

# Wybrane leukodystrofie

## Leukodystrofie hipomielinizacyjne

Według katalogu McKusicka dotychczas zanotowano 26 jednostek chorobowych ze stałym brakiem lub niedoborem mieliny (HLD, *hypomyelinating leukodystrophy*). Jednak bieżąca analiza piśmiennictwa wskazuje, że tych chorób jest więcej, a część z nich nie ma do dziś ustalonej przyczyny genetycznej. Mogą ujawnić się począwszy od okresu płodowego, ale również w niemowlęctwie i dzieciństwie. Rozwój psychoruchowy tych pacjentów cechuje się głównie opóźnieniem ruchowym wskutek wiotkości, najczęściej osiowej; rozwój intelektualny w najcięższych postaciach może być również opóźniony, najczęściej jednak jest względnie lepiej zachowany. W okresie niemowlęcym występuje prawie zawsze oczopląs oraz świst krtaniowy. Klinicznie obserwuje się też najczęściej elementy zespołu pozapiramidowego w postaci ruchów mimowolnych, a w późniejszym okresie – dystonii. Z czasem napięcie mięśniowe ewoluuje w kierunku spastyczności. Odruchy głębokie są najczęściej zachowane, choć w przypadku współistnienia hipomielinizacyjnej neuropatii obwodowej są osłabione. Objaw Babińskiego może być nieobecny, niekiedy pojawia się w późniejszym okresie. Tarcze nerwów wzrokowych mogą być blade. W HLD5 występuje zaćma.

**Choroba Pelizaeusa-Merzbachera** (PMD, *Pelizaeus-Merzbacher disease*) to najczęstsza leukodystrofia hipomielinizacyjna, występująca z częstością ok. 1 : 400 000. Uwarunkowana jest mutacjami genu *PLP1*, kodującego dwa białka: lipoproteinę PLP oraz izoformę DM20 (drogą alternatywnego splajsingu). Dziedziczona jest recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X. Najczęstszym typem patogenicznej mutacji w materiale polskim jest duplikacja całego genu *PLP1*. W materiale polskim nie stwierdzono korelacji fenotypowo-genotypowej. Neuropatologicznie cały mózg jest zmniejszony; w obrazie mikroskopowym widoczny jest znaczny niedobór mieliny, nieliczne oligodendrocyty oraz reaktywna astro- i mikroglia. Zależnie od postaci i fazy choroby okołonaczyniowo można stwierdzić zachowane wyspy mieliny.

Chorują chłopcy, u których choroba może mieć postać wrodzoną, klasyczną lub paraparezy spastycznej typu 2; ta ostatnia, łagodniejsza postać może występować u kobiet – nosicielek mutacji. W początkowym okresie choroby stwierdza się uogólnioną wiotkość oraz opóźnienie rozwoju, głównie ruchowego, oczopląs i świst krtaniowy oraz ataksję mózdkową. Odruchy głębokie są zachowane. W postaci wrodzonej PMD dzieci są mikrosomiczne, mają znaczne małowłowie i są opóźnione psychoruchowo. Mają często drobne mimowolne ruchy mięśni

twarży i obwodowych części kończyn. W postaci klasycznej, oprócz opóźnienia ruchowego i ataksji, w różnym okresie – po miesiącach, a nawet latach – dochodzi do rozwoju spastyczności. Obserwuje się ponadto elementy zespołu pozapiramidowego – u młodszych dzieci ruchy mimowolne, u starszych – dystonię. Rozwój umysłowy jest różny – od prawidłowego do niepełnosprawności intelektualnej w stopniu głębokim. Na ogół wzrok jest długo zachowany, mimo cech zaniku nerwów wzrokowych w badaniu dna oka. RM mózgowia ujawnia rozległą hipomielinizację istoty białej mózgu (z zajęciem torebek wewnętrznych, zwłaszcza odnóg tylnych), pnia mózgu i mózdzku – zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2-zależnych (ryc. 5.1). U matek nosicielek istota biała może być niehomogennie zmieniona, z nieostrą granicą między korą a istotą białą.

