

PREZENTĂRI DE CAZ / CASE REPORTS

Leucodistrofia metacromatică forma juvenilă: cazul unor surori gemene

The Juvenile Form of Metachromatic Leukodystrophy (MLD):
the Case of Twin Girls

Laura Nussbaum*¹, Peter Wagentristsl*², Axinia Corcheș*³, Luminița Ageu*⁴,
Lavinia Hogeș*⁵, Bianca Micu-Șerbu⁴, Daiana Morariu⁶, Doina Dragoș⁶,
Liliana Nussbaum⁷, Andrei Todica⁸

REZUMAT

Leucodistrofia metacromatică este o boală rară neurometabolică, cauzată de deficitul enzimei lizozomale arilsulfataza A (ARSA). Absența sau deficitul arilsulfatazei duce la acumularea de cerebrosid-sulfatide la nivelul mielinei din sistemul nervos central (SNC) și sistemul nervos periferic (SNP), producând în timp demielinizarea. Aceasta, la rândul său, determină SNC și PNS să se deterioreze progresiv ceea ce conduce la disfuncții caracteristice ale neuronului motor central și periferic. Caracteristicile clinice ale disfuncției cerebrale cum ar fi tulburări de mers, vorbire, auz și probleme vizuale apar treptat, devin progresive și letale în timp. Pacientele noastre, în vârstă de 10 ani, cu dezvoltare normală, până în urmă cu 4 luni, prezintă agitație psihomotorie, comportament bizar, ecolalie imediată și întârziată, regres școlar, enurezis mixt, simptome care s-au agravat treptat. Deși simptomele de la intenare au plecat spre o afecțiune psihiatrică, este foarte importantă investigarea neurologică, biologică și imagistică a fiecărui caz în parte; abordarea multidisciplinară a dus la stabilirea diagnosticului.

Rezultatele obținute la investigațiile efectuate au fost sugestive pentru leucodistrofia metacromatică. S-a efectuat tratament simptomatic și consiliere adecvată cu privire la boală și la prognosticul ei, respectiv suport psihologic.

Cuvinte cheie: leucodistrofia metacromatică, tulburarea dezintegrativă, demielinizare, deficitul arilsulfatazei A

ABSTRACT

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare neurometabolic disease caused by the deficiency of the lysosomal enzyme arylsulfatase A (ARSA) activity. The absence or deficiency of arylsulfatase A leads to accumulation of cerebroside sulfate within the myelin of the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system (PNS). This in turn, causes the CNS and PNS to progressively deteriorate leading to both features of central and peripheral motor neuron dysfunctions. The clinical features of brain dysfunction like gait disturbance, speech, hearing and visual problems appear gradually, become progressive and fatal over time. Our 10 years old patients, who were developmentally normal, until 4 month ago, show psychomotor restlessness, anxious mood, bizarre behavior, imediat and delayed echolalia, school setback, mixed enuresis, symptoms which gradually increased. Although the symptoms within the hospitalization period advocated for a psychiatric disorder, the neurological, biologic and imaging investigation of each case is very important; multidisciplinary approach led to a full diagnosis. The results of their investigations were suggestive of metachromatic leukodystrophy. Symptomatic treatment and adequate counseling concerning the disorder and its prognosis, as well as psychological support were done.

Key words: metachromatic leukodystrophy, disintegrative disorder, demyelination, arylsulfatase A deficit

¹ Șef de Lucrări Disciplina Pedopsihiatrie, Departamentul de Neuroștiințe, Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș" Timișoara, Medic primar psihiatrie pediatrică, Șef Secție Clinica de Psihiatrie Copii și Adolescenți, Timișoara

² Medic primar pediatrie, Krankenhaus der Barmh. Brüder, Johannes von Gottplatz 1, Eisenstadt, Austria

³ Medic primar neurologie și psihiatrie pediatrică, Șef Secție Clinica de Neurologie Copii și Adolescenți, Timișoara

⁴ Student doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș" Timișoara

⁵ Asistent Universitar Disciplina de Psihologie, Departamentul de Neuroștiințe Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș" Timișoara

⁶ Medic rezident psihiatrie pediatrică, Clinica de Neurologie și Psihiatrie Copii și Adolescenți, Timișoara

⁷ Medic primar psihiatrie și neurologie pediatrică și psihiatrie adulți, Medic Șef Centrul de Sănătate Mintală pentru Copii și Adolescenți, nr. 5, Timișoara

⁸ Doctor medicină nucleară, Ludwig-Maximilians-University, Department of Nuclear Medicine, Klinik für Nuklearmedizin, München, Germany

* Autorii – au drepturi egale – prim autori

Autor de corespondență: Laura Nussbaum
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

¹ Senior Lecturer Pedopsychiatry Discipline, Neurosciences Department, University of Medicine and Pharmacy "V. Babeș" Timișoara, Senior clinician Pediatric Psychiatry, Head of the Clinic of Child and Adolescent Psychiatry, Timișoara

² Senior Clinician Pediatrics, Krankenhaus der Barmh. Brüder, Johannes von Gottplatz 1, Eisenstadt, Austria

³ Senior Clinician Pediatric Neurology and Psychiatry, Head of the Clinic of Child and Adolescent Neurology, Timișoara

⁴ PhD. Student of the University of Medicine and Pharmacy "V. Babeș" Timișoara

⁵ As. Prof., Psychology Discipline, Neurosciences Department, University of Medicine and Pharmacy "V. Babeș" Timișoara

⁶ Pediatric Psychiatry Fellow, Clinic of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Timișoara

⁷ Senior Clinician Pediatric Psychiatry and Neurology and Adult Psychiatry, Head of the Mental Health Department for Children and Adolescents no. 5, Timișoara

⁸ PhD., Nuclear Medicine, Ludwig-Maximilians-University, Department of Nuclear Medicine, Klinik für Nuklearmedizin, München, Germany

* The authors - have equal rights - principal authors

Corresponding Author: Laura Nussbaum
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

Introducere:

Leucodistrofia metacromatică este o boală neurodegenerativă, transmisă autosomal recesiv, care se caracterizează printr-un deficit de arilsulfatază A. Acest lucru duce la acumularea de glicolipide sulfatate în țesuturile de mielină ale sistemului nervos și într-o măsură mai mică, în organele viscerale, cum ar fi ficatul, vezica biliară și rinichii. În sistemul nervos central această acumulare are ca rezultat demielinizarea progresivă [1]. Leucodistrofia metacromatică a primit numele după modul în care celulele cu acumulare de sulfatide apar când sunt privite la microscop. Leucodistrofia metacromatică este împărțită în trei subtipuri clinice în funcție de vârsta de debut: forma infantilă, juvenilă și adultă [2, 3]. Impactul factorilor genetici și de mediu nu este încă bine elucidat. Descriem cazul unor gemene monozigote cu leucodistrofie metacromatică cu debut juvenil, care împărtășesc un mediu comun, au aceleași mutații genetice și la care s-a demonstrat o sincronicitate remarcabilă în declinul neurologic.

Prezentare de caz:

Prezentăm cazul a două surori gemene în vârstă de 10 ani și 3 luni (RS și VS), din mediu rural, aflate la prima internare în Clinica de Psihiatrie și Neurologie pentru Copii și Adolescenți Timișoara, care sunt aduse de mamă pentru stări de neliniște psihomotorie, dispoziție anxioasă, comportament bizar, ecolalie imediată și tardivă, regres școlar, enurezis mixt, care ar fi apărut la scurt timp după o psihotraumă.

Antecedente personale: provin din sarcină gemelară, născute la 8 luni, dezvoltare neuro-psihică corespunzătoare pe etape de vârstă până în urmă cu 4 luni; au fost vaccinate conform schemei MS.

Antecedente heredo-colaterale: ne semnificative; nu se cunosc date despre tatăl pacientelor.

Condiții de viață: pacientele locuiesc cu bunicii și unchiul matern în condiții modeste; tatăl a părăsit familia din perioada în care mama era însărcinată. Relațiile familiale sunt tensionate, unchiul fiind alcoolic și heteroagresiv verbal și fizic; mama lucrează în străinătate de mai mulți ani, vizitându-și fiicele în concediu.

Pacientele frecventează școala de la vârsta de 7 ani, cu rezultate satisfăcătoare până în toamna 2015, când învățatoarea atrage atenția asupra unui regres cognitiv și a modificărilor de comportament.

Din istoric reținem că simptomatologia a debutat cu stări de neliniște psihomotorie, dispoziție anxioasă, comportament bizar, ecolalie imediată și tardivă,

regres școlar, enurezis mixt, simptome debutate afirmativ în urmă cu o lună anterior internării, după ce afirmativ, pacientele au asistat la un eveniment psihotraumatizant (unchiul matern și-a produs leziuni prin tăiere pe tegumente).

Examen obiectiv: echilibrate cardio-pulmonar; abdomen suplu, elastic, mobil cu mișcările respiratorii, nedureros spontan și la palpare; loje renale libere, diureză prezentă.

Examen neurologic: ortostatism și mers posibil; probele de coordonare nu se pot efectua (pacientele nu înțeleg comenzile verbale); hiporeflexie osteo-tendinoasă; RCP flexie bilateral; fără semne de iritație meningească; NC perechile I-XII relații normale;

Examen psihic pacienta RS:

Pacientă cu ținută îngrijită, facies hiperexpresiv, cu grimase, mișcări dezordonate, atitudine dezinhibată. Câmp de conștiință clar. Orientată temporo-spațial.

Contactul psihic se realizează facil, contactul vizual se menține cu intermitență; pacienta prezintă o atitudine dezinhibată.

