

BOLILE DE TEZAUORIZARE LIZOZOMALĂ

Lysosomal storage disorders

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Maladiile de teaurizare lizozomală cuprind un grup de peste 40 de entități diferite, determinate de anomalii ale enzimelor lizozomale, în marea lor majoritate cu transmitere autozomal recesivă, excepție făcând mucopolizaharidoza tip II (boala Hunter) și boala Fabry, în care genele afectate sunt localizate pe cromozomul X.

În funcție de deficitul enzimatic, se disting boli lizozomale cu manifestări predominant neurologice (neurolipidozele sau sfingolipidozele), majoritatea cu evoluție deosebit de gravă și bolile lizozomale cu manifestări viscerale, cu evoluție mai lent progresivă (în special mucopolizaharidozele).

Se poate pune în discuție o boală de teaurizare în cazul în care tabloul clinic asociază următoarele elemente: a) trăsături dismorifice (aspect grotesc); b) hepatosplenomegalie, alterarea funcției hepatice; c) manifestări neurologice: retard psihomotor, pierderea achizițiilor, convulsii, hipotonie sau spasticitate, iritabilitate, tulburări de comportament, scăderea performanțelor școlare, alterarea funcțiilor psihice; d) anomalii scheletice: fracturi pe os patologic, necroză aseptică, „contracturi“ articulare, redoare articulară, dureri osoase; e) modificări hematologice: limfocite vacuolate; f) manifestări oculare: cataractă, opacifierea corneei, atrofie optică, „pată roșie cireșie“ maculară, nistagmus, cecitate; g) surditate de transmisie sau neurosenzorială; h) manifestări respiratorii: respirație orală; i) retard al dezvoltării somatice sau eșecul creșterii.

Cuvinte cheie: boli de teaurizare lizozomală, boli genetice de metabolism, copil

ABSTRACT

Lysosomal storage disorders comprise a group of over 40 different diseases that are caused by genetic defects of lysosomal enzymes, resulting in the accumulation of incompletely digested substrates within the lysosome, and, consequently, in the increasing impairment of cellular function.

As cells become filled with storage material, the whole organ may enlarge. Although different predominances of involvement are characteristic for individual disorders, the three systems primarily affected are the connective tissue, nervous tissue and parenchymatous organs. However, the idea that all lysosomal storage disorders generally cause visceromegaly and characteristic skeletal changes is a misconception.

A substantial number affect predominantly, or even exclusively, the central nervous system, causing chronic progressive neurologic and psychiatric dysfunction. Inheritance is autosomal recessive with the exception of mucopolysaccharidosis type II/(Hunter disease) and Fabry disease, a sphingolipidosis in which the affected genes are located on the X-chromosome.

Key words: lysosomal storage disorders; inherited metabolic diseases; child

Maladiile de teaurizare lizozomală au fost recunoscute ca sindroame clinice de mai bine de un secol, însă cunoașterea mecanismelor lor patogenice a devenit posibilă abia în ultimele decenii. Considerate în mod individual, maladiile lizozomale sunt rare, dar luate în ansamblu reprezintă o frecvență de 1/5.000-1/10.000 de nașteri. Bolile lizozomale se caracterizează printr-o heterogenitate clinică

remarcabilă. În marea majoritate a cazurilor, devin clinic manifeste precoce în copilărie și asociază tablouri clinice severe. Formele de boală cu debut tardiv, au o evoluție mai lentă.

Un număr important dintre aceste maladii afectează predominant, sau chiar exclusiv, sistemul nervos central, determinând disfuncții cronice progresive neurologice și psihiatrice. Unele dintre ele

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

determină visceromegalie și manifestări sechelice caracteristice.

Transmisiunea bolilor lizozomale este autozomal recesivă, exceptând mucopolizaharidoza tipul II (Hunter și boala Fabry, care se transmit X-linkat).

PREZENTARE CLINICĂ

Bolile de teaurizare lizozomală determină o simptomatologie clinică progresivă și nu determină crize metabolice acute. Datorită unei suprapunerii substanțiale a manifestărilor clinice și a unor diferențe caracteristice, abordarea diagnosticului unei boli de teaurizare lizozomală trebuie să fie rațională și efectuată treaptă cu treaptă.

