

• Atrezia de ileon și peritonita meconială reprezintă principalele manifestări digestive din perioada neonatală.

• Majoritatea pacienților cu mucoviscidoză necesită intervenție chirurgicală pentru alte probleme precum bronșiectazii, pneumotorace, afecțiuni ORL.

Bibliografie

1. Mall M, Kreda SM, Mengos A, et al. The delta F508 mutation results in loss of CFTR function and mature protein in native human colon. *Gastroenterology*, 2004.

2. Blackman SM, Deering-Brose R, Mc Williams R et al. Relative contribution of genetic and non genetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006.

3. Corneliu Sabetay, *Tratat de chirurgie, Chirurgie Pediatrică* sub red. Irinel Popescu, Constantin Ciuce – Ed. a 2-a, București, Editura Academiei Romane, 2013 L. 279-290.

4. Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, et. al. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands, *Chest* 2005.

5. Hubert P.J. van der Doef, Freddy T.M. Kooke, Cornelis K. Van der Ent, Roderick H.J. Houwen, *Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium ileus, Distal ileus Obstruction Syndrome and Constipation*, 2011.

6. Kelly E, Wood M.D., *New England Journal of Medicine*, Meconium ileus in a neonate with Cystic Fibrosis, march 2018.

© Blăniță Daniela, Gorea Tatiana, Bozadji Veaceslav, Hadjiu Svetlana, Oglindă Ana, Zoltan Lukacs, Usurelu Natalia

Blăniță Daniela¹, Gorea Tatiana¹, Bozadji Veaceslav¹, Hadjiu Svetlana¹, Oglindă Ana¹,
Zoltan Lukacs², Usurelu Natalia¹

DEREGLAREA METABOLISMULUI SFINGOLIPIDELOR: MALADIA KRABBE.

¹*Institutul Mamei și Copilului,*

²*Centrul Medical Universitar Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germania.*

Introducere. Maladia Krabbe reprezintă o patologie neurodegenerativă determinată genetic de deficiența enzimei lizozomale galactocerebrozidaza (β -GALC), al cărei rol este esențial în dezvoltarea și maturarea mielinei. Deficitul acesteia este responsabil de acumularea galactozilceramidei, care produce o substanță toxică, numită *psychosina*, ce afectează substanța albă a sistemului nervos central și periferic. Incidența acestei patologii este estimată în jur de 1 la 100.000 de nașteri, 90% atribuindu-se forme infantile [1], cu mecanismul de transmitere autosomal recesiv. Se cunosc peste 75 de mutații în gena GALC care pot provoca maladia Krabbe, însă corelarea genotip-fenotip până în prezent rămâne o provocare [3]. Singura excepție o prezintă "deleția 30-kb" în gena GALC în stare homozigotă, care rezultă cu activitate nulă a enzimei β -GALC și este predictivă pentru debutul infantilă-precoce al maladiei [6]. Ținând cont de vârsta de debut, se cunosc 4 forme clinice ale bolii Krabbe: infantilă, infantilă-tardivă, juvenilă și forma adultă. Tratatamentul acestei patologii se rezumă la transplantul de celule stem (HSCT),

eficacitatea căruia este demonstrată doar în perioada presimptomatică [3].

Material: prezentare de caz clinic. Se raportează cazul unei fete născută într-o familie tânără, mixtă de minorități etnice, nonconsagvină, din sarcina a II-a pe fond de anemie și gestoză, fiind al doilea copil, născută la termen cu G 3660 g, L 54 cm, Pc 36 cm, scor Apgar 8/8 puncte. Anamnezic eredocolateral neagrav. Perioada perinatală a decurs fără particularități. La vârsta de 2 luni mama a observat că copilul prezintă plânssete permanente și iritabilitate, slab urmărește obiecte și nu fixează privirea. Astfel, la 4 luni copilul a fost internat în secția de Neurologie a nou-născuților a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu următoarele acuze: hiperexcitabilitate, iritabilitate, slab ține capul și se sprijină în picioare, slab fixează și urmărește privirea. Pe parcursul internării copilul a fost investigat neurologic, determinându-se: spasticitate în membrele superioare și inferioare, hipotonie musculară, reflexele osteotendinoase păstrate, reflexele fiziologice și de apărare prezente, D=S, reflexul Babinski negativ și sensibilitate păstrată. În scop de diagnostic s-au