Pacienta prezintă hipoprosexie de concentrare și persistență, perioade prelungite de deficit atențional în cadrul activității auto-inițiate și deficit în spectrul atenției vizual-spațiale;

- fără tulburări în sfera percepției în momentul examinării;
- hiperestezie senzorială la unii stimuli auditivi alternând cu perioade de dezinteres față de unii stimuli verbali;
- hipomnezii de fixare și evocare;
- bagaj lexic sărac; Limbaj expresiv dezvoltat sub nivelul vârstei cronologice.

Se evidențiază o regresie a abilităților limbajului expresiv și o scădere a comprehensiunii limbajului vorbit. Limbajul receptiv pare mai afectat decât cel expresiv conturându-se un regres atât al limbajului expresiv cât și al celui receptiv.

Se constată perseverări, pacienta repetând stereotip aceleași cuvinte sau propoziții, ecolalii imediate și întârziate, prozodie particulară, un deficit sintactic, semantic și pragmatic și un deficit în articulare.

Se conturează aspectul de agnozie verbală auditivă (AVA) cu inabilitatea de a decoda limbajul pe canal auditiv cu o relativă prezervare a abilității de a decoda limbajul scris ce ar putea fi cauzat de o disfuncție a lobului temporal.

Procesarea semantică atât în privința producției cât și a comprehensiunii limbajului depinde de regiuni specializate din lobul temporal și frontal.

Se constată de asemenea o afectare a abilității producției limbajului voluntar, pacienta recurgând la exprimări precum "tan, tan, tan", "Daaa, Daaa, Daaa".

Aceste simptome nu se datorează unei injurii ale unei arii corticale specifice, ci afectării fasciculului arcuat ce trece de la nivelul lobului temporal, prin ventricolul lateral, spre regiunile anterioare.

Aceste particularități ale limbajului conturează aspectul de incoerență ideo-verbală și uneori de limbaj ininteligibil.

În planul expresiei grafice se constată o regresie a abilităților grafo-motorii și o dezorganizare a scrisului care devine ininteligibil.

În planul afectivității se constată o marcată labilitate emoțională cu treceri de la euforie cu râs nemotivat și dezinhibiție afectiv comportamentală la anxietate sau agresivitate (îmbrățișează personalul, râde nemotivat). Trăirile sunt incongruente, afectând comunicarea socială.

Activitatea este parazitată de activități și comportamente stereotipe. Jucăriile sunt mânuite nefuncțional.

Inițierea mișcărilor voluntare este afectată. Se constată manierisme: mișcări repetitive, stereotipe, precum fluturarea mâinilor, țopăit.

Prezintă episoade de hiperactivitate dezorganizată, fără scop, ce oscilează cu indiferență.

Se constată deficite majore în execuția sarcinilor și în ceea ce privește problem-solving-ul.

Comportamentul de autoservire este parțial regresat, are nevoie de ajutor pentru igiena personală, îmbrăcare, coborâtul scărilor (nu știe să inițieze mișcările pentru coborârea scărilor).

Apetitul alimentar este conservat, cu unele dificultăți incipiente în înghițirea solidelor. Are insomnie de adormire, ameliorată după introducerea tratamentului.

Examen psihic pacienta VS:

Examenul psihic al sorei gemene VS evidențiază aceeași regresie a abilităților cognitive și de limbaj, regres al limbajului receptiv/expresiv, un grad discret mai scăzut al perturbării comunicării sociale.

Pacienta prezintă ecolalie întârziată, nu și imediată, comportamente repetitive și prozodie particulară.

Spre deosebire de sora RS, VS prezintă o tendință mai mare de izolare și uneori intoleranță la apropierea altor persoane.

Totuși limbajul expresiv pare mai bine conservat, limbajul este mai monoton, mai telegrafic, adesea structurat sub forma unor propoziții simple substantiv/verb, care omit reguli gramaticale.

Modificările în privința comportamentului social sunt discret mai moderate ca la sora geamănă.

Anamneza, examenul obiectiv, neurologic și psihic ne-au orientat spre **diagnosticul de etapă (de probabilitate):**

Tulburare dezintegrativă a copilăriei, conform criteriilor de diagnostic DSM IV [4]:

- Pacientele au avut o dezvoltare evident normală în primii ani după naștere, comunicau verbal și non-verbal, aveau joc și comportament corespunzător vârstei;
- A apărut o pierdere a achizițiilor anterioare (înaintea vârstei de 10 ani) în ceea ce privește limbajul expresiv și receptiv, controlul sfincterian, atitudine socială și comportament adaptativ, joc;
- Au apărut deteriorări calitative ale interacțiunii sociale, ale limbajului expresiv și au apărut manierisme motorii;
- Nu sunt îndeplinite criteriile pentru Tulburarea pervazivă de dezvoltare sau Schizofrenie;

Pentru precizarea diagnosticului, s-au efectuat următoarele explorări complementare țintite:

- Analize - hemoleucograma, transaminaze, uree, creatinină, glicemie, examen urină - toate relații normale;
- EEG:
 - Pacienta RS: Traseu cu ritm de fond theta cu descărcări de vârfuri bifazice nesistematizate.
 - Pacienta VS: Traseu cu ritm de fond theta, cu discretă asimetrie interemisferică și Sharp Waves generalizate;
- Consult oftalmologic: FO - aspect normal (ambele paciente);
- *Examen psihologic pacienta RS: QI<33 Binet Simon*

Pacienta se ridică de pe scaun, sare, vorbește în ecou, repetă stereotip "da! da!"; prezintă un gest repetat de țuguire a buzelor, un comportament dezorganizat; când e pusă să numere fără a sări de pe scaun, reușește să numere până la 20.

Are și momente scurte în care tonul vorbirii este normal și răspunde la o sarcină simplă fără a fi analitică.

- *Examen psihologic pacienta VS: QIV=60, QIP=35, QI=43 WISC*

Pacienta prezintă oscilații bruște în comportament, vorbire alintată, ecolalie.

Desenul este semnificativ degradat.

L. Bender: retard/regres marcat; indici organicitate

Nu poate răspunde la sarcini simple uneori (ex: câte picioare are un câine? 10), dar dă răspuns corect la sarcini mai complexe (ex: prin ce se aseamănă pruna și pișca? Fructe)

Scrie câteva cuvinte după dictare, dar aspectul este disgrafic, dezorganizat.

La nivelul acestei etape s-a considerat diagnosticul pe axe :

- I. Tulburare dezintegrativă a copilăriei;
- II. Retard mintal mediu $QI=43$ WISC (pacienta VS) și Retard mintal sever $QI=33$ B. Simon (pacienta RS);
- III. -
- IV. Probleme cu rețeaua de suport primar.
- V. $GAF=55$ (pacienta VS); $GAF=40$ (pacienta RS).

Diagnostic diferențial de etapă:

În prima etapă de diagnostic, am pledat pentru tulburare dezintegrativă a copilăriei, diferențiind-o de celelalte tulburări pervazive de dezvoltare prin faptul că debutul a fost după vârsta de 9 ani și evoluția a fost progredientă, spre deosebire de tulburarea de spectru autist și tulburarea Asperger, unde achizițiile anterioare nu se pierd și se pot face progrese psihomotorii [4].

Am exclus sindromul Rett care prezintă degradare neurologică de asemenea, pe baza ataxiei trunchiului și pierderii funcției de prehensiune a mâinii și a debutului mai timpuriu în sindromul Rett. Sindromul Rett este o tulburare observată în mod caracteristic la fete, care este asociată cu câteva mutații diferite ale proteinei genei care codifică metil-CPG-proteina2 de legătură (MeCP2). Mutații au fost descoperite în variantele sindromului Rett și la cei de sex masculin cu retard mintal și la copiii cu autism ocazional. Deoarece există mai multe cazuri atipice în cadrul unui spectru larg de manifestări clinice - din cauza severității clinice variabile, reflectând probabil tipul și locul mutației genetice MeCP2 cuplat cu posibile variații în inactivarea X-cromozomului - sindromul Rett ar trebui să fie întotdeauna luat în considerare în diagnosticul diferențial cu orice regres cognitiv, în special la fetele cu autism (Shanen et al, 2004) [5].

Am exclus de asemenea Tulburarea Developmentală Multiplă Complexă (MCDD), entitate asemănătoare cu TSA (Tulburarea de spectru autist), descrisă de

Cohen, care se diferențiază de TSA prin caracteristici clinice și comportamentale (Buitelaar, Van der Gaag, 1998).

Această entitate diagnostică neinclusă în DSM IV. sau ICD 10, presupune excluderea diagnosticului de autism sau VEOS (Very Early Onset Schizophrenia, schizofrenia cu debut foarte timpuriu) și cuprinde frici, fobii neobișnuite, episoade de comportament dezorganizat, alături de afectarea comportamentului social și o severă perturbare a atașamentului, având debut în jurul vârstei de 5 ani [4,6].

Au fost excluse de asemenea simptomele autistic-like: retardul mintal cu afectarea interacțiunii sociale și stereotipii și Hiperactivitatea asociată cu întârzierea mintală și mișcări stereotipe (ICD 10), pacientele având un istoric de dezvoltare normal până la vârsta de 9 ani [6].

O mare parte din cercetarea lingvistică a fost dedicată studiului tulburării de limbaj semantic-pragmatic și deficitelor asociate cu privire la tulburările de limbaj receptiv în autism (Tager-Flusberg, 2003) și s-au efectuat corelații electrofiziologice ale deficitelor semantice la copiii inteligenți cu autism (Dunn, Bates, 2004).

Este important de menționat aici, că există copii care suferă o regresie autistă catastrofală (tulburare dezintegrativă) la vârsta preșcolară sau școlară; deși tulburarea dezintegrativă este considerată, în general, ca având o evoluție mai gravă decât autismul (Volkmar, Cohen, 1989) [7].

În comparație cu copiii cu regresie, din autism, cei cu tulburare dezintegrativă a copilăriei prezintă mai des sentimentul de frică în timpul perioadei pierderii vorbirii, prezintă mai frecvent stereotipii după pierderea vorbirii, împreună cu un profil intelectual semnificativ mai neuniform (Kurita et al, 2004) [8]. Riscul de epilepsie este de 70 % (Mouridsen și colab, 1999) [9].