Vârsta de manifestare a simptomelor poate varia foarte mult, în raport cu boala de bază și cu valoarea activității enzimelor reziduale. Unele entități sunt prezente de la naștere cu dismorfie facială și visceromegalie, în special cardiomegalie. Formanon-imunologică de hidrops fetalis trebuie investigată cu grijă pentru o boală de teaurizare.

Totuși, mulți copii afectați apar complet normali la naștere și continuă să se dezvolte normal pentru o perioadă de timp variabilă, care poate fi numai de câteva săptămâni sau poate fi până la vârsta adultă. Dacă teaurizarea se produce în țesutul conjunctiv, dismorfismul facial, modificările tegumentelor și scheletului se vor dezvolta lent, dar pot rămâne nerecunoscute, în mod surprinzător, perioade lungi de timp. Dismorfismul facial izbitor însoțește sialidoza infantilă, mucopolizaharidoza I și VII, mucopolizaharidoza II și gangliozidoza GM. Macroglosia și hiperplazia gingivală pot însoți modificările severe faciale; ele sunt proeminente, în special, în gangliozidoza GM1.

Disostosis multiplex este o „trăsătură” caracteristică a aspectului radiologic, care rezultă din implicarea cartilajului și osului. Studiul radiologic (mâini, bazin, coloană vertebrală) pentru evidențierea disostosis multiplex este una dintre investigațiile cheie în stabilirea diagnosticului de boală de teaurizare lizozomală; acesta poate fi mai demn de încredere decât unele teste biochimice folosite în screening. Pereții corticalei osoase, îngroșați precoce în evoluția bolii, devin mai târziu subțiri, iar cavitatea medulară osoasă devine largă. Osteoporoza cu fracturi secundare, poate fi, de asemenea, evidentă. Absența unei „modelări” normale și tubulații a oaselor este caracteristică. Diafizele oaselor lungi sunt lărgite, iar epifizele hipoplazice. Epifizele distale ale radiusului și cubitusului formează un unghi obtuz ce privește spre carp, care are oasele hipoplazice. Metacarpenele sunt groase și scurte, cu extremitățile proximale efilate, „în căpățână de

zahăr”. Falangele sunt și ele scurte și deformatate, trapezoidale, având baza mare proximal; se realizează aspectul radiologic de „mână de gheară”. La extremitățile inferioare se pot observa: coxa valga, capul femural hipoplazic și o insuficientă dezvoltare a pelvisului (cavitatea cotiloidă lărgită și aplatizată bilateral, îngustarea aripilor iliace subcotiloidian). Coastele sunt lățite, „în paletă”. Porțiunea laterală a claviculelor este hipoplazică sau poate fi chiar absentă. Vertebrele, în regiunea dorso-lombară, sunt de formă ovoidă (biconvexă), iar la nivelul D12, L1 sau L2 se constată hipoplazia unghiului vertebral antero-superior (aspect „în pantof”) al unuia dintre corpii vertebrali, determinând o cifoză în unghi ascuțit. Hipoplazia apofizei odontoide determină subluxația atlanto-axoidiană, compresiunea măduvei spinării și hidrocefalie. În final, acești copii devin immobili cu ankiloză și contractura articulațiilor.