efectuat următoarele investigații clinice și paraclinice: electromiografia (EMG) a relevat dereglări de activitatea bioelectrică a mușchilor gastrocnemieni bilaterali, hipotonia musculară, transmisia pe traiectul nervului peroneus și tibialis în limitele normei; electroencefalografia (EEG) - în regiunea C-P dex se constată complexe unice de val ascuțit, undă lentă de caracter epileptiform a structurilor corticale, înregistrată unilateral. Analiza biochimică a evidențiat valori crescute ale transaminazelor (ALAT-111 U/l (*ref.val.* <32U/l), ASAT 91 U/l (*ref.val.* <32U/l)), LDH 554 U/l (*ref.val.* 225-450U/l) și valori scăzute ale Fe 4.3 mcmol/l (*ref.val.* 8.9-30 mcmol/l). Examenul oftalmoscopic, neurosonografic, ultrasonografic al organelor interne și ale bazinului mic, analiza generală de sânge și urină, profilul hormonal și punctia lichidului cefalorahidian (LCR) s-au prezentat fără particularități patologice. Nu s-a determinat prezența TORCH infecțiilor intrauterine. În urma examinării prin CT cerebral s-au determinat modificări patologice la nivelul tracturilor cortico-spinale și a nucleelor dentate bilateral cu sugestia pentru maladia Krabbe. Cu scop de reconfirmare a poziției relevate la CT cerebral, s-a efectuat RMN cerebral 1.5T cu următoarea concluzie: rarifierea materiei albe periventriculare bilateral, cu defecte chistice liniare în direcția capsulei interne bilateral, mielinizarea atipică, neuniformă a materiei albe a emisferelor cerebrale cu lărgirea spațiului subarahnoidal frontotemporal bilateral, păstrând supoziția despre prezența unei Leucodistrofii. Ținând cont de anamnezicul bolii, manifestările clinice și rezultatele investigațiilor paraclinice, copilul a devenit suspect pentru o eroare înăscută de metabolism, de tipul sfin golipidozelor, și anume maladia Krabbe. Pentru confirmarea diagnosticului s-a colectat sânge pe hârtie de filtru specială (DBS) pentru studierea activității enzimatice a GALC. Luând în considerare că astfel de teste nu se efectuează în Republica Moldova, proba a fost trimisă la Centrul Medical Universitar Hamburg-Eppendorf din Hamburg, Germania. În urma prelucrării probei, s-a determinat o valoare diminuată semnificativ a activității enzimei beta-galactocerebrozidazei 8 pmol/spot*20h (*ref.val.* 32-500 pmol/spot*20h), ceea ce a confirmat prezența maladiei Krabbe. Pentru reconfirmarea rezultatului, a fost trimisă o altă probă peste 2 săptămâni în Laboratorul Național de Genetică, din Sofia, Bulgaria, unde s-a determinat un rezultat similar al enzimei β-GALC 3.37 nmolMU/24 h/mg (*ref.val.* 6-50 nmolMU/24h/mg). Timp de 2 luni ulterioare, maladia a progresat prin înrăutățirea stării copilului până la instalarea comei de gr.II-III, cu edem cerebral și sindrom bulbar, pneumonie polisegmentară bilaterală complicată cu atelectazie a lobului superior pe dreapta, nefrită toxică, malnutriție proteico-calorică și imunodeficiență secundară. Tratamentul la această etapă este doar simptomatic și include terapie anticonvulsivantă, antibacteriană, desensibilizantă, antiinfla-

matorie, alimentare parenterală și îngrijire paliativă, la care copilul a răspuns parțial.