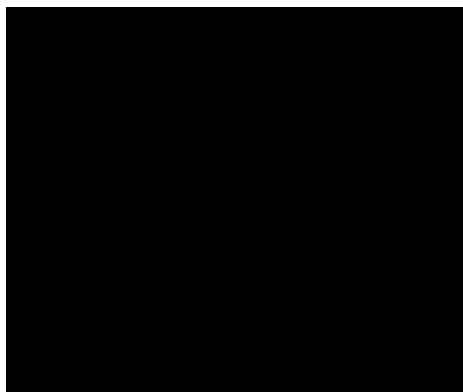


**Rycina 5.1.** Choroba Pelizaeusa Merzbachera u 2-letniego chłopca. Niezmielinizowana, lekko hiperintensywna cała istota biała łącznie z torebkami wewnętrznymi. RM sekwencja T2-zależna.

Diagnozę potwierdza badanie genetyczne – stwierdzenie mutacji w genie *PLP1*. Choroba ma charakter postępujący. Nie ma leczenia przyczynowego PMD, konieczna jest rehabilitacja ogólnousprawniająca, zapobiegająca przykurczom, prawidłowe odżywianie. Rodzina powinna być objęta poradnictwem genetycznym, ze względu na 50-procentowe ryzyko przekazania mutacji potomstwu. Niektórzy polscy pacjenci z łagodniejszą postacią PMD mieli przez lata rozpoznawane mózgowie porażenie dziecięce.

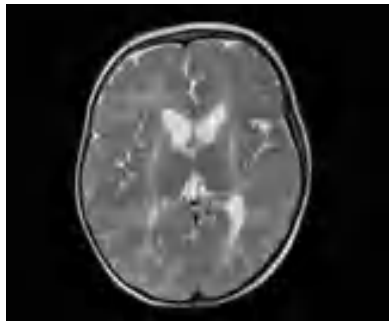
**Leukodystrofie hipomielinizacyjne (LH) 7, 8, 11 oraz 21** (*POLR-related hypomyelinating leukodystrophy*) są związane z autosomalnymi recesywnymi mutacjami w genach polimeraz RNA, odpowiednio w genach *POLR3A*, *POLR3B*, *POLR1C* oraz *POLR3K*. Są to niezwykle rzadkie choroby, mogące występować w postaciach pełnoobjawowych oraz poronnych. W postaci pełnoobjawowej, oprócz rozległej hipomielinizacji mózgowia w badaniu RM (ryc. 5.2), stwierdza

się niekiedy hipodoncję/oligodoncję (brak zawiązków niektórych zębów) oraz hipogonadyzm hipogonadotropowy, stąd postać ta nosi nazwę zespołu 4H. U tych chorych nie pojawiają się samoistnie cechy dojrzewania płciowego. Niekiedy są niscy wskutek niedoboru hormonu wzrostu. Objawy te mogą zmylić lekarza – może on podejrzewać, że ma do czynienia wyłącznie z wielohormonalną niedoczynnością przysadki lub zespołem Turnera. Ząbkowanie jest niekiedy opóźnione, brak jest niektórych zawiązków zębów mlecznych i stałych. Sporadycznie opisywano ząbkowanie noworodkowe. Przebieg LH7/8 jest najczęściej powolny i postępujący. Z reguły, im wcześniej choroba się ujawni, tym cięższa jest jej postać. W pełnoobjawowym zespole 4H najczęściej obserwuje się opóźnienie rozwoju ruchowego, niezgrabność ruchową, uogólnioną wiotkość oraz powoli postępującą ataksję. W zależności od postaci choroby dochodzi do narastania zaburzeń neurologicznych i regresu umysłowego lub otępienia. W postaciach o początku w wieku wczesnodziecięcym przebieg jest postępujący i do zgonu dochodzi w pierwszej dekadzie życia. Im późniejszy wiek ujawnienia, tym przebieg jest w miarę stacjonarny. Rozwój umysłowy może być prawidłowy. Chorzy mogą wykazywać jedynie różnego stopnia niezgrabność ruchową. Ze względu na zmiany w osłonkach nerwów obwodowych odruchy głębokie są osłabione, a objaw Babińskiego występuje dopiero po latach. W diagnostyce klinicznej pomocne jest wykonanie pantomogramu ujawniającego hipodoncję. Rozpoznanie potwierdza badanie genetyczne. Leczenia przyczynowego nie ma, wskazana jest rehabilitacja ruchowa, przy niedoborach hormonalnych konieczne jest leczenie hormonalne. Ryzyko dla potomstwa rodziców, nosicieli mutacji, wynosi 25%.