Visceromegalia este o altă caracteristică a bolilor de teaurizare lizozomală. Hepato-splenomegalia poate fi impresionantă. Abdomenul este mărit în volum și hernia ombilicală este frecvent întâlnită. Hepatomegalia și splenomegalia izolate necesită o extensie a diagnosticului diferențial. Splenomegalia este mai des întâlnită într-o boală de teaurizare decât hepatomegalia. Hepatomegalia poate preceda complicațiile tardive hematologice ale hipersplenismului. Afectarea cardiacă este de departe cea mai severă. Cardiomiopatia acută și fibrioelestoza endocardică pot fi prezente la sugar, urmate de aritmii intractabile și insuficiență cardiacă; dacă acestea sunt prezente prenatal, pot determina un tablou de hidrops fetalis non-imunologic. Sufurile cardiace și boala valvulară pot fi consecința teaurizării la nivelul valvelor mitrală, aortică, tricuspida sau pulmonară și pot evolua la insuficiență cardiacă congestivă. Îngroșarea valvelor arterelor coronare determină angină pectorală și infarct miocardic. Boala endotelială în maladia Fabry evoluează înspre ocluzie coronariană sau cerebro-vasculară. Pacienții pot, de asemenea, evolua spre deces din cauza pneumoniei. Implicarea pulmonară primară este proeminentă în sfinolipidoze și bolile de stocaj lipidic, boala Niemann-Pick (tipurile A,B,C), boala Gaucher (tipurile I și II), deficiența de sulfataze multiple și boala Wolman. Diareea, prin infiltrația inervației autonome a intestinului, apare în unele boli [ex: mucopolizaharidoza tip II (boala Hunter) și sindromul Chediak-Higashi]. Infiltrația este severă în boala Wolman, ducând la diaree intractabilă și vărsături. La acești sugari, insuficiența procesului de creștere domină tabloul clinic și tulburările de teaurizare lizozomală subiacente pot să nu fie luate în considerație mult timp. După un interval de timp,

diagnosticul de boală de teaurizare lipidică devine evident la laparotomie prin evidențierea calcificărilor din suprarenale care constituie elementul caracteristic pentru boala Wolman. Calcificările pot fi văzute și pe filmele radiologice abdominale, sub forma unor puncte fine, discrete, cu aspect pulverulent, în suprarenale.

În majoritatea bolilor lizozomale, teaurizarea se realizează în SNC și determină deteriorare mentală progresivă. Aceasta este cea mai importantă manifestare clinică. Mulți copii prezintă inițial o dezvoltare normală, care se menține o perioadă variabilă de timp. Întârzierea în dezvoltare sau regresul psihic pot fi fruste la debut. La unii copii, evoluția descendentă pare să se accelereze odată ce ea a devenit evidentă.

Convulsiile sunt neobișnuite în mucopolizaharidoze, dar sunt prezente în oligozaharidoze și sfingolipidoze. Convulsiile severe sunt frecvent asociate cu un regres psihic rapid, care, în interval de 1-2 ani realizează aspectul de stare vegetativă.

Mioclonusul, dacă este prezent, atrage atenția cu precădere către o boală neurometabolică; el apare în oligozaharidoze și sfingolipidoze și este o manifestare caracteristică a ceroid lipofuscinozelor infantile Jansky-Bielschowsky și infantile tardive Spielmeyer-Vogt. Polivârfurile evocate de SLI sunt caracteristice formei infantile tardive. Copiii au ganglioziroză GM2, pot prezenta hiperacuzie, care este considerată ca un corespondent al mioclonusului acustic. Manifestările neurologice pot include spasticitatea, reflexele osteo-tendinoase vii și semnul Babinski pozitiv. Spasticitatea este în special severă, cu rigiditate și opistotonus în boala Gaucher, tipul II (forma infantilă) și boala Krabbe. În leucodistrofia metacromatică, reflexele osteo-tendinoase sunt diminuate inițial sau absente; ele devin exagerate mai târziu în evoluția bolii.

În boala Krabbe și leucodistrofia metacromatică, neuropatia periferică progresivă este proeminentă. Implicarea nervilor periferici este, de asemenea, o manifestare prezentă în unele oligozaharidoze, cum ar fi boala Farber și boala de teaurizare cu acid sialic. Paralizia și pseudo-paralizia bulbară determină dificultăți de alimentație, ce se pot complica cu pneumonie de aspirație, o cauză comună de moarte în leucodistrofia metacromatică. Implicarea