Discuții. Maladia Krabbe reprezintă o boală rară, determinată de dereglarea metabolismului sfin golipidelor care rezultă cu schimbări degenerative fatale ale mielinizării sistemului nervos central. În perioada infantilă, această eroare înăscută de metabolism are un caracter progresiv prin declinul activității psihomotorii și deces în primii doi ani de viață. Debutul tardiv al maladiei (forma juvenilă sau adultă) are un regres clinic lent, pacienții având o durată de viață mai lungă (tabelul 1). Diferența dintre debutul maladiei și severitatea acesteia depinde de aria mutagenă a genei GALC și de toxicitatea *psychosinei*[2].

Diagnosticul de laborator al maladiei Krabbe include RMN cerebral, RMN cu spectroscopie, analize biochimice ale LCR, studierea activității enzimatice a β-GALC și determinarea mutației în gena GALC la nivel molecular genetic[2]. În 92% la pacienții simptomatici se determină un nivel ridicat al proteinei în LCR, ceea ce reprezintă un indicator forte al acestei patologii. În același timp, nu toți pacienții simptomatici manifestă abnormalități ale LCR. Prin urmare, creșterea proteinei este mult mai caracteristică pentru forma infantilă, deși valorile normale ale acesteia nu exclud patologia. Examenul EEG relevă modificări anormale nespecifice pentru patologia în cauză. Diagnosticul final se stabilește în urma studierii activității enzimatice și determinarea mutației la nivelul genei GALC. Evaluarea copiilor la care s-a determinat activitate scăzută a GALC include puncție lombară, RMN cerebral, evaluarea conductibilității nervoase, EEG, examen oftalmologic la fiecare 3 luni timp de 1 an [3].

Pentru diagnostic cât mai corect se necesită efectuarea unui diagnostic diferențial cât mai munișos cu alte maladii neurodegenerative, ca : GM₂-Gangliozidoze, Maladia Gaucher, Leucodistrofia metacromatică, Maladia Neimann-Pick, Adrenoleucodistrofie tip X-linkată, Maladia Pelizaeus-Merzbacher și Alexander[2]. Până la momentul actual s-au efectuat numeroase studii pentru a se determina tactica corectă de tratament și a se găsi cea mai oportună terapie pentru copiii diagnosticați cu maladia Krabbe. Deși se propune HSCT ca potențial tratament, studiile recente au determinat un grad divers de beneficiu, în dependență de forma clinică manifestată. Cel mai impunător efect de ameliorare s-a observat la pacienții care sunt asimptomatici sau manifestă o formă ușoară a patologiei. Diagnosticul cât mai precoce al maladiei Krabbe, reprezintă o justificare forte pentru screeningul neonatal, care pentru prima dată a fost implementat în New York în anul 2006 [4]. Inițierea HSCT cât mai precoce este crucială pentru supraviețuire, de aceea este esențial de a identifica formele infantile ale maladiei Krabbe. Controversat este momentul că, HTSC nu este indicat la cei cu formele cu debut tardiv, de ace-

Formele clinice ale maladiei Krabbe.