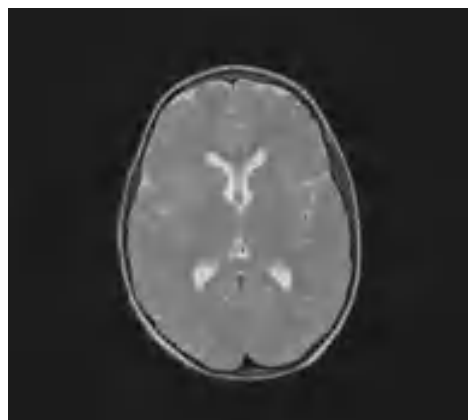
**Rycina 5.2.** Leukodystrofia z hipomielinizacją, hipodoncją, hipogonadyzmem hipogonadotropowym (zespół 4H) u 17-letniej chorej. Hiperintensywność całej istoty białej oraz jej zmniejszona objętość wskutek braku mielinizacji, w tym niezymielinizowane torebki wewnętrzne oraz nieco poszerzone komory boczne. RM T2-zależny.

**Leukodystrofia z hipomielinizacją oraz zanikiem zwojów podstawy i mózdku** – HLD6 (H-ABC, *hypomyelination with basal ganglia and cerebellar atrophy*) to ultraradka choroba, wywołana dominującymi mutacjami w jednym allelu genu *TUBB4*. Neuropatologicznie istota biała zawiera jedynie śladowe ilości mieliny i oligodendrocytów oraz reaktywną astroglejozę. Aksony są względnie zachowane. W skorupach i głowach jąder ogoniastych widoczny jest zanik neuronów. W mózdku obserwuje się zanik warstwy ziarnistej i drobinowej oraz wybiórczo – niektórych komórek Purkiniego. Zmianom tym towarzyszy nasilona reaktywna glejoza astrocytarna i mikroglejowa. W postaci wrodzonej ruchy płodów są słabe; może występować wielowodzie. Dzieci najczęściej od urodzenia są wiotkie, zwłaszcza osiowo, mają oczopląs. Niekiedy wiotkość pojawia się u nich w pierwszych miesiącach życia, a przy tym przejściowo obserwuje się skłonność do ułożenia odgięciowego. Rodzą się z prawidłowymi parametrami urodzeniowymi, jednak z czasem przyrost obwodu głowy jest spowolniony i pojawia się małogłowie wtórne. Po kilku miesiącach dochodzi do narastającego napięcia w kończynach i rozwija się zespół piramidowo-pozapiramidowy z dystonią, rzadziej choreoatetozą i spastycznością. Odruchy głębokie są zdecydowanie wygórowane. W postaciach o późniejszym początku może być błędnie rozpoznawana postać piramidowo-pozapiramidowa mózgowego porażenia dziecięcego. Mogą wystąpić również drgawki. Rozwój umysłowy dzieci z HLD6 najczęściej jest nieprawidłowy. Badanie RM ukazuje rozległą hipomielinizację (ryc. 5.3), przy czym w początkowym okresie choroby stwierdza się postępujący zanik prążkowania (głównie skorup i głów jąder ogoniastych), a na dalszym etapie najczęściej ich zanik. Z czasem zmiany zanikowe obejmują również mózdzek i całe mózgowie. Choroba ma charakter postępujący i, w zależności od ciężkości przebiegu, prowadzi do zgonu w 2. albo 3. dekadzie życia. Leczenia przyczynowego nie ma. Ryzyko dla potomstwa rodziców chorego jest populacyjne.



**Rycina 5.3.** Leukodystrofia hipomielinizacyjna z zanikiem zwojów podstawy i mózdku u 15-miesięcznej dziewczynki (HABC, HLD6). Hiperintensywny sygnał całej istoty białej, silniej hiperintensywna zanikająca skorupa. RM T2-zależny.