cerebelului și ataxia sunt manifestări constante ale sialidozei tipul I, boala Niemann-Pick tip C, leucodistrofia metacromatică, ganglioziroza GM1 juvenilă și ceroid lipofuscinoza juvenilă. Unii pacienți dezvoltă manifestări Parkinson-like. Implicarea predominant extrapiramidală nu este o manifestare a bolilor de teaurizare lizozomale, cu excepția bolii Niemann-Pick tipul C și ceroid lipofuscinozelor. Unele boli de teaurizare lizozomală predispun pacienții la comportament deviant, în special agresiv. Această tendință este proeminentă în mucopolizaharidozele tipul II și III (bolile Hunter și Sanfilippo) și la pacienții cu alfa-fucozidoză. Acești pacienți sunt frecvent încăpățânați, netemători și indisciplinați. Obiceiurile lor alimentare sunt neobișnuite și pica* este comună.

Alții, totuși, rămân cu un comportament normal, se poartă normal, în contrast cu aparența lor neobișnuită. În MPZ tipul I (boala Hunter), în special în cazul unui debut tardiv, pacienții evoluează progresiv, înspre demență, psihoză sau tulburări emoționale. Au fost notate, de asemenea, depresia psihică și alcoolismul cronic. În leucodistrofia metacromatică cu debut tardiv, tulburările psihotice pot să se asemene cu acelea din schizofrenie. Diagnosticul se bazează în principal pe manifestările neurologice progresive asociate. Cu toate acestea, unii pacienți rămân nediagnosticsați și decedază uneori în instituții psihiatrice.

Vederea și auzul pot fi afectate în diferite moduri în bolile de teaurizare lizozomală. În cursul stabilirii diagnosticului, pacienții trebuie examinați regulat de un oftalmolog. Opacitățile corneene cu aspect „vaporos” sau de „sticlă mată” sunt prezente în multe boli de teaurizare lizozomale. Unii pacienți prezintă glaucom. Pata roșie-cireșie maculară, care este uneori înconjurată de un material de teaurizare cu aspect similar fulgilor de zăpadă, poate fi vizualizată precoce la examenul fundului de ochi. Aceasta este prezentă în: boala Tay-Sachs, boala Sandhoff, boala Niemann-Pick, galactosialidoză, ganglioziroza GM1, mucolipidoza I, deficiența de sulfataze multiple, sialidoză.

Atrofia optică se constată în două boli de teaurizare lizozomală, care evoluează la leucodistrofie (boala Krabbe și leucodistrofia metacromatică) și în ceroid lipofuscinoze. Formele infantile tardive și

*Tulburare de alimentație la sugar și copilul mic; se asociază cu retardul mintal și în aceste cazuri este clasificat ca „eating-disorders” sau „allotriophagy”. Copiii cu pica prezintă o pervertire a gustului; ei ingeră pământ (geofagie), gheață (pagofagie), pietre (litofagie), amidon (amilofagie) etc. Pica se asociază cu anemie hipocromă hiposideremică (clinic și hematologic). Denumirea de pica vine de la numele unui gen de păsări, care include coțofene vorace, care se hrănesc cu substanțe non-nutritive, ca de exemplu: pământ, resturi aruncate la gunoi, pietre.

juvenilă ale ceroid lipofuscinozelor sunt unicele boli de teaurizare lizozomală care determină retinită pigmentară. O ușoară retinopatie poate să se dezvolte, de asemenea, în mucopolizaharidoza III. Cele mai multe dintre aceste manifestări oftalmologice determină pierderea progresivă a vederii și, în final, orbire. În multe boli lizozomale se dezvoltă, de asemenea, surditate neurosenzorială sau mixtă care constituie cauze de pierdere a auzului în asociere la cecitate. O manifestare oftalmologică des întâlnită este oftalmoplegia supranucleară verticală care este patognomonică pentru tipul II (C și D) de boală Niemann-Pick. Pacienții se plâng că ochii lor sunt dureroși când privesc în sus.