În tulburarea dezintegrativă a copilăriei, regresia este mai profundă, cu o regresie cognitivă generală.

În cadrul tulburărilor de dezvoltare ale limbajului, regresia nu e tipică pentru toate cazurile, regresia de limbaj putând să apară în unele cazuri ca o înrăutățire a dezvoltării deja anormale existente a limbajului (Tuchman, Klein et al, 2000), fără nici o evidență a vreunei abnormalități bioelectrice sugestive, a unei tulburări cunoscute sau orice altă cauză aparentă.

În cadrul Tulburărilor de dezvoltare ale limbajului, agnozia verbală auditorie, limbajul receptiv și

expresiv sunt în general perturbate. Susceptibilitatea genetică la tulburări ale limbajului este indicată și prin intermediul agregării cazurilor în cadrul familiei extinse și a apariției la gemenii monoziagoți. S-a sugerat o bază genetică comună pentru imaturitatea motorie și tulburările de dezvoltare ale limbajului. Gena anormală FOXP2 de pe cromozomul 7q31, se asociază cu vorbirea dispraxică.

Pe baza istoricului de viață: absența mamei, a îngrijirii neadecvate, a unei posibile depriveri afective și a mediului familial tensionat, nestimulativ și a unei adevizivități nediscriminatorii (îmbrățișează personalul), a comportamentului regresiv, dar care a apărut de scurt timp, la 10 ani, s-a exclus și diagnosticul de Tulburare reactivă de atașament.

Deoarece pacientele au fost aduse pentru o modificare a comportamentului social și o regresie apărută în legătură cu o psihotraumă, a fost necesară excluderea unei cauze reactive, care poate cauza regresia cognitivă și de limbaj tranzitorie și fluctuații în funcționarea mentală, dar acestea se ameliorează prin scoaterea din mediu, prin psihoterapie și administrarea medicației.

Cauzele psihice și psihologice - tulburările emoționale severe, mutismul electiv datorat evenimentelor de viață dificile sau dezastrelor, pot provoca episoade tranzitorii de regresie cognitivă / limbaj, sau fluctuații ale funcțiilor mentale. Mutismul electiv poate fi ușor diferențiat de alte tulburări care cauzează regresia limbajului pe baza caracteristicilor clinice tipice și lipsei modificărilor EEG-ului și a altor constatări de laborator.

Părinții au tendința de a atribui regresia unor cauze de mediu, cum ar fi în cazul pacientelor noastre gemene, pentru care regresia cognitivă a fost corelată cu un eveniment psiho-traumatizant.

Activități epileptiforme în EEG sunt de asemenea, observate la unii copii cu disfazie de dezvoltare (Picard et al, 1998), adăugând dificultăți la diagnosticul diferențial al sindromului Landau-Kleffner și tulburărilor conexe. S-a exclus sindromul Landau-Kleffner (afazie cu epilepsie), pacientele noastre ne reprezentând crize epileptice.

Alte condiții neurologice cu deteriorarea cognitivă/ de limbaj la copii, pot fi o caracteristică a multor afecțiuni neurologice degenerative progresive, cum ar fi leukodistrofiile, panencefalita sclerozantă subacută (PESS), boala Wilson și coreea Huntington.

În cele din urmă, o pierdere de auz progresivă dobândită în etapele critice ale achiziției limbajului,

poate da naștere regresiei lingvistice până la surditate.

Regresia lingvistică izolată, cu excepția sindromului Landau-Kleffner sau afaziei epileptice dobândite este rară. Regresia lingvistică apare de obicei în contextul autismului sau în contextul unei regresii cognitive generalizate, în multe afecțiuni diferite ale copilăriei, cu sau fără epilepsie sau descărcări EEG epileptiforme (într-o treime din cazurile cu sindrom Landau-Kleffner nu există nici o istorie de convulsii, începe în jurul vârstei de 10-12 ani și este însoțită de regresie lingvistică, hiperactivitate, accese de mânie, agresivitate sau deficiențe ale comunicării sociale.

Sindromul Landau-Kleffner și alte tulburări epileptice, caracterizate electroclinic prin status epileptic în timpul somnului lent (ESES), regresia autistă, tulburările dezintegrative ale copilăriei, și tulburările de limbaj, de dezvoltare ar trebui să fie în mod special incluse în diagnosticul diferențial al regresiei de limbaj sau cognitive.

Tulburările neurologice caracterizate prin deteriorarea limbajului/ cognitivă (Rogers, 2004) apar în: descărcări epileptiforme critice cu sau fără epilepsie (tulburări cognitive tranzitorii, statusul epileptic non-convulsiv, sindroamele epileptice cu regresie autistă cognitivă (de limbaj) și anomalii EEG- Sindromul Landau-Kleffner, unde si spikeuri continue în timpul somnului lent (CSWS), Tulburarea de dezvoltare pervazivă (regresia autistă, sindromul Rett, tulburarea dezintegrativă); tulburări de dezvoltare a limbajului; alte cauze neurologice, inclusiv demența copilăriei: PESS (Panencefalita sclerozantă subacută), boala Wilson, leukodistrofiile și cauzele psihice și psihologice. Deși cele mai multe dintre aceste tulburări au caracteristici distinctive, ele prezintă multe constatări clinice și de laborator care se suprapun, iar o tulburare poate evolua într-o alta de-a lungul timpului (McVicar, Shinnar, 2004) [10, 11]. Într-adevăr, diferite sindroame și tulburări clinice rezultă din implicarea diferitelor regiuni ale creierului cu diverse etiologii, deși ele împărtășesc un mecanism patogenetic comun.

Cercetările recente subliniază faptul că tulburarea dezintegrativă ar fi de fapt o boală metabolică neidentificată încă [4, 12]. Având în vedere acest considerent, s-au continuat investigațiile suplimentare, cu atât mai mult cu cât pe parcursul internării evoluția a fost degradantă, motiv pentru care s-a solicitat **RMN cerebral**.

RMN-ul cerebral a evidențiat la **pacienta VS:** leziuni demielinizante în hipersemnal T2 ale întregii

substanțe albe periventriculare, aspect de fluture, bilateral simetric, leziuni extinse și în corpul calos; leziuni în hipersemnal T2 la nivelul căii piramidale, la nivelul nucleilor bazali și la nivelul mezencefalului bilateral simetric (Fig. 1, Fig. 2).

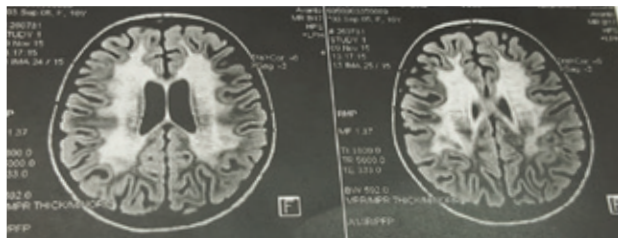


Figura 1. RMN cerebral al pacientei VS

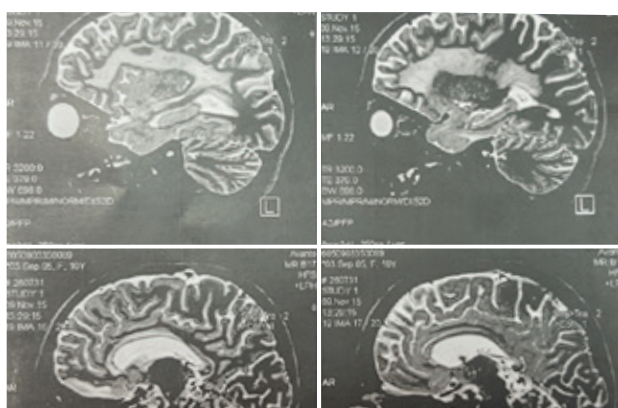


Figura 2. RMN cerebral al pacientei VS

RMN-ul cerebral al pacientei RS a evidențiat modificări difuze simetrice de semnal în substanța albă periventriculară fronto-temporo-parietală - hipersemnal FLAIR;

T2 cu benzi liniare în izosemnal care dau un aspect tigrat leziunilor; hiposemnal T1, fără priză de SDC, fără hemosiderină, modificări date de o demielinizare difuză;

Demielinizarea afectează parțial și fibrele subcorticale frontale și temporale bilateral, genunchiul și spleniumul corpului calos, brațul posterior al capsulei interne bilateral și tracturile corticospinale în segmentul mezencefalic;

Pe secvența DWI și ADC sunt vizibile arii liniare cu restricție de difuzie situate la periferia leziunilor fronto-temporo-parietale bilateral corespunzătoare demielinizării active. (Fig. 3, Fig. 4).

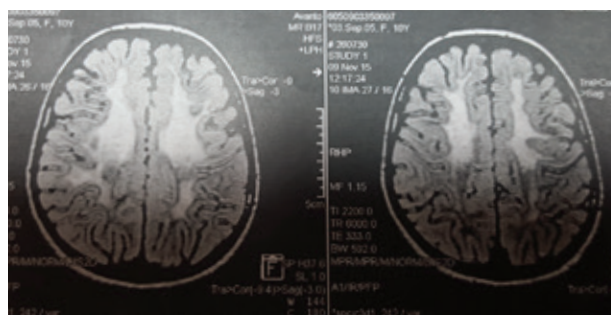


Figura 3. RMN cerebral al pacientei RS

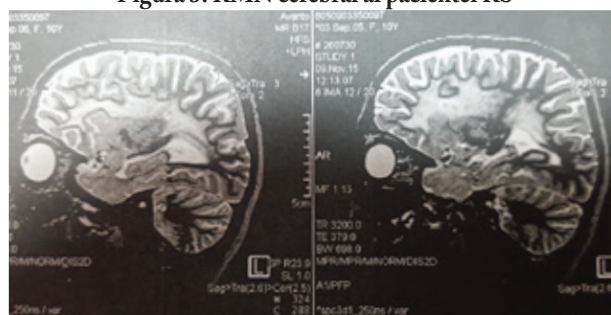


Figura 4. RMN cerebral al pacientei RS

Aceste rezultate, datorită degradării recente, ridică suspiciunea de Panencefalită subacută sclerozantă sau de Leucodistrofie metacromatică [13].