**Zespół delecji 18q(-)** jest związany z brakiem podstawowego białka mieliny (MBP, *myelin basic protein*), dla którego gen znajduje się w końcowym odcinku długiego ramienia chromosomu 18. Obraz kliniczny jest różny w zależności od wielkości delecji i związanego z tym ubytku materiału genetycznego. Najczęściej obserwuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wiotkość lub niezgrabność ruchową, małowłowie, niekiedy różne cechy dysmorficzne twarzy, w tym uszu (łącznie z zarośnięciem przewodu słuchowego i/lub niedosłuchem bądź głuchotą), niekiedy wady serca, rzadziej wady kończyn i narządów płciowych. W cięższych postaciach obserwuje się oczopląs, ataksję, zespół pozapiramidowo-pozapiramidowy. W najłagodniejszych postaciach występują jedynie wiotkość i niewielka niezgrabność ruchowa, rozwój umysłowy może mieścić się w granicach tzw. szerokiej normy. Dopiero badanie RM wykonane z innych powodów może ujawnić upośledzoną mielinizację. Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest prawidłowe. Obraz RM mózgu charakteryzuje się słabym zróżnicowaniem sygnału kory i istoty białej z nieostro odgraniczonymi ogniskami o różnej intensywności sygnału, niekiedy „jakby rozmytymi” w sekwencjach T2-zależnych, FLAIR oraz T1-zależnych (ryc. 5.4); może występować zanik mózdzku. W diagnostyce niezbędne są badania genetyczne – analiza chromosomów metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej (aCGH).

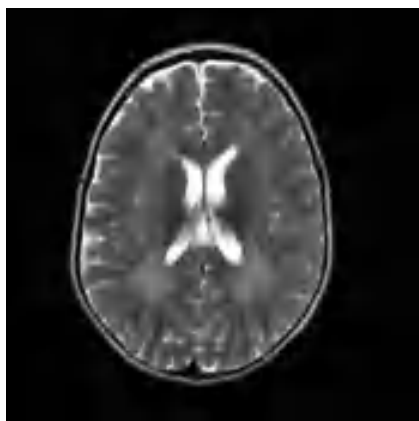


**Rycina 5.4.** Zespół delecji 18q(-). RM mózgu charakteryzuje się słabym zróżnicowaniem sygnału kory i istoty białej z nieostro odgraniczonymi ogniskami o różnej intensywności sygnału, niekiedy „jakby rozmytymi” w sekwencjach T2-zależnych, FLAIR oraz T1-zależnych.

## Leukodystrofie demielinizacyjne

Leukodystrofie demielinizacyjne mogą ujawnić się w każdym wieku, najczęściej po różnym okresie prawidłowego rozwoju. Mają charakter postępujący. Ich początek zazwyczaj jest nietrudny do uchwycenia – pojawiają się postępujące zaburzenia ruchowe, takie jak ataksja i nieprawidłowości chodu, ale też niekiedy regres rozwoju lub otępienie. Niektórym z leukodystrofii demielinizacyjnych towarzyszą niekiedy zaburzenia emocjonalne i psychiatryczne – m.in. depresje lub zespoły schizofrenopodobne. We wszystkich przypadkach podstawą rozpoznania jest badanie neuroobrazowe metodą RM.

