονομική μεταβολική διαταραχή (π.χ. έλλειψη τρανσκοβαλαμίνη II). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δείχνει WMLs, η οποία αντικατοπτρίζει αλλαγές στο σχηματισμό της μυελίνης (**Σχήμα 5-8**).

Σχήμα 5-8



Μακροκυτταρική αναιμία ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης Β12 στον ορό δεν παρατηρούνται σε όλες τις περιπτώσεις. Πρόσθετα ευρήματα μπορεί να είναι περιφερική νευροπάθεια και υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση. Η εγκεφαλοτενοντώδης ξανθωμάτωση (CTX) είναι μια κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος αποθήκευσης λιπιδίων, που προκαλείται από την ανεπάρκεια του ενζύμου 27-υδροξυλάση. Χαρακτηρίζεται κλινικά από ξανθώματα των τενόντων, πρόωρο καταρράκτη, χρόνια διάρροια και προοδευτική νευρολογική δυσλειτουργία. Η νοητική έκπτωση συνήθως ξεκινά στην παιδική ηλικία, αλλά ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παραμένουν νοητικά αλώβητοι μέχρι την ενηλικίωση. Η MRI εγκεφάλου δείχνει ανωμαλίες σήματος γύρω από τους οδοντωτούς πυρήνες και την πέριξ λευκή ουσία.

Βοηθητικές Εξετάσεις

Μπορούν να γίνουν περαιτέρω εξετάσεις, σε συνδυασμό με μαγνητική τομογραφία, ώστε να εξακριβωθεί το πρότυπο συμμετοχής του κεντρικού

και περιφερικού νευρικού συστήματος ενώ η παρουσία επιπλέον νευρολογικών σημείων μπορεί να αποκαλύψουν στοιχεία μίας συγκεκριμένης λευκοδυστροφίας (**Πίνακες 4, 5 και 8**). Η οφθαλμική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία καταρράκτη σε ασθενείς με νόσο Fabry, εγκεφαλοτενοντώδη ξανθωμάτωση και άλλες διαταραχές (**Πίνακας 4**). Τα οπτικά προκλητά, στελεχιαία ακουστικά προκλητά και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά μπορεί να είναι μη φυσιολογικά σε σχήμα και να δείχνουν αυξημένο λανθάνοντα χρόνο σε ασθενείς με απομυελινωτική λευκοδυστροφία. Σε μία μελέτη τα πολυεστιακά-προκλητά δυναμικά δοκιμών ήταν χρήσιμα για τη διαφοροποίηση ασθενών με οπτική νευρίτιδα (N=34), MS (N=126) και X-συνδεόμενη αδρενολευκοδυστροφία (N=123). Οι παρατεταμένοι λανθάνοντες χρόνοι στα οπτικά προκλητά δυναμικά συναντήθηκαν πολύ συχνότερα στην πρώτη ομάδα ενώ οι ασθενείς στη δεύτερη ομάδα έδειξαν κυρίως αμφοτερόπλευρες ανωμαλίες σε ακουστικά προκλητά, αισθητηριακά προκλητά και σε κινητικά προκλητά δυναμικά. Οι ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας μειώνονται σε MLD, σφαιροειδή κυτταρική λευκοδυστροφία και σε ενήλικες με νόσο σωματίων πολυγλυκοζάνης, αν και τα ευρήματα σε μεταγενέστερα εμφανιζόμενες παραλλαγές από τις πρώτες δύο κλινικές οντότητες μπορεί να είναι φυσιολογικά σε μερικούς ασθενείς κατά την έναρξη.