În continuare s-a recoltat sânge și au fost dozați anticorpilor antirujeolici care au avut valoarea de: Ac. Anti virus rujeolic IgG = 1521 Ui/ml la pacienta RS și valoarea de 1887 Ui/ml la pacienta VS. De asemenea, s-a recoltat lichid cefalorahidian (LCR) din care s-au dozat anticorpilor antirujeolici, iar rezultatul a infirmat diagnosticul de Panencefalită subacută sclerozantă.

Pentru diagnostic de certitudine s-au completat investigațiile cu dozarea arilsulfatazei A și rezultatele au dovedit o scădere marcată a acesteia la ambele paciente (Fig. 5).



Figura 5. Rezultate ale dozării arilsulfatazei A

Aceste rezultate ne-au facilitat orientarea diagnosticului spre **Leucodistrofia metacromatică** [14, 15].

Astfel, în cele din urmă, anamneza, examenul obiectiv, explorările paraclinice ne-au permis conturarea **diagnosticului pozitiv de Leucodistrofie metacromatică forma juvenilă**.

Diagnosticul pozitiv de Leucodistrofia metacromatică e susținut de **criteriile de diagnostic**:

- regresul neuro-psihiic;
- RMN cerebral;
- dozarea Arilsulfatazei A (din ser și urină).

Diagnostic diferențial:

Se impune trecerea în revistă a următoarelor elemente de diagnostic diferențial:

Pe baza anamnezei care relevă un debut relativ acut cu modificări aparent recente în statusul mental se impune diferențierea de encefalomielitele diseminative acute, care sunt precedate, însă, de o infecție și afectează predominant substanța albă, lucru neevidentiat în anamneză.

Se pune problema diferențierii între tulburările noninfecțioase, probabil autoimune – (encefalomielitele demielinizante acute, scleroza multiplă); Bolile demielinizante inflamatorii sau infecțioase – PESS (Panencefalita Subacută Sclerozantă), leucoencefalițele progresive multifocale. [16]

În scleroza multiplă infantilă (EIMS) cu debut între 1-5 ani, SM cu debut după 10 ani (DIMS) și cea juvenilă (JSM) între 10-16 ani s-au descris afectări cognitive, dar frecvent copiii cu Scleroză Multiplă prezintă o formă poli-simptomatică (sindrom piramidal, mielopatie, ataxie, semne extrapiramidale, pierderea vederii și crize convulsive).

Modificările în LCR la copiii cu Scleroză Multiplă sunt: prezența imunoglobulinelor oligoclonale, titruri ridicate ale imunoglobulinelor G (IgG) și IgM, benzile oligoclonale (OCB) de IgG în LCR și sunt absente în sânge la 53% din copii.

RMN-ul la copiii cu un atac inițial al EIMS sau DIMS seamănă cu imaginile ADEM (Encefalomielite diseminate acute). Leziunile RMN trebuie să întrunească criteriile stabilite în privința diseminării în spațiu la adulți.

La copiii cu SM apar mai puține leziuni în substanța albă.

La MRI și MRS (spectroscopie) la copii, se descriu atrofii cerebrale și pierderea integrității axonale.

În **PESS** apare deteriorarea mentală, crizele mio-

clonice, mișcările involuntare și EEG caracteristic cu complexe Radermecker. De asemenea titrul anticorpilor antirujeoși este crescut. Probele biologice au exclus PESS.

Se va proceda la diagnosticul diferențial al bolilor ereditare ale metabolismului mielinei (Adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatică, deficiența multiplă a sulfatazei, boala Krabbe, boala Alexander).

De asemenea se vor exclude pe baza anamnezei bolile toxice și **leucoencefalopatia post hipoxic-ischemică**. Prin progresivitatea leziunilor se elimină patologia ante- și perinatală care este neprogresivă.

Dintre bolile degenerative care afectează primar substanța albă vom trece în revistă:

Adrenoleucodistrofia X linkată. Forma cerebrală debutează între 5-8 ani, cu perturbare graduală în ținută/mers și afectare cognitivă, pigmentație anormală, atacuri de plâns și țipete, contracturi spastice ale membrilor inferioare, ataxie și nivele ridicate ale lanțurilor de acizi grași în plasmă (VLCFA). Analiza genetică evidențiază mutația ABCD 1 la cromozomul Xq28 [17].

Boala Alexander – forma juvenilă debutează între 5-9 ani, semnele bulbare apărând invariabil în forma juvenilă. La RMN modificările substanței albe predomină frontal, la nivelul ganglionilor bazali, talamus și trunchi cerebral [17, 18].

Boala Krabbe – forma juvenilă simptomele predominante includ neuropatie motorie și senzorială, parapareză spastică și atrofie optică, iar în LCR apare proteinorahia. Analiza genetică identifică gena GALC localizată pe cromozomul 14. La RMN leziunile substanței albe sunt mai restrânse afectând regiunea periventriculară, corpul calos și lobii occipitali [17, 18].

Deficiența de Saposină B (în cazul acestei tulburări se acumulează sulfatidele la nivelul sistemului nervos, chiar dacă nivelul enzimei Arilsulfatază A este normal, acumularea datorându-se non-activării corespunzătoare a enzimei).

Alte boli ce afectează substanța albă cerebrală – Evaluările imagistice ale copiilor cu tulburări neurologice și deteriorare cognitivă evidențiază situații, entități care nu se pot încadra în categoriile descrise.

Diagnostic final:**LEUCODISTROFIE METACROMATICĂ
FORMA JUVENILĂ****Tratament:**

Tratamentul paleativ poate ajuta în mare parte în ceea ce privește simptomatologia și de obicei îmbunătățește calitatea vieții pacientului.

În prezent nu există un tratament care să vindece leucodistrofia metacromatică. Copiii cu leucodistrofie cu debut juvenil sau debut tardiv prezentând anumite simptome, primesc tratament ce se limitează la managementul simptomelor [19].

Pacienții presimptomatici cu leucodistrofie infantilă tardivă, la fel ca și cei cu forma juvenilă sau adultă care sunt fie presimptomatici, fie au simptome ușoare sau absente au obținut transplantul de măduvă (incluzând transplantul de celule stem), care este sub investigație pentru a se observa dacă încetinește sau oprește progresia bolii de la nivelul sistemului nervos central [20].

Oricum, rezultatele de la nivelul sistemului nervos periferic au fost mai puțin dramatice și rezultatele pe termen lung ale acestor terapii au fost mixte și neomogene încă.

O metodă de succes obținută recent a implicat celulele stem prelevate din măduva copiilor bolnavi și infectând celulele cu retro-virus, s-au înlocuit genele mutante ale celulelor stem cu genele sănătoase înaintea reinjecției lor pacientului, unde au fost multiplicat. În urma acestei tehnici, copiii până în 5 ani, s-au prezentat în condiții bune, au mers la grădiniță, în timp ce la această vârstă copiii ce sufereau de această boală nu puteau nici să vorbească [20, 21].

Multiple opțiuni de tratament viitoare sunt investigate în prezent. Acestea includ terapia genică, terapia de înlocuire enzimatică (TÎE), terapia reducerii de substrat (TRS) și potențial terapia amplificării enzimice (TAE) [22, 23].

Terapiile prin transplant de măduvă osoasă și celule stem:

Mai multe studii sunt în derulare continuând să îmbunătățească eficacitatea și să reducă riscurile transplantului de măduvă și de celule stem. Sunt studiate și transplanturile de sânge ombilical și rutinele cu pregătire redusă.

În prezent, sunt cercetate două abordări diferite ale terapiei genice în leucodistrofia metacromatică: terapia genică cu transplant de celule stem autologe și *terapia genică intracerebrală (studii clinice de fază I/II)* [22, 23].

Terapia de înlocuire enzimatică (TÎE):

Shire HGT- Terapii Genetice Umane dezvoltă și studiază Terapia lor de înlocuire enzimatică intratecală SHP 611 (fostă HGT-1110).

Terapia reducerii de substrat:

Cooper Health System (New Jersey) a sponsorizat un studiu clinic în derulare pentru a determina eficacitatea și siguranța unui antagonist de vitamină K (Wafarina) în tratarea leucodistrofiei metacromatice în 2009.

Tratamentul pacientelor discutate este simptomatic cu Timostabilizator (Neurotop retard 300 mg), anxiolitic (Alprazolam) și Neurotrofic (Omega 3.6.9 și Biocebral), obiectivele tratamentului fiind creșterea calității vieții acestor pacienți. De asemenea, pacientele au fost incluse în programe de psihoterapie familială și suportivă și de consiliere psihologică.

Evoluția este progresivă, cu posibila apariție a sechelelor neurologice, a crizelor convulsive și a complicațiilor medicale (suprainfecții).

Prognosticul imediat și pe termen lung este rezervat (Fig. 6).

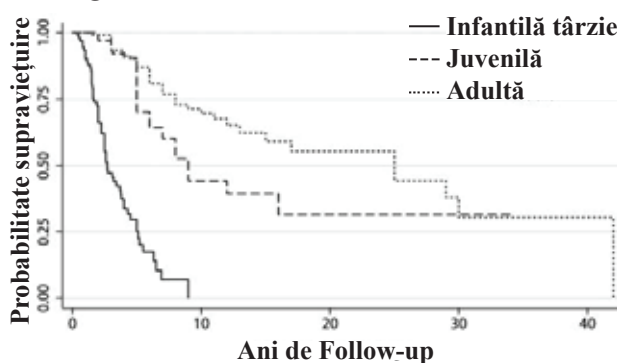


Figura 6. Probabilitatea de supraviețuire de la debutul simptomelor, în cele trei subtipuri de leucodistrofie metacromatică

Factori de prognostic negativ: apariția fulminantă a simptomelor cognitive și inexistența tratamentului curativ în prezent.