**Leukodystrofia metachromatyczna (MLD, *metachromatic leukodystrophy*)** to najczęstsza z genetycznie uwarunkowanych leukodystrofii demielinizacyjnych, występująca z częstością ok. 1 : 20 000 urodzeń. Zaliczana jest do chorób lizosomalnych. Uwarunkowana jest recesywnymi mutacjami genu *ARSA*, kodującego enzym arylosulfatazę A. Ma charakter postępujący. Neuropatologicznie stwierdza się aktywną demielinizację z reaktywną astroglejozą oraz rozsiane makrofagi zawierające złogi sulfatydów, barwiące się metachromatycznie błękitem toluidyny. We wczesnej fazie choroby okołonaczyniowo stwierdza się pasma zachowanej mieliny. MLD ujawnić się może począwszy od 1.–2. r.ż. do wieku dorosłego. U najmłodszych dzieci, po okresie prawidłowego rozwoju psychoruchowego, pojawiają się: ataksja, regres rozwoju, a w ciągu kilku miesięcy rozwijają się tertrapareza spastyczna, dysfagia, a następnie zespół odmóżdzenia. W płynie mózgowo-rdzeniowym można stwierdzić podwyższenie stężenia białka. U starszych dzieci początkowym objawem może być osłabienie siły mięśniowej wskutek obwodowej polineuropatii, następnie obserwuje się ataksję i regres rozwoju oraz postępujący zespół spastyczny czterokończynowy, niekiedy z elementami dystonii, dysartrii i dysfagii. W MLD dorosłych obserwuje postacie z ataksją, paraparezą spastyczną, powolnym otępieniem, a nawet postacie z izolowanym otępieniem, niekiedy zaburzeniami emocjonalnymi, a także objawami przypominającymi schizofrenię. We wszystkich postaciach może wystąpić kamica pęcherzyka żółciowego czy dróg moczowych wskutek tworzenia się złogów siarczanu cerebrozydu. W RM mózgowia widoczne są obustronne zmiany w istocie białej obu półkul mózgu, hiperintensywne w sekwencjach T2-zależnych. W początkowym okresie choroby widoczne są rozchodzące się promienisto cienkie pasma zachowanej tkanki (ryc. 5.5), a po latach istota biała jest całkowicie zniszczona. Nie istnieje skuteczne leczenie przyczynowe. W kilku ośrodkach na świecie próbuje się stosować eksperymentalną terapię genową; trwają również prace nad eksperymentalną enzymatyczną terapią zastępczą.



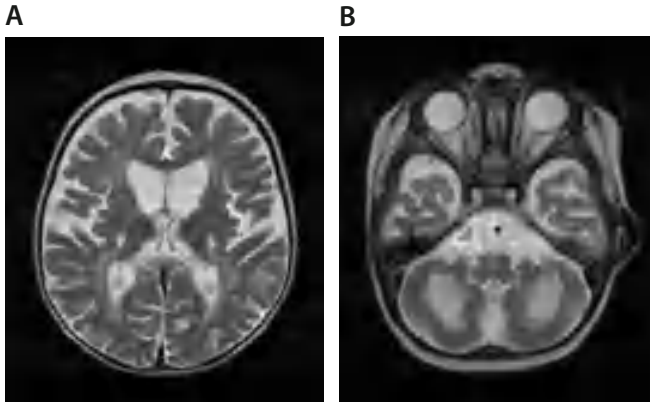
**Rycina 5.5.** Leukodystrofia metachromatyczna u 3-letniego chłopca we wczesnej fazie choroby, w 3. miesiącu od zachorowania. RM – hiperintensywność istoty białej w sekwencjach T2-zależnych, widoczny zachowany zrąb włókien nerwowych.

W diagnostyce preferuje się obecnie badania genetyczne, jako pewniejsze; tym bardziej, że w MLD stwierdzono wyraźną korelację genotyp–fenotyp. Możliwe jest też badanie enzymatyczne dla stwierdzenia resztkowej aktywności arylosulfatazy A. Ze względu na 25-procentowe ryzyko dla potomstwa nosicielej mutacji rodzina powinna być objęta poradnictwem genetycznym.