Manifestările cutanate trebuie cercetate în mod specific când se suspectează o boală de teaurizare lizozomală. Angiokeratoamele sunt mici, cu aspect de teleangiectazii roșii-închise; ele nu pălesc la presiune și pot fi eronat considerate ca peteșii. Sunt caracteristice maladiei Fabry (angiokeratoma corporis diffusum); angiokeratoamele pot fi văzute, dar mai rar, în fucosidoză, galactosialidoză, gangliozidoza GM1 și sialidoză. Ihtioza este văzută în deficiența sulfatazelor multiple și se datorează deficienței steroid sulfatazei. O colorație particulară palidă, cenușiu-murdară brun-gălbuie a tegumentelor, în special la față și extremități și xantoamele se pot vedea în boala Niemann-Pick tipul A.

Câteva date clinice sunt virtual specifice în unele boli de stocaj lizozomal și, dacă sunt necunoscute, sunt prețioase pentru un diagnostic corect. Insuficiența renală cronică, în care cel mai precoce semn este proteinuria, apare în boala Fabry. Examenul urinei poate evidenția prezența de eritrocite, cilindri și globule lipidice birefringente care formează crucile Malteze, ambele în interiorul și în afara celulelor și sunt foarte bine văzute în microscopie polarizată. Afectarea severă articulară, care este frecvent confundată cu artrita reumatoidă, este proeminentă în boala Farber și în mucopolizaharidoza III. Acidoza tubulară renală se dezvoltă în sialidoza tip II.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Cercetarea limfocitelor vacuolate trebuie să fie una dintre primele investigații în bolile de teaurizare lizozomală. Limfocitele vacuolate sunt cel mai bine văzute în frotiul de sânge care este efectuat la patul bolnavului. Dacă frotiul de sânge este negativ sau îndoielnic, aspiratul de măduvă osoasă sau biopsia organelor afectate poate evidenția materialul stocat. Histochimia și analiza chimică pot permite identificarea materialului stocat. Microscopia electronică permite studiul ultrastructural al

materialului ce trebuie examinat, localizarea sa în celule individuale și diferitele tipuri de celule ce vor fi studiate. În unele maladii (ex: boala Niemann-Pick tipurile A și C, boala Wolman, boala de teaurizare a esterilor de colesterol și boala de stocaj glicogenic tipul II), stocarea în limfocite este mică și discretă și poate fi recunoscută numai datorită experienței examinatorilor. În boala de teaurizare glicogenică II, glicogenul este materialul stocat. Deși nici o teaurizare nu poate fi demonstrată în limfocite în mucopolizaharidoze, granulele metacromatice grosolane (granulele Alder-Reilly) pot fi evidențiate în polimorfonucleare și alte leucocite; ele sunt în particular proeminente în tipul I (boala Hunter), tipul VI (boala Maroteaux-Lamy), tipul VII (boala Sly) și în deficiența de sulfataze multiple. Granule gigante în leucocite apar în sindromul Chediak-Higashi. Eozinofilele sunt anormale în deficiența de sulfataze multiple, boala Salla și în gangliozidoza infantilă GM1.

ABORDAREA SECVENȚIALĂ A DIAGNOSTICULUI ÎN BOLILE LIZOZOMALE

La un nou-născut cu hidrops fetalis non-imunologic se determină în urină prezența mucopolizaharidelor și oligozaharidelor.

Limfocitele, măduva osoasă și ficatul sunt investigate pentru stocajul celular. Se efectuează culturi pe fibroblaști. În funcție de rezultatul acestor investigații inițiale, se inițiază studiile enzimatice.

Boala de teaurizare glicogenică tip IV poate prezenta, de asemenea, hidrops congenital, ca și o varietate de boală hematologică, cum ar fi sindromul Pearson.

Dacă aspectul grosolan facial și disostoziis multiplex sunt prezente, se vor investiga în urină mucopolizaharidele și oligozaharidele.