Particularitatea cazului: deși simptomele de

la intenare au pledat pentru o afecțiune psihiatrică (reactivă la psihotrauma suferită recent și anumite criterii fiind întrunite), este foarte importantă investigația neurobiologică și imagistică a fiecărui caz în parte; abordarea multidisciplinară a dus la stabilirea diagnosticului.

Discuții: am descris în această prezentare cazul complex al unor gemene monozigote diagnosticate cu Leucodistrofie metacromatică forma juvenilă. Am efectuat o analiză de supraviețuire globală a cazurilor de leucodistrofie metacromatică publicate ca rapoarte de caz, în scopul de a evidenția istoria naturală a leucodistrofiei metacromatice față de informațiile disponibile anterior. Supraviețuirea în subtipul infantil este mai scăzută decât în celelalte două subtipuri. Pacienții adulți prezintă un curs al bolii mai favorabil, cu o supraviețuire de la momentul diagnosticului de 25 de ani. Interesant, s-a constatat o creștere a supraviețuirii în toate grupele de vârstă de-a lungul timpului, chiar în lipsa modificării tratamentelor curative, aceasta reflectă probabil o îmbunătățire în tratamentul de susținere [19].

Prezentarea de caz a gemenelor cu leucodistrofie metacromatică cu formă juvenilă demonstrează că evoluția este progresivă și în același timp sistemică. Și-au pierdut abilitățile școlare dobândite, comportamentul de autoservire s-a diminuat, nu mai prezintă control sfincterian, încep să aibă dificultăți la coborârea scărilor, tulburări de alimentație care pot duce la malnutriție. Cu măsuri de montare de tub gastric, măsurile de precauție de igienă și de acoperire cu antibiotice adecvate, pacienții pot supraviețui într-o stare vegetativă timp de luni și ani de zile. Analiza noastră asupra datelor anterioare a dovedit că supraviețuirea la 5 ani a fost de 25%. De menționat, totuși, cazurile ușoare ar fi putut fi sub-raportate.

Simptomele inițiale ale copiilor și adulților cu leucodistrofie metacromatică forma juvenilă sau adultă sunt predominante de dificultăți comportamen-

tale. Natura insidiosă a simptomelor cognitive ridică probleme de diagnosticare rapidă și reprezintă o provocare pentru clinicienii din mai multe discipline. Unii pacienți cu leucodistrofie metacromatică juvenilă pot beneficia de transplant de celule stem hematopoietice, dacă este efectuat cât mai devreme după debutul bolii [20, 21].

Recent, la pacienții cu leucodistrofie metacromatică s-a efectuat transplant de celule stem. Sunt necesare tehnici performante pentru diagnosticare precoce.

Deși în prezent opțiunile terapeutice pentru leucodistrofia metacromatică sunt foarte limitate, au fost înregistrate progrese recente în tehnologia de substituție enzimatică și terapia genică. Experimente pe animale cu leucodistrofia metacromatică sunt încurajatoare [22, 23].

Rămâne de văzut dacă terapia de substituție enzimatică va avea beneficii pe termen lung pentru sistemul nervos central; mai poate fi luat în considerare faptul că aceasta ar putea fi folosită în combinație cu alte abordări. Modelele de supraviețuire ce derivă dintr-o trecere în revistă a literaturii, nu pot înlocui un studiu de istorie naturală realizat cu atenție, în scopul de a stabili rata de progresie a leucodistrofiei metacromatice.

Concluzii:

Deși leucodistrofiile în prezent, nu pot fi vindecate cu certitudine, este importantă diagnosticarea cât mai rapidă. Diagnosticul poate facilita o viziune mai realistă și consilierea genetică adecvată a familiilor și poate permite familiei să se concentreze pe îngrijiri paleative sau tratamente experimentale. Așteptăm studii în anii următori pentru a adăuga mai multe detalii referitoare la factorii de mediu, precum și studii experimentale pentru a elucida modificările genetice și a inova și dezvolta terapiile existente și a le implementa ca terapii în practica clinică uzuală.

*

* *

Introduction:

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is an autosomal recessive neurodegenerative disease, characterized by the lack of arylsulfatase A.

This leads to the accumulation of sulfated

glycolipids in the nervous system myelin sheaths and to a lesser extent, in the visceral organs such as the liver, the gall bladder and the kidneys.

In the nervous central system, this accumulation

has the progressive de-myelinization as result [1]. Metachromatic leukodystrophy is named after how cells accumulating sulphatides, appear when viewed under a microscope.

Metachromatic leukodystrophy is divided into three clinical subtypes depending on the age of onset: infantile, juvenile and adult form [2, 3].

The impact of the genetic and environmental factors is not yet well understood. We describe the case of monozygotic twins with juvenile-onset metachromatic leukodystrophy, which share a common environment, the same genetic mutations that demonstrated a remarkable synchronicity in the neuropsychiatric decline.

Case report:

We present the case of twin sisters aged 10 years and 3 months (RS and VS) residents of rural areas, at the first hospitalization in the Psychiatry and Neurology for Children and Adolescents Clinic Timișoara, brought by the mother for psychomotor restlessness states, anxious mood, bizarre behavior, delayed echolalia, school setback and mixed enuresis, which have appeared after a psychotrauma.

Personal history: they are coming from twin pregnancy, born at 8 months. Neuro-psychological development according to the appropriate age stages until 4 months ago; they were vaccinated according to the MH scheme.

Family history: not significant, no data is known about their father.

Life conditions: patients live with their grandparents and the maternal uncle in modest conditions; the father left the family when the mother got pregnant. The family relationships are strained: the uncle is an alcoholic, being verbally and physically aggressive; the mother is working abroad and is visiting her daughters during holidays.

The patients attend school from the age of 7 with satisfactory results until the autumn of 2015, when the teacher draws attention to the cognitive decline and the changes of their behaviour.

From their history we note that their symptoms started with psychomotor restlessness states, mood anxiety, bizarre behavior, immediate and delayed echolalia, school regress, mixed enuresis and affirmative the symptoms started a month before the hospitalization, after witnessing a psychotraumatic

event (the maternal uncle produced himself lesions by cutting his teguments).

Objective Exam: cardiopulmonary balanced; soft and elastic abdomen, mobile respiratory movements, spontaneous and painless on palpation; free renal lodges, present diuresis.

Neurological examination: standing and walking possible; evidence of coordination can not be made (patients do not understand verbal commands); osteo-tendinous hyporeflexia; bilateral Babinski in flexion; no signs of meningeal irritation; CN -I-XII pairs in normal relations;

Psychiatric examination patient RS:

Patient with accurate carriage, hyperexpression facies, facial grimacing, uninhibited attitude; Temporo-spatial oriented auto and allo-psychic;

Field of clear consciousness; The psychic contact relatively easily achieved, maintaining eye contact during the interview but of short duration;

Concentration and persistence hypoprosexia de concentrare și persistență; Prolonged attention spans during self-initiated activity; Impaired in broadening the spatial spread of visual attention.

Lack of concentration.

Without any pathologic signs in the area of perception in the moment of examination.

Oversensitivity to stimuli alternates with periods of non-responsiveness.

Expressive language developed below chronological age, speech and expressive language difficulties, ideo-verbal incoherence jumping from one idea to another, until echolalia is noticed.

Language disturbance are evidenced: regression of language skills, inadequate comprehension of speech.

The comprehension of discourse is more impaired than the expression giving the aspect of mixed receptive/expressive language deficit.

Language processing deficits are evident – production of overlearned scripts and perseveration by incessant repetitive questioning.

The aspect of verbal auditory agnosia (VAA) is created by the inability to decode the speech presented to the auditory channel with relative preserved ability to decode language presented to the visual channel posibil caused by the temporal lobe dysfunction. The semantic processing in both production and comprehension relies on specialized regions within the temporal lobe and the frontal

areas; the left temporal damage being a predictor of delayed language production some – what later in development.

Immediate echolalia or delayed perseveration, abnormal prosody, syntax, semantics and pragmatics and speech articulation deficit (aphemia) – a disruption in the patient's voluntary speech production ability and recurring utterances such as “tan tan tan”; “yes, yes”, can be observed.

This symptom is not associated with the injury of a specific cortical area, but with damage to the left superior arcuate fasciculus passing from the temporal lobe over the lateral ventricle to the anterior regions.

The regression of graphomotor skills is observed; the writing is disorganised, alexia is noticed.

Marked emotional lability from euphoria to psychomotor agitation, disinhibited behavior, comportment dezinhibitat, laughing without motivation, temper tantrums; Impaired social communication.

She presents stereotyped behaviors and activities. Toys are handled bizarrely.

Decreased initiation of voluntary movements. Markedly impaired creativity. Manierisms: repetitive, stereotyped movements such as hand flapping. Episodes of hyperactivity, disorganized, without any purpose, which oscillate with indifference.

Cognitive and behavioral rigidity and repetitive behaviors. Deficits on problem-solving tasks.

Partial self-serving behaviour; she needs help for personal hygiene and putting on the clothes, for going down the stairs. Appetite partially kept with some difficulties when eating solid;

Impaired social skills, and insight into other thinking. Insomnia, ameliorated after introducing the treatment.

Psychiatric examination patient VS:

The psychiatric exam puts into light the same regression of language skills, mixed receptive/ expressive dysfluent language deficit, impaired social communication, regression in neuropsychological abilities, cognitive and behavioral rigidity and repetitive behaviors, echolalia and inadequate prosodia.