**Leukodystrofia globoidalna** (GLD, *globoid leukodystrophy*) Krabbe to postępująca choroba lizosomalna, przebiegająca z demielinizacją. Uwarunkowana jest recesywnymi mutacjami genu *GALC*, kodującego  $\beta$ -galaktocerebrozydazę. W patogenezie odgrywa rolę nie tylko spichrzanie galaktolipidów, w tym galaktosfingozyny (psychozyny), ale też toksyczne działanie tego metabolitu oraz nasilona aktywacja mikrogleju. Komórki mikrogleju spichrzając wymienione wyżej metabolity tworzą tzw. komórki globoidalne. Neuropatologicznie widoczna jest rozlana demielinizacja z odczynową astrocytarną glejową włóknistą, a okołonaczyniowo liczne wielojądrowe komórki globoidalne. GLD może ujawnić się od okresu niemowlęcego do późnej starości. Najczęściej, bo w 90%, występuje postać niemowlęca, ujawniająca się głównie w pierwszym półroczu, która objawia się szybkim regresem rozwoju, ogromną drażliwością i nadwrażliwością na bodźce, drgawkami, szybko postępującą tetraparezą spastyczną, ślepotą, głuchotą, z następowym odmóżdżeniem i śmiercią w 2. r.ż. W RM widoczne są rozległe uszkodzenie istoty białej z jej obrzękiem oraz zanik mózgowia, charakterystyczny jest zwłaszcza obrzęk nerwów wzrokowych. Postać dziecięca i postać młodzieńcza ujawniają się w pierwszych latach życia: ataksją, postępującym zespołem piramidowym, regresem rozwoju, utratą wzroku i słuchu. Niekiedy



współistnieje polineuropatia demielinizacyjna. W RM stwierdza się obustronne zmiany demielinizacyjne w półkulach mózgu, mózdzku i pniu mózgu (ryc. 5.6). Najrzadsza jest postać typu dorosłych, która ujawnia się zaburzeniami chodu i ataksją, a niekiedy pogorszeniem wzroku lub stopniowo narastającym otępieniem. W badaniu neurologicznym stwierdza się paraparezę spastyczną, odruchy mogą być zachowane lub – jeśli występuje polineuropatia – osłabione. W tej postaci zmiany demielinizacyjne stwierdza się w RM w istocie białej płatów ciemieniowych i potylicznych półkul mózgu, pniu mózgu i mózdzku. W zajętych obszarach opisywane są zwapnienia, jako hiperintensywne ogniska w sekwencjach T1-zależnych i SWI. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego można wykryć różnego stopnia podwyższenie stężenia białka, najwyższe w postaci niemowlęcej. Diagnostyka opiera się na badaniu genetycznym, wykryciu patogennych wariantów w obu allelach genu *GALC* lub enzymatycznym, wykazującym resztkową, tj. poniżej 5%, aktywność enzymu galaktocerebrozydazy. Ryzyko dla potomstwa nosicieli mutacji wynosi 25%.

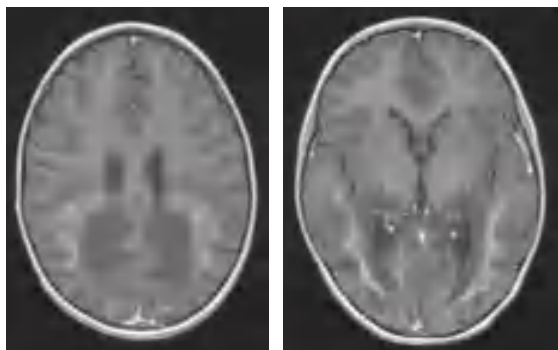


**Rycina 5.6.** A) leukodystrofia globoidalna (choroba Krabbego) u 11-miesięcznego chłopca. W RM lekka hiperintensywność istoty białej mózgu w sekwencjach T2-zależnych i ogniskowo w odnogach tylnych torebek wewnętrznych w miejscu dróg piramidowych; B) silna hiperintensywność istoty białej mózdzku.

**Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD)** to recesywna choroba peroksyosomalna uwarunkowana mutacjami genu *ABCD1*, zlokalizowanego w miejscu Xq28, kodującego białko będące transporterem błonowym. Występuje z częstością 1 : 20 000–50 000 urodzeń. Patologia polega na odkładaniu w tkankach kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (VLCFA, *very long chain fatty acids*), głównie w mózgowiu, korze nadnerczy i jądrach. Neuropatologicznie w istocie białej mózgu, w centrum zmian