Πίνακας 8

Βοηθητικές εξετάσεις που μπορούν να υποστηρίξουν την κλινική διάγνωση μιας συγκεκριμένης λευκοδυστροφίας
Οπτικά-προκλητά, στελεχιαία ακουστικά προκλητά και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά Εξέταση αγωγής νεύρων Συστηματική οφθαλμολογική εξέταση Βιοψία δέρματος Ανάλυση ούρων για την παρουσία περίσσειας υποστρωμάτων

Η μικροσκοπική εξέταση των ιστών, όπως το δέρμα, μπορεί να αποκαλύψει χαρακτηριστικές αλλοιώσεις, π.χ. πυκνές αποθέσεις ηλεκτρονίων στον αγγειακό λείο μυ των ασθενών με CADASIL. Η ανάγκη για βιοψία ιστού έχει μειωθεί με την αύξηση της διαθεσιμότητας των βιοχημικών και/ή μοριακών εξετάσεων, που γίνονται σε εξειδικευμένες εξετάσεις αίματος, ως μέσο επιβεβαίωσης της διάγνωσης. Ωστόσο, η ανάπτυξη των ινοβλαστών σε καλλιέργεια που θα επιτρέψει μεταβολικές μελέτες και αναλύσεις του DNA χωρίς την ανάγκη για πρόσθετη λήψη αίματος θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω. Ινοβλάστες σε καλλιέργεια από ασθενείς μπορούν επίσης να καταψυχθούν και να χρησιμοποιηθούν για μελλοντικές έρευνες της πορείας της πρωτοπαθούς νόσου και των μεταγενέστερων μοριακών γεγονότων, με στόχο το χαρακτηρισμό των μέχρι σήμερα αταξινόμητων λευκοδυστροφιών.

Ανάλυση ούρων για την ανίχνευση περίσσειας υποστρώματος, όπως σουλφατίδια σε ασθενείς με MLD ή γλυκοζαμινογλυκάνες σε εκείνους με μυκοπολυσακχαρίδωση, μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο που δίνει τη δυνατότητα απόδειξης της ανεπάρκειας λυσοσωμικού ενζύμου.

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Αιτιολογική διάγνωση σε έναν ασθενή με υποψία λευκοδυστροφίας μπορεί να γίνει με τις κατάλληλες βιοχημικές (**Πίνακας 9**) ή/και μοριακές εξετάσεις (**Πίνακας 3**). Εξειδικευμένες εξετάσεις μπορεί να είναι διαθέσιμες σε περιορισμένο αριθμό εργαστηρίων ή μόνο σε ερευνητική βάση. Επιπλέον, η αιτία πολλών λευκοδυστροφιών παραμένει απροσδιόριστη. Σε ασθενείς με ασαφή αποτελέσματα, θα πρέπει να εξεταστεί η παραπομπή σε ειδικό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ψευδο-ανεπάρκεια δραστηκότητας σε αρυλσουλφατάση A είναι κοινή στο γενικό πληθυσμό (7% έως 15%) έτσι, η διάγνωση της MLD σε ασθενείς με χαμηλή δραστηκότητα αρυλσουλφατάσης A απαιτεί συσχέτιση με την παρουσία περίσσειας σουλφατιδίων στα ούρα.

Πίνακας 9

Βιοχημικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με ειδικές λευκοδυστροφίες	
Μη φυσιολογικός μεταβολίτης	Συνοδές διαταραχές
Αυξημένα λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλύσου (ορός)	X-ALD
Μειωμένη δραστηκότητα αρυλσουλφατάσης A (λευκοκύτταρα), περίσσεια σουλφατιδίων (ούρα)	MLD
Μειωμένη δραστηκότητα galactocerebrosidase (λευκοκύτταρα)	Σφαιροειδική λευκοδυστροφία κυττάρων/νόσος Krabbe
Αυξημένη χοληστανόλη (ορός)	CTX
<i>ENY, αυξημένα επίπεδα:</i> γαλακτικού πρωτεΐνης αB-crystalin και HSP27 N-acetylaspartylglutamate (NAAG) ^a N-ακετυλοασπαρτικού (NAA)	Μιτοχονδριακές παθήσεις, λευκοεγκεφαλοπάθεια με συμμετοχή του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού και αυξημένη γαλακτική (LBS-L) MLD, νόσος Krabbe Νόσος Alexander Σοβαρή υπομυελίνωση που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα NAAG στο ENY νόσος Canavan
Αυξημένες γλυκοζαμινογλυκάνες (ούρα)	MPS
Νοσο-ειδικά ευρήματα που αφορούν βιοψία νεύρου του γαστροκνημίου	Φορείς πολυγλυκοζάνης σε ασθένεια σωμάτων πολυγλυκοζάνης σε ενήλικες, μεταχρωματική κοκκία σε MLD
X-ALD = X-συνδεδεμένη αδρενολευκοδυστροφία, CTX = Εγκεφαλοτενοντώδης ξανθωμάτωση, MLD = μεταχρωματική λευκοδυστροφία, ENY = εγκεφαλονωτιαίο υγρό, MPS = μυκοπολυσακχαρίδωση.	
^a Το NAAG είναι το πιο άφθονο διπεπτιδίο στο κεντρικό νευρικό σύστημα των θηλαστικών.	