In comparison with RS, VS shows episodes of tendency for isolation, intolerance of people in close proximity and a preserved capacity in their ability to use expressive language, but her speech is monotonous with an impaired prosodic intonation; tendency to use

telegraphic language, often structured in the form of simple noun/verb sentences that frequently omitted grammatical elements and often included uninflected verbs.

Changes in social behavior are discretely moderated in comparison with those noted at her twin sister.

The case history, the physical examination, the neurologic and the psychiatric exam oriented us for the *stage diagnosis (of probability)*:

Childhood disintegrative disorder, according to DSM IV diagnostic criteria [4]:

- Patients had a normal course development in the early years after birth, communicated verbally and non-verbally, had age-appropriate play and behavior

- There was a loss of earlier acquisitions (before the age of 10 years) in terms of expressive and receptive language, sphincter control, adaptive behavior and social attitudes, game

- Qualitative deterioration of social interaction, of expressive language and motor mannerisms occurred

- Criteria of Pervasive Developmental Disorder or Schizophrenia are not met

For the accurate diagnosis, the following targeted complementary explorations were made:

- Hemo-leucogram, transaminases, urea, creatinine, blood glucose, urine exam - normal relations

- **EEG:**

- patient RS: Monomorphic theta rhythms. Series of subclinical unsystematised generalized poly-spike wave paroxysms.

- patient VS: Monomorphic theta rhythms. Asymmetries with a discrete interhemispheric asymmetry and generalized Sharp and Waves spikes

- Eye consult: - normal aspect (both patients)

- *Psychological examination patient RS*: IQ < 33 Binet-Simon

The patient got up from the chair, jumps, speaks in echo, is repeating stereotyped “Yes! Yes!”; presents a repeated gesture with her lips, a disorganized behavior; when put to count without jumping from the seat, she succeeds only till 20.

She also has brief moments during which the tone of her voice is normal and she is answering a simple task without being analytical.

- *Psychological examination patient VS*:

VIQ = 60, PIQ = 35, IQ = 43 WISC

The patient experiences sudden swings in behavior,

pampered speech, echolalia. Drawing is significantly degraded. L. Bender: retardation / marked setback; organic structure indices. Sometimes she cannot respond to simple tasks (eg how many legs has a dog? 10) but gives correct answers to more complex tasks (ie what resembles plum and peach? Fruits) She writes a few words dictation, but there is a dis-graphic, disorganized appearance.

At this stage, we considered the **diagnoses on axes:**

- I. Childhood Disintegrative Disorder
- II. Medium Mental Retardation $QI=43$ WISC (patient VS) and Severe Mental Retardation $QI=33$
- B. Simon (patient RS)
- III. -
- IV. Problems with the primary support network
- V. GAF= 55 (patient VS); GAF=40 (patient RS)

Stage Differential Diagnosis:

In the the first stage of diagnosis, we sustained the diagnosis of Childhood Disintegrative Disorder, differentiating it from the other pervasive developmental disorders by the fact that the onset was after the age of 9 and the evolution was progredient, unlike the autistic spectrum disorder and the Asperger disorder where previous acquisitions are not lost and the psychomotor progress can be done [4].

We excluded the Rett syndrome presenting neurologic impairment also, based on the trunk ataxia and the loss of hand apprehensiveness function and the earlier onset of the Rett syndrome. The Rett syndrome is a disorder, characteristically observed in girls, being associated with some different mutations of the protein of the gene which codes Methyl-CPG-Protein2 of binding (MeCP2). Mutations have been discovered in the variants of Rett syndrome in the case of boys with mental retardation and occasionally in children with autism, too.

Because there are several atypical cases along a broad spectrum of clinical manifestations- because of the variable clinical severity, probably reflecting the type and locus of the MeCP2 genetic mutation, associated to the possible variability of the X chromosome inactivation – the Rett syndrome should be always taken into account during the differential diagnosis with any kind of cognitive regression, especially in the cases of girls with autism (Shanen et al, 2004) [5].

We also excluded Multiple Complex Developmental Disorder (MCDD), a similar entity

with ASD (autism spectrum disorder), described by Cohen, which differs from ASD by the clinical and behavioral characteristics (Buitelaar, Van der Gaag, 1998).

This, in DSM IV or ICD-10, not included entity, means the exclusion of the diagnosis of autism or VEOS (Very Early Onset Schizophrenia) and includes fears, unusual phobias, episodes of disorganized behavior, along with the impairment of the social behavior and a severe disruption of attachment, with the onset around the age of 5 [4,6].

The autistic-like symptoms were also excluded: mental retardation, with impaired social interaction and stereotyped movements and the hyperactivity associated with mental retardation and stereotyped movements (ICD 10), patients having a life history of normal development until the age of 9 [6].

A great deal of linguistic research has been devoted to the study of the semantic-pragmatic language disorder and its associated deficits on receptive language disorders in autism (Tager-Flusberg, 2003) and a study of electrophysiologic correlates of semantic deficits in intelligent children with autism (Dunn, Bates, 2004).

It is important to mention here that there are children who undergo a catastrophic autistic regression (disintegrative disorder) at preschoolers or at school-age; although the disintegrative disorder is generally stated to have a worse outcome than autism (Volkmar, Cohen, 1989) [7].

In comparison to children with autistic regression, those with disintegrative disorder of childhood more often show fearfulness during the period of speech loss, and more commonly show stereotypies after speech loss and a significantly uneven intellectual profile (Kurita et al, 2004) [8]. The risk of epilepsy is as high as 70 per cent (Mouridsen et al, 1999) [9].

In disintegrative disorder of childhood, regression is more profound, with a general cognitive regression.

In the frame of developmental language disorders, regression is not typical for the most cases, the language regression may occur as the worsening of already abnormally developing language in some cases (Tuchman, Klein et al, 2000) without any evidence of bioelectric abnormality suggestive of a known disorder or any other apparent cause.

In the frame of developmental language disorders, the verbal auditory agnosia language expression and reception are generally disordered. A genetic

susceptibility to language disorders is indicated by the aggregation of cases within extended families and their co-occurrence in monozygotic twins. A common genetic basis for motor immaturity and DLD has been suggested. An abnormal gene, FOXP2 on chromosome 7q31, is associated with dyspraxic speech.

Based on the the life history: the absence of the appropriate maternal care of a possible emotional deprivation and the tensioned nonstimulative family environment, along with an adhesive non-discriminatory behavior (embraces of staff), the regressive behavior, but that briefly appeared around the age of 10 we also excluded the diagnosis of Reactive Attachment Disorder.

Since the patients were brought for a change in social behavior and the regression occurred in connection with a psycho-trauma, it was necessary to exclude a reactive cause, which can cause cognitive regression and transient language regression and mental functioning fluctuations, but these are improved through the removal from the environment, psychotherapy and medication administration.

Psychiatric and psychological causes – severe emotional disturbance, selective mutism, due to difficult life events or disasters may cause transient, episodic cognitive/language regression, or fluctuations in the mental functions. Selective mutism can be easily differentiated from other disorders that cause language regression on the basis of typical clinical features and the absence of EEG and other laboratory findings.

The parents tend to attribute the regression to environmental causes, like in the case of our patients, the twins for whom the cognitive regression was correlated with a psycho-traumatic event.

Epileptiform activities in the EEG are also seen in some children with developmental dysphasia (Picard et al, 1998), adding difficulties to the differential diagnosis of Landau-Kleffner syndrome and related disorders. The Landau-Kleffner syndrome (aphasia with epilepsy) was excluded, because of the fact that our patients didn't show epileptic features.

Other neurological conditions with cognitive/language deterioration of children may be a feature of many progressive degenerative neurologic disorders such as leucodystrophies, subacute sclerosing, panencephalitis (SSPE), Wilson's disease and Huntington's Chorea.

Finally, a progressive hearing loss acquired during the critical stages of language acquisition, may give rise to language regression for acquired deafness may need to be considered.

Language regression is the loss of previously acquired language abilities affecting comprehension, expression or both, and is usually accompanied by cognitive deterioration after normal or near normal neurological and mental development.

Isolated language regression, except in Landau-Kleffner syndrome or acquired epileptic aphasia is rare. Language regression occurs commonly within the context of autism or of a more generalized cognitive regression in many different disorders of childhood, with or without epilepsy or epileptiform discharges on EEG (in one third of cases in LKS there is no history of seizures and it starts as late as 10-12 years and it is accompanied by language regression, hyperactivity, temper tantrums, aggressiveness or impaired social communication).

Landau-Kleffner Syndrome (LKS) and some other epileptic disorders characterized by electro-clinical status epilepticus during slow sleep (ESES), autistic regression and disintegrative disorder of childhood, and developmental language disorders should specifically be included in the differential diagnosis of language or cognitive regression.

Neurological disorders characterized by language/cognitive deterioration (Rogers, 2004) appear in: critical epileptiform discharges with or without epilepsy (Transient cognitive impairment, Non-convulsive status epilepticus, Epileptic syndromes with cognitive (language) autistic regression and EEG abnormalities – LKS, continuous spike and wave during slow sleep (CSWS). Pervasive developmental disorder (Autistic regression, Rett syndrome, Disintegrative disorder); Developmental language disorders; other neurological causes including dementia of childhood : SSPE, Wilson's disease, leuco-dystrophies and psychiatric and psychological causes.

Although most of these disorders have distinctive features, they have many overlapping clinical and laboratory findings, and one disorder may evolve into another over time (McVicar, Shinnar, 2004) [10, 11].

Indeed, different syndromes and clinical disorders result from the involvement of different brain regions with diverse etiologies, although they share common pathogenic mechanism.

Recent research underlines that disintegrative disorder would actually be a metabolic yet unidentified disease [4, 12].

Due to this reason, they have continued further investigations, especially since the evolution during hospitalization was degrading, reason for which the **brain MRI** was done.