În mucopolizaharidozele tip IV (boala Morquio) și tipul III (boala Sanfilippo) glicozaminoglicanii pot fi normali; electroforeza evidențiază însă excreția patologică de Keratan sulfat. Testele pentru glicozaminoglicanii totali, de aceea, nu sunt suficiente pentru investigația mucopolizaharidozelor; studiile electroforetice trebuie efectuate, dacă o anumită mucopolizaharidoză este suspectată clinic. Rezultatele pozitive pentru fiecare dintre mucopolizaharide și oligozaharide indică o investigație a enzimelor specifice. Unii clinicieni preferă să înceapă cu o evaluare a bateriei de hidrolaze lizozomale. Dacă investigațiile urinare sunt negative, ele sunt repetate și limfocitele sunt investigate pentru aspectul vacuolar. Dacă limfocitele vacuolate sunt prezente, este determinată activitatea alfa-

neuraminidazei (sialidoza tipul II) și N-acetilglucosaminilfosfotransferaza (mucopolidozele II sau III). Pacienții cu mucopolidozele II sau III pot, de asemenea, prezenta opacități corneene. Dacă datele urinare sunt normale și limfocitele vacuolate sunt absente, trebuie investigată teaurizarea celulară prin medulogramă și analiza enzimelor sialidază și N-acetilglucosaminilfosfotransferază (mucopolidozele II și III). Modificările scheletice progresive care sunt reminiscența disostosis multiplex și care sunt asociate cu un facies grosolan, hiperplazie gingivală și neafectarea dezvoltării mentale sunt observate, de asemenea, în fibromatoza hialină juvenilă. Această boală rară, recesivă, este caracterizată prin dezvoltarea de contururi dureroase ale extremităților, osteoză și tumori subcutanate. Diagnosticul este efectuat prin examenul histologic al tumorilor, care evidențiază subepitelial fibroză și țesut conjunctiv cu vase mici, evidențiate prin colorația PAS (periodic acid Schiff) pozitivă.

Hepatosplenomegalia este o caracteristică importantă pentru bolile de teaurizare. Odată depistată la un copil, trebuie căutate semne clinice asociate, cum ar fi macroglosia. Dacă acestea sunt prezente, ele ajută diferențierea de alte cauze de hepatosplenomegalie, pledând pentru o boală de teaurizare.

Diagnosticul unei boli de teaurizare la un pacient cu hepatosplenomegalie poate, de asemenea, începe cu investigația mucopolizaharidelor și oligozaharidelor în urină. Rezultatele pozitive sunt continuate cu o confirmare prin studii enzimatică. Dacă mucopolizaharidele și oligozaharidele sunt negative, sunt investigate limfocitele, pentru prezența de vacuole. Dacă acest test este negativ, trebuie investigată măduva osoasă pentru evidențierea stocajului în celule. Dacă teaurizarea în celulele medulare este prezentă, se vor cerceta opacitățile corneene cu lampa cu fantă. Dacă ambele (celule de teaurizare și opacitățile corneene) sunt prezente, se determină N-acetilglucosaminilfosfotransferaza, în scopul efectuării diagnosticului de mucopolidoză II sau III. Dacă opacitățile corneene nu sunt prezente, alte enzime potențiale care trebuie determinate sunt sfinngomielinaza (boala Niemann-Pick tipul I), lipaza acidă (boala Wolman) și teaurizarea și fixarea colesterolului (boala Niemann-Pick tipul II). Dacă nici rezultatele screening-ului urinar patologic, nici celulele de teaurizare nu sunt găsite, dar este prezentă neuropatia periferică, se determină activitatea ceramidazei pentru confirmarea diagnosticului de boală Farber. Examenul histologic, histochimic, electrono-microscopic și chimic ale fragmentului de biopsie hepatică pot fi necesare.

Dacă este detectată pata roșie-cireșie maculară ca prim simptom clinic, determinarea oligozaharidelor în urină trebuie efectuată. Nu este necesară determinarea mucopolizaharidelor urinare.

Mulți clinicieni solicită determinarea directă a enzimelor în cauză, în special a hexozaminidazei. Leucodistrofia și neuropatia periferică constituie elemente care fac probabilă boala Krabbe, situație care sugerează evaluarea beta-galactozidazei. Dacă numai leucodistrofia este prezentă, se va determina arylsulfataza A pentru diagnosticul de leucodistrofie metacromatică. Dacă neuropatia periferică este prezentă fără leucodistrofie, se suspicionează boala Farber și pentru confirmare se determină ceramidaza. Dacă teaurizarea celulară este prezentă, dar fără prezența leucodistrofiei sau neuropatiei periferice se determină activitatea sfinngomielinazei pentru confirmarea bolii Niemann-Pick tipul I, lipaza acidă pentru boala Wolman și teaurizarea și uptake a colesterolului în boala Niemann-Pick tipul II.