Η διάγνωση της νόσου σωμάτων πολυγλυκοζάνης σε ενήλικες, η οποία βασίζεται στην ανίχνευση μη-δεσμευμένων σε μεμβράνη κυτταροπλασματικών περιοδικών οξύ-Schiff-θετικών σωμάτων

πολυγλυκοζάνης στο δέρμα ή τα περιφερικά νεύρα, έδειξε ότι είναι περισσότερα σε μυελινωμένες νευρικές ίνες. Εκτός από τις επιβλαβείς επιπτώσεις της στην αξονική ακεραιότητα, η συσσώρευση των φορέων της νόσου σωμάτων πολυγλυκοζάνης μπορεί επίσης να προκαλέσει άμεση ή έμμεση βλάβη της μυελίνης. Μια κοινή μετάλλαξη (Tyr329Ser) στο γονίδιο *GBE1* έχει εντοπιστεί σε ενήλικες ασθενείς καταγωγής Ασkenάζι με νόσο σωμάτων πολυγλυκοζάνης. Η διάγνωση του εύθραυστου X βασίζεται στην εύρεση της επανάληψης διεύρυνσης CGG στην περιοχή προμετάλλαξης (55 έως 200) του εύθραυστου X 1 γονιδίου νοητικής υστέρησης. Η νόσος Fabry μπορεί να διαγνωστεί σε άρρενες και βασίζεται στην εμφάνιση ανεπαρκούς δραστηριότητας γαλακτοσιδάσης A στο πλάσμα ή/και τα λευκοκύτταρα. Ταυτοποίηση γυναικών ασθενών με νόσο Fabry μπορεί να γίνει αξιόπιστα μόνο με γενετική εξέταση.

Η πλειοψηφία των περιστατικών MELAS προκαλούνται από μιτοχονδριακή DNA (mtDNA) μετάλλαξη στο νουκλεοτίδιο 3243 που περιλαμβάνει μια A έως G αντικατάσταση στο RNA μεταφοράς (tRNA) γονίδιο leu, αν και άλλες μεταλλάξεις mtDNA έχουν ταυτοποιηθεί επίσης στα γονίδια που κωδικοποιούν tRNA, ND5 του συμπλόκου I και κυτοχρώματος b του συμπλόκου III. Σε ασθενείς με υποψία έλλειψης της βιταμίνης B12, μειωμένα συνολικά επίπεδα βιταμίνης B12 στον ορό, αντιπροσωπεύουν έναν αργό και σχετικά αδρανή και μη ειδικό βιοδείκτη. Χαμηλότερα επίπεδα holotranscobalamin είναι η πρώτη εργαστηριακή παράμετρος για την έλλειψη B12, ενώ το μεθυλομηλονικό οξύ είναι ένας λειτουργικός δείκτης B12 που θα αυξηθεί, όταν εξαντλούνται τα αποθέματα B12.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η εξακρίβωση της αιτίας της λευκοδυστροφίας σε ένα προσβεβλημένο άτομο επιτρέπει την παροχή κατάλληλων συμβουλών σχετικά με την πρόγνωση, την παρακολούθηση για γνωστές επιπλοκές και την έναρξη της θεραπείας, όταν θα είναι διαθέσιμη. Δυστυχώς, στις περισσότερες περιπτώσεις, η φροντίδα των ασθενών με λευκοδυστροφία επί του παρόντος είναι κυρίως παρηγορητική. Επινεφριδιακή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ενδείκνυται σε ασθενείς με αδρενολευκοδυστροφία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Συμπληρωματική θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με CADASIL και νόσο του Fabry, που βρίσκονται σε κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο, η οποία περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακούς παραγόντες και στατίνες. Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είναι διαθέσιμη για τη νόσο Fabry και σε εξέλιξη για MLD. Η θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης B12 εξαρτάται από τα υποκείμενα αίτια. Σε περίπτωση μη δυνατότητας λήψης από του στόματος, όπως συμβαίνει σε κακοήγη αναιμία, απαιτείται ενέσιμη βιταμίνη B12. Εάν, ωστόσο, δεν υπάρχουν προφανείς λόγοι για ενέσιμη χορήγηση, αντικατάσταση με λήψη από του στόματος είναι μια εύλογη επιλογή. Για ορισμένους ασθενείς, μπορεί να υπάρχουν διαθέσιμες φαρμακολογικές (π.χ., χηνοδεοξυχολικό