The **brain MRI** revealed at **patient VS**: T2 hyper demyelinating lesions in the periventricular white substance of the whole aspect of butterfly, bilaterally symmetrical lesions in the corpus callosum extended; T2 lesions hyper track to the based pyramid in the midbrain basal nuclei and symmetric bilateral in the midbrain (**Fig. 1, Fig.2**).

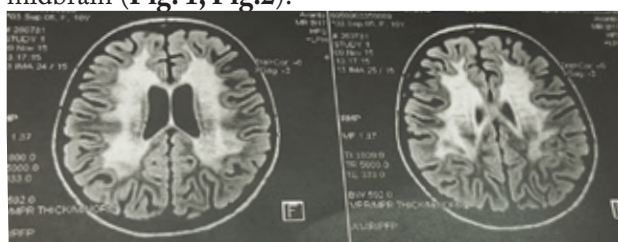


Figure 1. Brain MRI of the patient VS

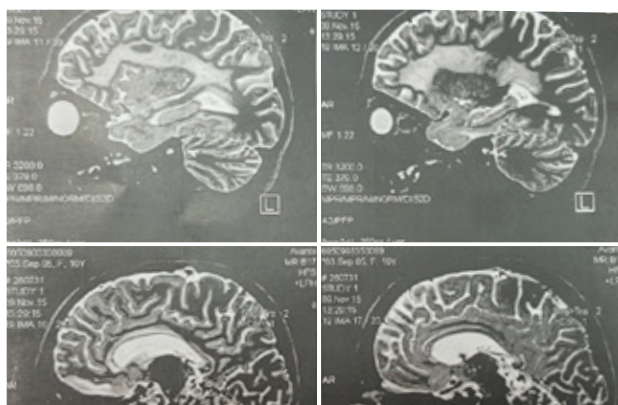


Figure 2. Brain MRI of the patient VS

The **brain MRI** of the **patient RS** showed symmetrical diffuse modifications periventricular fronto-temporo-parietal white matter - hyper-signal FLAIR; T2 with iso-linear strips that give injuries a brindle aspect; hypo-signal T1 without SDC outlet without hemosiderin changes gave by diffuse demyelination; demyelination affects partly and bilateral frontal and temporal subcortical fibers, knee and the splenium of corpus callosum, posterior arm of the internal capsula bilateral corticospinal tracts and mesencephalic: segment; DWI and ADC sequence, there are visible areas of diffusion

situated to the bilateral fronto-temporo-parietal periphery corresponding to the active demyelination (**Fig. 3, Fig. 4**).

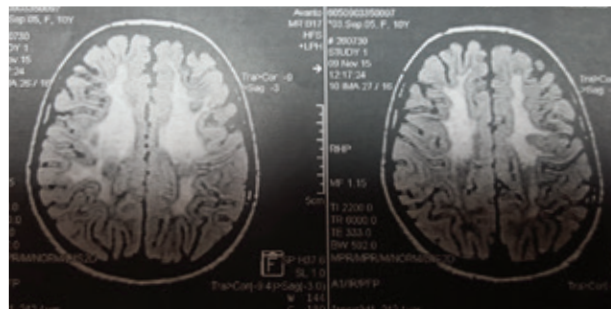


Figure 3. Brain MRI of the patient RS

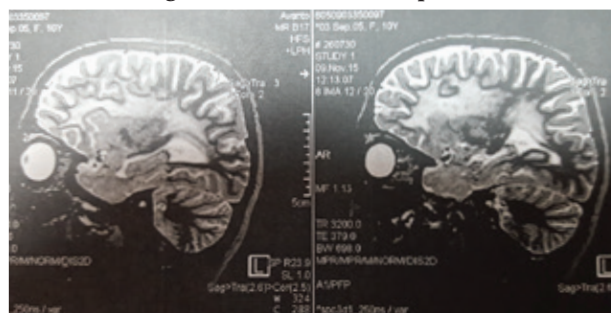


Figure 4. Brain MRI of the patient RS

These results through the recent degradation, raises suspicion of **Subacute Sclerosing Panencephalitis** or **Metachromatic Leukodystrophy** [13].

Further blood was collected and measles antibodies were dosed who had the value of : 1521 IU / ml for the patient RS and 1887 IU / ml for VS. Also cerebrospinal fluid (CSF) was collected, of which were dosed measles antibodies and the result refuted the diagnosis of Subacute Sclerosing Panencephalitis. For the diagnosis certainty, investigations like **Arylsulfatase A dosing** were done and the results have shown a marked decrease in both patients (**Fig. 5**).

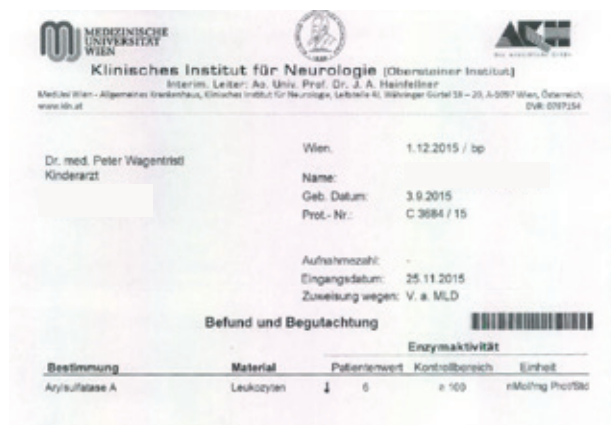


Figure 5. Results of the Arylsulfatase A dosing

These results have facilitated the diagnosis orientation for **Metachromatic Leukodystrophy** [14, 15]. Thus, finally, anamnesis, physical examination, laboratory explorations allowed us the **positive diagnosis of juvenile form of Metachromatic Leukodystrophy**.

The positive diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy is well supported by diagnostic criteria:

- neuro-psychological setback
- brain MRI
- arylsulfatase A dosage (serum and urine)

Differential diagnosis:

It requires a review of the the following elements:

Based on the anamnesis, which shows a relative acute onset, with relative recent changes in the mental status, the differentiation from acute disseminative encephalomyelitis is imposed, those having an infection as precursor and affect predominantly the white substance, fact that hasn't been mentioned in the anamnesis.

There we face the problem of differentiating between the noninfectious, probably autoimmune disorders – (acute demyelination encephalomyelitis, Multiple Sclerosis); Inflammatory or infectious demyelination disorders – SSPE, Multifocal Progressive Leukoencephalites [16].

Early infantile **Multiple Sclerosis** (EIMS) with onset between 1-5 years, delayed infantile MS (DIMS) beginning between 5 and 10 yeras, and juvenile MS (JMS) beginning between 10-16 years. Cognitive impairment has been demonstrated in pediatric Multiple Sclerosis patients, but children with MS more frequently present with a polysymptomatic form of the disease then a monosymptomatic one (pyramidal syndrome, myelopathy ataxia, extrapyramidal signs, loss of vision, seizures).

Cerebro Spinal Fluid abnormalities in MS patients are characteristic: the presence in the CSF of a detectable oligoclonal immunoglobulins by electrophoresis, elevated rates of immunoglobulin G (IgG) and IgM, oligoclonal bands (OCB) of IgG present in the CSF and absent in blood in 53% of children.

The MRI images observed in children with an initial attack of EIMS or DIMS recall the images of patients with ADEM (Acute disseminated encephalomyelitis).

MRI lesions must fulfill the diagnostic criteria of

space dissemination in adults but children with MS appear to have fewer white matter lesions.

MRI and MR spectroscopy (MRS) in children shows brain atrophy and loss of axonal integrity.

In **SSPE** (Subacute Sclerosing Panencephalitis), the mental deterioration, the myoclonic seizures, involuntary movements and characteristic EEG with Radermecker complexes, appear. In the same time the titre of measles antibodies is raised. In our case the biologic probes excluded SSPE.

We will further proceed to the differential diagnosis of hereditary myelin metabolism disorders (Adrenoleukodystrophy, Metachromatic Leukodystrophy, Multiple Sulfatase Deficiency, Krabbe disease, Alexander disease).

In the same time, on the anamnesis basis, the toxical diseases and the **post hypoxic-ischemic leukoencephalopathy**, have been excluded. Through the progressive character of the lesions, we must eliminate the pre- and perinatal pathology which is not progressive.

From the degenerative disorders which primary affect the white substance, we will revise :

The X linked Adrenoleukodystrophy. The cerebral form has its onset between 5-8 years, with gradual perturbation of gait/walking and cognitive deterioration, anormal pigmentation, crying and screaming attacks, spastic contractures of the inferior limbs, ataxia and high levels of fatty acids chains in the plasma (VLCFA). The genetic analyses show the ABCD 1 mutation in the Xq28 chromosome [17].

Alexander Disease – the juvenile form has its onset between 5-9 yers, the bulbar signs appearing invariably in the juvenil form. At the MRI the changes of the white matter are predominant in the frontal area, at the level of basal ganglia, thalamus and brain stem [17, 18].

Crabbe Disease – the juvenile form, the predominant symptoms include motor and sensorial neuropathy, spastic paraparesis and optic atrophy, and in the cerebrospinal fluid appears proteinuria. The genetic analysis identifies the GALC gene localised on the chromosome 14. At the MRI, the lesions of the white matter are more restricted affecting the periventricular region, the calos corpus and the occipital lobes [17, 18].

The Saposin B deficiency (in the case of this disorder the sulfatides are accumulating in the nervous system, eventhough the level of the Arylsulfatase A

enzyme is normal, the accumulation being due to the non- activation of the enzyme, the activation being not in a proper manner).

Other disorders which affect the cerebral white matter – The imagistic evaluations of the children with neurologic disorders and cognitive deterioration put into evidence situations, entities which can't be captured in the described categories.

Final Diagnosis:

METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY - THE JUVENILE FORM

Treatment:

Palliative care can help with many of the symptoms and usually improves quality of life of the patient.