Forma clinică	Parametrii radiologici și biochimici	Manifestările clinice	Morbiditate/mortalitate
Forma infantilă (diagnosticată în primele 6 luni de viață).	RMN cerebral – demielinizare centrală cu predominanță la nivelul substanței albe și atrofia optică. LCR – uneori nivelul proteinei ridicat	Probleme de alimentare, spasticitate, hipertonie, hiperestezie, cecitate, surditate, demielinizarea periferică cauzează un declin progresiv al activității psihomotorii, slăbiciunea extremităților, ataxie și convulsii.	Deces în primii ani de la debut.
Forma infantilă-tardivă (diagnosticată între 6 luni și 3 ani de viață).	RMN cerebral – arii hiperintense de demielinizare a cerebelului și substanței cerebrale. LCR- uneori nivelul proteinei ridicat	Inițial dezvoltare normală, urmată de parestezie, descreșterea forței musculare, spasticitate, ataxie, parestezie, declin psihomotor, atrofie optică cu cecitate, simptomul sâmburelui de cireș, macrocefalie și convulsii.	Deces în primii ani de la debut.
Forma juvenilă (diagnosticată între 2-10 ani de viață)	RMN cerebral normal în stadii precoce. LCR – normal.	Dezvoltare normală urmată de disfuncție psihomotorie rapidă, degenerare lent progresivă a nervilor, iritabilitate, spasticitate, ataxie. Convulsiile pot fi prezente.	Durata vieții lungă cu simptome moderate.
Forma adultă (diagnosticată după 10 ani)	RMN cerebral fără modificări în studii precoce. LCR-normal	Neuropatie periferică, afecțiune cerebelară, disfuncție corticală, iritabilitate, spasticitate, ataxie, convulsii.	Durata vieții semnificativ lungă

RMN – Rezonanță magnetică nucleară, LCR – Lichid cefalorahidian.

ea este necesară o acuratețe în diagnosticul diferențial al formelor (cele cu debut precoce și cele cu debut tardiv). Consorțiumul din New York a elaborat și implementat un protocol în ajutorul clinicienilor cu scop de a identifica nou - născuții cu forme infantile ale maladiei Krabbe pentru a urgenta HSCT și a evalua copiii cu risc de manifestare tardivă a simptomelor (tab. 2). Din anul 2006 până în 2016 au fost testați peste 2 milioane de nou - născuți în New York [4] și doar 5 pacienți au fost confirmați ca având forma infantilă a maladiei Krabbe. La 4 pacienți a fost inițiat tratamentul prin HSCT. Primul pacient a beneficiat de această terapie la 32 zile de viață și posttransplantațional a dezvoltat anemie hemolitică autoimună și cardiomiopatie hipertrofică dependentă de steroizi. La vârsta de 8 ani, dezvoltarea verbală corespundea vârstei, însă prezenta întârziere semnificativă în dezvoltarea fizică, având incapacitate de a merge de sine stătător. Greutatea, talia și circumferința capului corespundeau valorilor sub percentila 3. Al doilea copil a beneficiat de transplant la a 31-a zi de viață, însă a decedat 53 de zile mai târziu, ca urmare a complicațiilor determinate de transplant și afectarea multiorganică. Al treilea copil depistat prin screening neonatal a fost determinat cu mutație patologică în stare homozigotă, părinții au refuzat transplantarea, astfel decedând la 18 luni de viață, ca urmare a complicațiilor maladiei. Al patrulea copil a beneficiat de transplant la a 41-a zi de viață. Cursul posttransplantațional a fost complicat de ”boala grefă”, iar la 5 ani prezenta retard sever în dezvoltare. Al cincilea copil a fost transplantat la 24 zile de viață. A decedat la a 69-a zi ca urmare a detresei res-

piratorii după o hipertensiune pulmonară progresivă [4]. Aceste rezultate arată o asociere semnificativă a HSCT cu morbiditatea și mortalitatea infantilă la copiii cu forma infantilă a maladiei Krabbe, ridicând o serie de întrebări despre eficacitatea acesteia la copiii diagnosticați prin screening neonatal. Se presupune ca totuși de la screeningul neonatal până la momentul transplantării e nevoie de o anumită perioadă de timp în care probabil, maladia progresează și astfel reduce din eficacitatea transplantării. O altă explicație a eficacității reduse în cazul HSCT ar fi determinată de debutul formei infantile chiar din perioada prenatală, relevându-se modificări ale substanței cerebrale chiar din săptămâna a 22-24 a fătului [5].