οξύ για εγκεφαλοτενοντώδη ξανθωμάτωση) ή κυτταρικές προσεγγίσεις (π.χ., μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων για τη Χ-συνδεδεμένη αδρενολευκοδυστροφία, MLD).

Αυτές οι θεραπευτικές επιλογές μπορούν να τροποποιήσουν την εξέλιξη της νόσου, ωστόσο, τις περισσότερες φορές, μόνο όταν η θεραπεία ξεκινά στα αρχικά στάδια της νόσου. Η διατροφική θεραπεία με «έλαιο Lorenzo» έχει αναφερθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της αδρενολευκοδυστροφίας, όταν εφαρμόζεται στα πρώτα στάδια της εξέλιξης της νόσου, σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

Η γενετική συμβουλευτική είναι πολύ σημαντική για τα προσβεβλημένα άτομα και τους συγγενείς τους ώστε να κατανοήσουν τους πιθανούς κινδύνους και τις συνέπειες στην αναπαραγωγή όταν τεθεί διάγνωσης μιας λευκοδυστροφίας. Προγεννητικός και προσυμπτωματικός έλεγχος είναι διαθέσιμος σε οικογένειες στις οποίες είναι γνωστή η μοριακή βάση της νόσου. Ωστόσο, ο έλεγχος των ατόμων, και ιδίως των ανηλίκων, για μια διαταραχή που ενδέχεται να έχει καθυστερημένη εκδήλωση και ιδιαίτερα όταν δεν είναι θεραπεύσιμη εγείρει πολλά ηθικά διλήμματα. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση και η μεταφορά των εμβρύων, που δεν επηρεάζονται, μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για επιλεγμένες περιπτώσεις.

ΣΥΝΟΨΗ

Η ανεύρεση μιας λευκοδυστροφίας, κατά την απεικόνιση του εγκεφάλου, είναι ένα συχνό φαινόμενο στη νευρολογική πράξη και ο καθορισμός της αιτίας είναι συχνά δύσκολος, λόγω του μεγάλου αριθμού των πιθανών διαγνώσεων. Στο μέλλον, υψηλής απόδοσης γενετικές δοκιμές θα μπορούν να επιτρέψουν ταχεία διάγνωση. Με το χαρακτηρισμό των υποκείμενων ανωμαλιών του γονιδίου και των μεταγενέστερων μηχανισμών της νόσου, που οδηγούν σε λευκοδυστροφία, μπορούν να αναπτυχθούν μοριακές θεραπείες. Εν τω μεταξύ, ο προσδιορισμός του φαινοτύπου και ανάλυση του τρόπου διεξαγωγής των ανωμαλιών, που ανιχνεύεται στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και τις βοηθητικές εξετάσεις, επιτρέπουν τη διάγνωση σε ένα σημαντικό αριθμό προσβεβλημένων ατόμων. Η διάγνωση, όταν επιβεβαιώνεται με βιοχημικές ή/και μοριακές εξετάσεις, επιτρέπει την κατάλληλη γενετική συμβουλευτική, την πρόγνωση και τη διαχείριση.