There is currently no treatment or cure for MLD. Children with advanced juvenile or adult onset and late infantile patients displaying symptoms receive treatment limited to symptom management [19].

Pre-symptomatic late infantile MLD patients, as well as those with juvenile or adult MLD that are either pre-symptomatic or displaying mild to moderate symptoms, have the option of bone marrow transplantation (including stem cell transplantation), which is under investigation to see if it may slow down progression of the disease or stop its progression in the central nervous system [20].

However, results in the peripheral nervous system have been less dramatic, and the long-term results of these therapies have been mixed.

Recent success has involved stem cells being taken from the bone marrow of children with the disorder and infecting the cells with a retro-virus, replacing the stem cells mutated gene with the repaired gene before re-injecting it back into the patient where they multiplied. The children by the age of five were all in good condition and going to kindergarten when normally by this age, children with the disease cannot even speak [20, 21].

Several future treatment options are currently being investigated. These include gene therapy, enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy (SRT), and potentially enzyme enhancement therapy (EET) [22, 23].

Bone marrow and stem cell transplant therapies:

Several trials are underway to continue to improve the effectiveness and reduce the risks of bone marrow and stem cell transplants. Cord blood transplants and reduced preparative routines are being studied.

Two different approaches to gene therapy are currently being researched for MLD.

Gene therapy with an autologous stem cell transplant and **Intracerebral Gene therapy (phase I/ II clinical trials)** [22, 23].

Enzyme replacement therapy (ERT)

Shire HGT-Human Genetic Therapies is developing and studying their intrathecal **SHP 611** (formerly HGT-1110) ERT [Enzyme Replacement Therapy].

Substrate reduction therapy:

The Cooper Health System (New Jersey) sponsored a clinical trial underway to determine the safety and efficacy of a Vitamin K antagonist (Warfarin) in treating Metachromatic Leukodystrophy (MLD) in 2009.

The treatment for the discussed patients is currently symptomatic with timostabilising effect (Neurotop R 300 mg) anxiolytic (Alprazolam) and Neurotrophic (Omega 3.6.9 and Biocebral). The objectives being to increase the quality of life of these patients. Also they were included in family and supportive therapy programs and psychological counseling.

The evolution is progressive, with the possible appearance of neurologic sequelae, of convulsive seizures, of medical complications (suprainfections).

Immediate and long-term prognosis is reserved (Fig. 6).

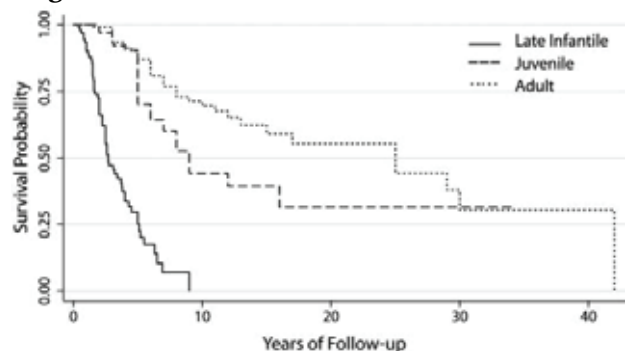


Figure 6. Survival Probability from the symptoms onset, in the three subtypes of Metachromatic Leukodystrophy

Factors for negative prognosis: the fulminant onset of the cognitive symptoms and the lack of a curative treatment in present

Peculiarity of the case: although symptoms at admission pled for a psychiatric illness (reactive to a psycho-trauma recently undergone and certain criteria being met), the neurobiological and imagistic investigation of each particular case is very important; our multidisciplinary approach led to the diagnosis.

Discussion: we described in this presentation the complex case of monozygotic twin girls diagnosed with juvenile form of metachromatic leukodystrophy. We conducted an analysis of overall survival in metachromatic leukodystrophy cases published as case reports, in order to put more light on the natural history of metachromatic leukodystrophy, than was previously available. Survival in the infantile subtype is lower than in the other two subtypes. Adult patients have more favorable disease course, with survival from diagnosing of 25 years. Interestingly, there was an increase in survival in all age groups over time, even in the absence of curative treatments change, it probably reflects an improvement in the supportive care alone [19].

The presentation of the case of twins with juvenile metachromatic leukodystrophy demonstrates that evolution is progressive and systemic simultaneously. They lost their school skills acquired diminished self-service behaviour, no longer present sphincter control, they begin to have difficulty descending stairs, eating disorders that can lead to malnutrition. The gastric tube placement measures, precautions hygiene and appropriate antibiotic coverage, patients can survive in a vegetative state for months and years. Our analysis of previous data found that 5-year survival was 25%. It should be noted, however, mild cases might be under-reported.

Initial symptoms of metachromatic leukodystrophy in children and adults with juvenile or adult form of behavioral difficulties are prevalent. The insidious nature of the cognitive symptoms raise rapid diagnostic challenge for clinicians of several disciplines. Some patients with juvenile metachromatic leukodystrophy eligible for hematopoietic stem cell transplantation, if performed as early as after the disease onset [20, 21]. Recently, in patients with metachromatic leukodystrophy stem cell transplant was performed. Advanced techniques are required for early diagnosis.

Although currently treatment options are very limited for metachromatic leukodystrophy, recent progress has been made in the technology of enzyme replacement and gene therapy. Animal experiments with metachromatic leukodystrophy are encouraging [22, 23].

It remains to be seen if enzyme replacement therapy will have long term benefits for central nervous system; It may also be taken into account that it may be used in combination with other approaches. Survival models derived from a review of literature, can not replace a natural history study done carefully in order to determine the rate of progression of metachromatic leukodystrophy.

Conclusions: although leukodystrophies currently can not be cured with certainty, it is important to diagnose them quickly. The diagnosis can facilitate a more realistic and appropriate genetic counseling of families and allow families to focus on palliative care or experimental treatments. We are waiting for studies in the coming years to add more details to environmental factors, as well as experimental studies to elucidate the genetic changes and to innovate and develop existing therapies and implement them as therapies in the usual clinical practice.

*

* *

BIBLIOGRAFIE / REFERENCES:

1. Von-Figura KGV, Jaeken J. Metachromatic Leukodystrophy. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. McGraw-Hill: 2001. pp. 3695–3724.
2. Mahmood A, Berry J, Wenger D, et al. Metachromatic leukodystrophy: A case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol*. 2010;25:572–580.[PMC free article] [PubMed]
3. Alam ST, Akhter S, Rahman MM, Islam KA, Siddique R, Helaly L, Ahmed S. A Rare Case of Metachromatic Leukodystrophy Confirmed by Arylsulfatase A. *Mymensingh Med J*. 2015; 24(4):864-7 [PubMed]
4. Manual de Diagnostic si Statistica a Tulburarilor mentale - DSM IV, 2000
5. Shanen C., Houwink E.J., Dorrani N., Lane J., Everett R., Feng A., Cantor R.M., Percy A. Phnotypic manifestations of MECP2 mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 126,129-140. 2004.
6. Clasificarea Internațională și Statistică a Bolilor și Problemelor de Sănătate Înrudite, Revizia 10, Modificarea Australiană (ICD-10-AM)
7. Volkmar F.R., Lord C. Early regression in social communication in autism spectrum disorders: a CPEA study. *Dev. Neuropsychol*. 27, 311-336. 2005.
8. Kurita H., Koyama T., Setoya Y., Shimizu K, Osada H. Validity of childhood disintegrative disorder apart from autistic disorder with speech loss. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry* 13, 221-226. 2004.
9. Mouridsen S.E., Rich B., Isoger T. Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. *Dev. Med. Child. Neurol*. 41(2), 110-114, 1999.
10. McVicar K.A., Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshe S.L., Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology*. 12, 65(1), 129-131. 2005.
11. Sy W., Djukij A., Shinnar S., Dharmani C., Rapin I. clinical characteristics of language regression in children. *Dev. Med. Child. Neurol*. 45, 508-514. 2003.
12. Dobrescu I, Manual de psihiatrie a copilului si adolescentului, vol. I-II, 2010
13. Tillema JM, Derks MG, Pouwels PJ, de Graaf P, van Rappard DF, Barkhof F, Steenweg ME, van der Knaap MS, Wolf NI. Volumetric MRI data correlate to disease severity in metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2(9):932-40 [PubMed]
14. Cesani M, Lorioli L, Grossi S, Amico G, Fumagalli F, Spiga I, Filocamo M, Biffi A. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*. 2015 [PubMed]
15. Dali CÍ, Barton NW, Farah MH, Moldovan M, Månsson JE, Nair N, Dunø M, Risom L, Cao H, Pan L, Sellos-Moura M, Corse AM, Krarup C. Sulfatide levels correlate with severity of neuropathy in metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2(5):518-33 [PubMed]
16. Kristjansdottir R, Uvebrant P, Hagberg B, et al – Disorders of the cerebral white matter in children: the spectrum of lesions. *Neuropediatrics* 1996;27:295-298
17. Menkes J.H, Sarnat H.B, Bernard L. M, *Child Neurology*, Seventh Edition, 2005
18. Popescu V, *Neurologie Pediatrică*, vol 2, 2001
19. Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29(2):261-73 [PubMed]
20. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:94 [PubMed]
21. Kidd D, Nelson J, Jones F, et al. Long-term stabilization after bone marrow transplantation in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol*. 1998; 55(1):98–99. [PubMed]
22. Sevin C, Aubourg P, Cartier N. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(2):175–183. [PubMed]
23. Hironaka K, Yamazaki Y, Hirai Y, Yamamoto M, Miyake N, Miyake K, Okada T, Morita A, Shimada T. Enzyme replacement in the CSF to treat metachromatic leukodystrophy in mouse model using single intracerebroventricular injection of self-complementary AAV1 vector. *Sci Rep*. 2015; 5:13104 [PubMed]