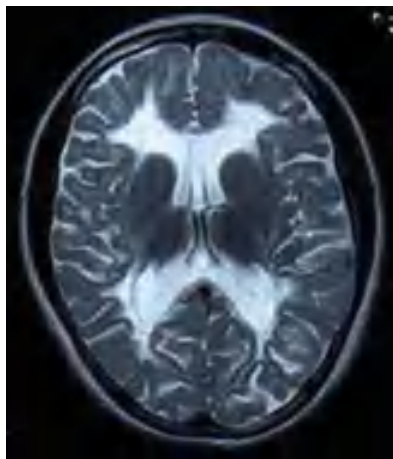
obecne jest rozległe uszkodzenie tkanki z resztkami aksonów, wypustek astrocytów i oligodendrocytów. Ku obwodowi widoczny jest stan zapalny z licznymi makrofagami fagocytującymi mielinę. W przypadku mielopatii stwierdza się postępujące zwyrodnienie aksonów. Choroba dotyczy przede wszystkim osób płci męskiej; w rzadkich przypadkach chorują obciążone mutacją kobiety, u których może rozwinąć się mielopatia z objawami paraparezy spastycznej. Klinicznie obserwuje się postacie mózgowe (ok. 60% przypadków) ujawniające się pomiędzy 2,5. a 60. r.ż., częściej u chłopców i młodych mężczyzn, ze szczytem zachorowań w wieku 4–8 lat oraz adrenomieloneuropatię, która może wystąpić w każdym wieku, rozwijającą się najczęściej w 3. dekadzie życia. U ponad 70% chorych stwierdza się niewydolność nadnerczy (chorobę Addisona) wymagającą leczenia hormonalnego. Postać mózgowa ujawnia się szybko postępującymi zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami emocjonalnymi, niekiedy napadami drgawek. Pojawiają się zaburzenia chodu, problemy ze wzrokiem, płaczliwość, drażliwość, niedosłuch. Przy niedoczynności nadnerczy mogą występować zapaści/omdlenia. Szybko narasta spastyczny niedowład czterokończynowy i w ciągu ok. 2 lat dochodzi do zgonu. W diagnostyce biochemicznej w surowicy stwierdza się podwyższenie stężenia VLCFA. W badaniu RM mózgu obecne symetryczne zmiany demielinizacyjne z charakterystyczną obwódką zapalną, najczęściej obustronnie w okolicy potylicznej (ryc. 5.7), rzadziej w innych lokalizacjach. Diagnostyka opiera się na badaniu genetycznym. Dotychczas nie znaleziono leczenia przyczynowego. Jak dotąd najskuteczniejszą metodą okazał się allogeniczny przeszczep szpiku przeprowadzony na bardzo wczesnym etapie choroby, kiedy nie doszło jeszcze do rozwoju zmian w mózgu. Próby normalizacji stężenia VLCFA w surowicy



**Rycina 5.7.** Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X u 7-letniego chłopca. Typowe zmiany w demielinizacyjne z obwódką zapalną w sekwencji T1+ kontrast (dzięki uprzejmości prof. R. Śmigła).

za pomocą preparatu Oleju Lorenza okazały się nieskuteczne. Nie jest znany czynnik zapoczątkowujący zmiany patologiczne w mózgu; opisano bliźnięta jednojajowe, z których tylko jedno rozwinęło mózgową postać choroby. Rodziny chorych, ze względu na 50% ryzyko przekazania zmutowanego genu potomstwu, powinny być objęte poradnictwem genetycznym.

**Leukodystrofia ze znikającą istotą białą (VWM, *vanishing white matter*)** to rzadka leukodystrofia uwarunkowana autosomalnymi recesywnymi mutacjami jednego z pięciu genów kompleksu eIF2B. U dzieci rozwija się na podłożu hipomielinizacji i opóźnionej mielinizacji; z czasem dochodzi do postępującego ubytku osłonek mielinowych oraz rozwoju torbieli. Do zaburzeń dochodzi wskutek zaburzonej funkcji głównie astrocytów, ale też oligodendrocytów. Neuropatologicznie w centralnej i okołokomorowej istocie białej stwierdza się znaczny niedobór lub brak mieliny oraz liczne zmiany torbielowate o różnej wielkości. Wokół tych obszarów widoczne są astrocyty o pogrubiałych wypustkach oraz rozplam mikrogleju. Obwodowo – w miejscach gdzie mielina jest zachowana – stwierdza się zwiększoną liczbę oligodendrocytów. Z czasem ujawnia się zanik zwojów podstawy. W obrazie RM widoczne jest stopniowe znikanie istoty białej, której sygnał zbliża się do sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego (ryc. 5.8). W postaci wrodzonej (*Cree leukoencephalopathy*) chore dzieci są od początku wiotkie, zwłaszcza osiowo, mają małogłowie, rzadko przeżywają okres niemowlęcy. W przypadku ujawnienia się choroby w późniejszych latach (postać klasyczna) początek może