Deteriorarea mentală progresivă, manifestare a unei boli neurodegenerative fără alte semne clinice, constituie o situație în care bolile de teaurizare lizozomală constituie una din multele cauze posibile. Retardul mintal staționar nu constituie o indicație pentru investigații pentru bolile de teaurizare lizozomală. În cadrul bolilor de teaurizare lizozomală, investigațiile cuprind: cercetarea mucopolizaharidelor și oligozaharidelor urinare, a limfocitelor vacuolate, evidențierea leucodistrofiei prin MRI (magnetic resonance imaging) și determinarea deficienței arylsulfazei A în leucodistrofia metacromatică sau a neuropatiei periferice (boala Farber cu deficiența ceramidazei). Dacă nu sunt demonstrate nici date patologice urinare, nici celule de teaurizare, trebuie efectuată o biopsie cutanată, în special pentru boala Batten. Pentru efectuarea diagnosticului de boală Batten, biopsia cutanată trebuie să conțină straturile profunde ale pielii. Teaurizarea de gangliozide și mucopolizaharide trebuie investigată în fibroblaști și dacă acest test este pozitiv, se stabilește diagnosticul de mucopolizaharidoză IV.

Uneori, teaurizarea celulară este descoperită accidental în cursul investigației unui frotiu de sânge la un pacient cu nici un semn clinic de boală de teaurizare lizozomală. În aceste cazuri, același model de investigații va debuta cu cercetarea mucopolizaharidelor, oligozaharidelor și limfocitelor vacuolate. Dacă prin cercetarea acestora nu se constată nici un rezultat pozitiv, investigațiile efectuate trebuie să fie considerate concludente; totuși, unii clinicieni preferă, în asemenea cazuri, să solicite efectuarea unei baterii de hidrolaze lizozomale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Al-Essa MA, Ozand PT** – Atlas of common lysosomal and peroxisomal disorders. Riyadh: King National Library Cataloging-in-Publication, *Data*, 1999
2. **Applegarth DA, Dimmick JE, Hall JG (eds)** – Organelle disease. Clinical features, diagnosis, pathogenesis and management. London, Chapman & Hall, 1997
3. **Chabrol B** – Leucodystrophie a cellules globoides: maladie de Krabbe. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 24, p 669-671, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
4. **Chabrol B** – Sphingomyelopathies. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 21, p 677-679, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
5. **Chabrol B** – Maladie de Wilson. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 21, p 681-682, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
6. **Chabrol B** – Maladie de Farber. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 21, p 677-679, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
7. **Chabrol B** – Ceroide lipofuscinosis. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 21, p 690-694, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
8. **Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschooke J et al** – Storage disorders. In: Hoffmann GF et al (eds) Inherited metabolic diseases, ch 29, p. 344-356, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002
9. **Nyhan WL, Ozand PT** – Atlas of metabolic diseases. Chapman & Hall, London, 1998
10. **Ponsot G** – Maladies lysosomales. Introduction. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 21, p 663-665, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
11. **Ponsot G** – Leucodystrophie metachromatique. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, ch 21, p 665-668, *Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1998
12. **Popescu V, Dragomir D, Hurduc Victoria, Zamfirescu A** – Probleme de diagnostic într-un caz de leucodistrofie cu celule globoide (boala Krabbe). *Pediatria*, 1993, XLII, 1, 85-93
13. **Popescu V, Efrim Magdalena, Dinu Marlen** – Boli neurometabolice de origine genetică. *Pediatria*, 1997, XLI, 1, 59-85
14. **Popescu V, Ștefănescu-Răduț Mihaela** – Maladii lizozomale cu afectarea sistemului nervos. Neurologie pediatrică, vol 2, cap 283, p. 1542-1585, Ed Teora, București, 2001