HTSC, ca opțiune de tratament în maladia Krabbe, rămâne încă la nivel de cercetare, necesitând continuarea studiilor clinice. De o importanță vadită pentru familiile cu risc, care în antecedente prezintă un copil bolnav cu maladia Krabbe este consilierea genetică și diagnosticul prenatal, cu scop de inițiere a HTSC în stadiile asimptomatice. Diagnosticul prenatal este posibil prin determinarea activității enzimei GALC sau testare molecular-genetică, în cazul în care se cunosc mutațiile patogene în familiile cu risc. Inițial se determină activitatea enzimei GALC la ambii părinți anterior diagnosticului prenatal. În perioada sarcinii, la 12 săptămâni de gestație se poate preciza activitatea ei din culturile vilozităților corionice sau între 15-18 săptămâni de gestație din cultura lichidului amniotic obținut în urma amniocentezei. Determinarea activității enzimatice GALC prenatal este sigură și deseori testarea molecular-genetică nu este necesară.

Tabelul 2.

**Barem de punctaj pentru considerarea HSC
la copiii cu maladia Krabbe (4).**

Parametrii	Punctaj
Examinare neurologică cu modificări patologice	2
RMN abnormal	2
Nivelul ridicat al proteinei în LCR	2
Conductibilitatea nervilor anormală	2
EEG cu activitate electrică a creierului anormală	1
Deleția homozigotă a 30-kb	4

HTSC este considerat atunci când sunt acumulate peste 4 puncte.

Concluzii. Maladia Krabbe reprezintă o eroare în-născută de metabolism cu stocaj lizozomal, ce afectează sistemul nervos central, având un declin devastator. Se necesită a fi considerată ca diagnostic diferențial în cazul maladiilor neurodegenerative cu debut precoce în perioada infantilă. Determinarea activității enzimei lizozomale GALC este indispensabilă pentru diagnosticul acestei patologii. Pentru scăderea mortalității și morbidității infantile este necesar diagnosticul cât mai precoce al maladii Krabbe și conlucrarea unei echipe multidisciplinare alcătuită din neurolog, genetician, oftalmolog, fizioterapeut, audiolog cu continuarea terapiei ocupaționale și simptomatice.

Bibliografie

1. Know et al. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 2018; 13:30.
2. Pavuluri P., Vadakedat S., Undu R., Uppulety S., Kandi V. Krabbe disease: Report of a Rare Lipid Storage and Neurodegenerative Disorder. *Cureus* 9(1):e 949. DOI 10.7759/cureus.949.

3. P.K. Duffner et al. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatric Neurology* 45 (2011) 141-148.

4. Melissa P. Wassertein et al. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genetics in Medicine*. 2016;1-9.

5. Ellis WG., Schneider El., McCulloch JR., Suzuki K., Epstein CJ. Fetal Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). Pathological and biochemical examination. *Arch Neurol* 1973; 29:253-257.

6. Christina R.Mikulka, Mark S.Sands. Treatment for Krabbe's disease: Finding the combination. *Journal of Neuroscience Research*. 2016; 94: 1126-1137.

7. Keri R. Maher, Andrew M. Yeager. Cellular transplant Therapies for globoid cell Leukodystrophy: Preclinical and Clinical Observations. *Journal of Neuroscience Research* 2016.;94: 1180-1188.

8. David A. Wenger. Krabbe disease. Last Update 31 March, 2011. *Gene Reviews*.

9. Johannes Zschocke, Georg F. Hoffman. *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatrics*. Second Edition. 2004. ISBN 3-7945-2385-7.

10. Tullus MS., Muranjan MN., Kondurkan PP., Bharrucha BA..Krabbedisease-clinical profile. *Indian Pediatr*. 2000 Sep;37(9):939-46.

11. Hatem Zayed. Krabbe Disease in the Arab World. *J Pediatr Genet*. 2015 Mar; 4(1): 1-8.

12. Nenad Blau et al. *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and Follow-up of Inherited metabolic diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. ISBN-978-3-642-40336-1.

13. Kyriake Sarafoglou, Georg F. Hoffman, Kral S: Roth. *Pediatric endocrinology and Inborn errors of metabolism*. Copyright 2009. ISBN 978-0-07-143915-2.