**Rycina 5.8.** Leukodystrofia ze znikającą istotą białą (VWM) u 3-letniej chorej – RM w sekwencji T2-zależnej – silna hiperintensywność istoty białej wokół rogów przednich i tylnych, sygnał zbliżony do sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego.

być trudny do uchwycenia – jako potykanie się, drżenie rąk i głowy, zwłaszcza po przebudzeniu, ale też ostry, tj. po niewielkiej infekcji z gorączką lub urazie głowy dochodzi do śpiączki, regresu rozwoju, pojawienia się objawów ze strony układu nerwowego. Występują ataksja, wiotkość osiowa i kończyn, dysartria, często obserwuje się również dyskinezy, a odruchy głębokie mogą być osłabione. Objaw Babińskiego występuje niestale i jest on objawem późnym. Z czasem rozwija się zespół pozapiramidowo-mózdkowo-piramidowy ze spastycznością. Mogą, zwłaszcza w okresach zaostrzeń, występować drgawki. Rozwój umysłowy, zależnie od czasu ujawnienia się choroby, jest względnie zachowany, jednak z czasem ulega pogorszeniu. U dorosłych VWM objawia się przedwczesnym otępieniem i niekiedy zaburzeniami psychicznymi. Urazy głowy i infekcje z gorączką mogą skokowo znacznie pogorszyć przebieg choroby, dlatego należy im zapobiegać. W postaciach ujawniających się w dzieciństwie leukodystrofii u kobiet towarzyszy najczęściej niewydolność jajników (owarioleukodystrofia). Skutecznego leczenia, poza suplementacją hormonalną, w owarioleukodystrofii nie ma. Chorzy wymagają rehabilitacji ogólnousprawniającej i terapii zajęciowej, a rodziny objęcia poradnictwem rodzinnym, ze względu na 25-procentowe ryzyko wystąpienia choroby u potomstwa nosicieli mutacji. W Europie najczęstsze są mutacje w genie *EIF2B5*, a u jednej z polskich rodzin z Podhala wykryto mutacje genu *EIF2B2*. Diagnostyka opiera się na badaniu genetycznym. Ostatnio pojawiła się nadzieja na wprowadzenie leku guanabenz, który przyniósł poprawę kliniczną w modelu zwierzęcym.

**Choroba Alexandra** (AxD, *Alexander disease*) to bardzo rzadka leukodystrofia uwarunkowana autosomalną dominującą mutacją genu *GFAP*, spowodowana genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową funkcją astrocytów (astrocytopatia). Patologicznie zmienione białko GFAP gromadzi się w cytoplazmie i wypustkach astrogleju jako tzw. włókna Rosenthala (RF, *Rosenthal fibers*). Masywne spichrzanie tych włókien obserwuje się głównie okołonaczyniowo, okołokomorowo i podwyściółkowo, ale też w całym mózgu. Prowadzi to do zwiększenia masy i rozmiarów mózgu, co skutkuje wielkogłowie. AxD najczęściej występuje sporadycznie, choć dzięki poprawie diagnostyki genetycznej, coraz częściej wykrywa się mutacje u jednego ze zdrowych/bezobjawowych rodziców. W badaniu neuropatologicznym w istocie białej stwierdza się prawie całkowity brak mieliny oraz nieliczne oligodendrocyty – zwłaszcza w płatach czołowych, a okołonaczyniowo, podoponowo oraz podwyściółkowo, złogi RF.

Obserwuje się pełne spektrum tej choroby – od okresu płodowego do wieku dorosłego. W zależności od czasu ujawnienia się cechą charakterystyczną jest wielkogłowie prawdziwe (postać wrodzona i wczesnodziecięca) lub względne – w stosunku do niedoboru wzrostu. U niemowląt dochodzi niekiedy