



Pregled | Review

Neuroslikovna dijagnostika u prirođenim poremećajima metabolizma

Neuroimaging in inborn errors of metabolism

Ana Hrkać Pustahija^{1,2} , David Ozretić^{1,2} 

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinički zavod za neuroradiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

NEUROSLIKOVNA DIJAGNOSTIKA;
METABOLIZAM;
PEDIJATRIJA

Keywords

NEUROIMAGING;
METABOLISM;
PEDIATRICS

SAŽETAK. Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini od više od 8.000 monogeniski nasljednih bolesti, a prema *online* bazi podataka o nasljednim metaboličkim bolestima (*IEMbase*), do sada ih je poznato oko 1.900. Najčešće su uzrokovane patogenim varijantama nuklearnih gena, a manji dio ih nastaje zbog patogenih varijanti gena u mitohondrijskoj DNA. Posljedica je navedenih mutacija ili akumulacija toksičnih produkata ili nedostatak esencijalnih metaboličkih produkata. U konačnici takvi poremećaji uzrokuju više ili manje specifične kliničke simptome, kao posljedica zahvaćenosti različitih organa ili tkiva, a većina ih zahvaća i središnji živčani sustav. Klinički simptomi mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, od intrauterine do kasne odrasle dobi. Mogućnost liječenja i ublažavanje posljedica značajno ovisi o pravovremenoj dijagnozi. Neuroradiološka obrada može suziti diferencijalnu dijagnozu i usmjeriti daljnju obradu, a ponekad zahvaljujući specifičnim obrascima zahvaćanja središnjega živčanog sustava (CNS-a) može dovesti i do ranog postavljanja dijagnoze i time pravovremene terapije. No, neuroradiološki nalaz kod ovih bolesti može varirati od urednog nalaza do opsežnih promjena, ovisno o brojnim čimbenicima (vrsti i trajanju bolesti, količini nakupljenih toksičnih metabolita, zrelosti mozga te fazi bolesti u kojoj se radi MRI). Obzirom na brojnost ovih poremećaja nije ih moguće sve obuhvatiti u kratkom pregledu te je cilj ovog rada pokazati nekoliko primjera s tipičnom neuroradiološkom prezentacijom.

SUMMARY. Inborn errors of metabolism (IEM) are a group of more than 8000 monogenic inherited diseases, and according to the online database of IEM ("IEMbase"), around 1900 of them are recognized so far. Most often they are caused by pathogenic variants of nuclear genes, and a smaller proportion of them are caused by pathogenic variants of genes in mitochondrial DNA. The result of these mutations is either the accumulation of toxic or the lack of essential metabolic products. These disorders cause more or less specific clinical symptoms, as a result of the involvement of various organs or tissues, and most of them will also affect the central nervous system. Clinical symptoms can occur at any age, from intrauterine to late adulthood. The possibility of treatment and mitigation of consequences significantly depends on timely diagnosis. Neuroimaging with specific patterns of CNS involvement can narrow the differential diagnosis and direct further management of the patient. However, neuroradiological findings vary from normal findings to extensive changes, depending on a number of factors (type and duration of the disease, the amount of accumulated toxic metabolites, brain maturity, and the stage of the disease in which MRI is performed). Given the number of these disorders, it is not possible to include them all in this short review, so the aim of this paper is to provide several examples with a typical neuroradiological presentation of IEMs.

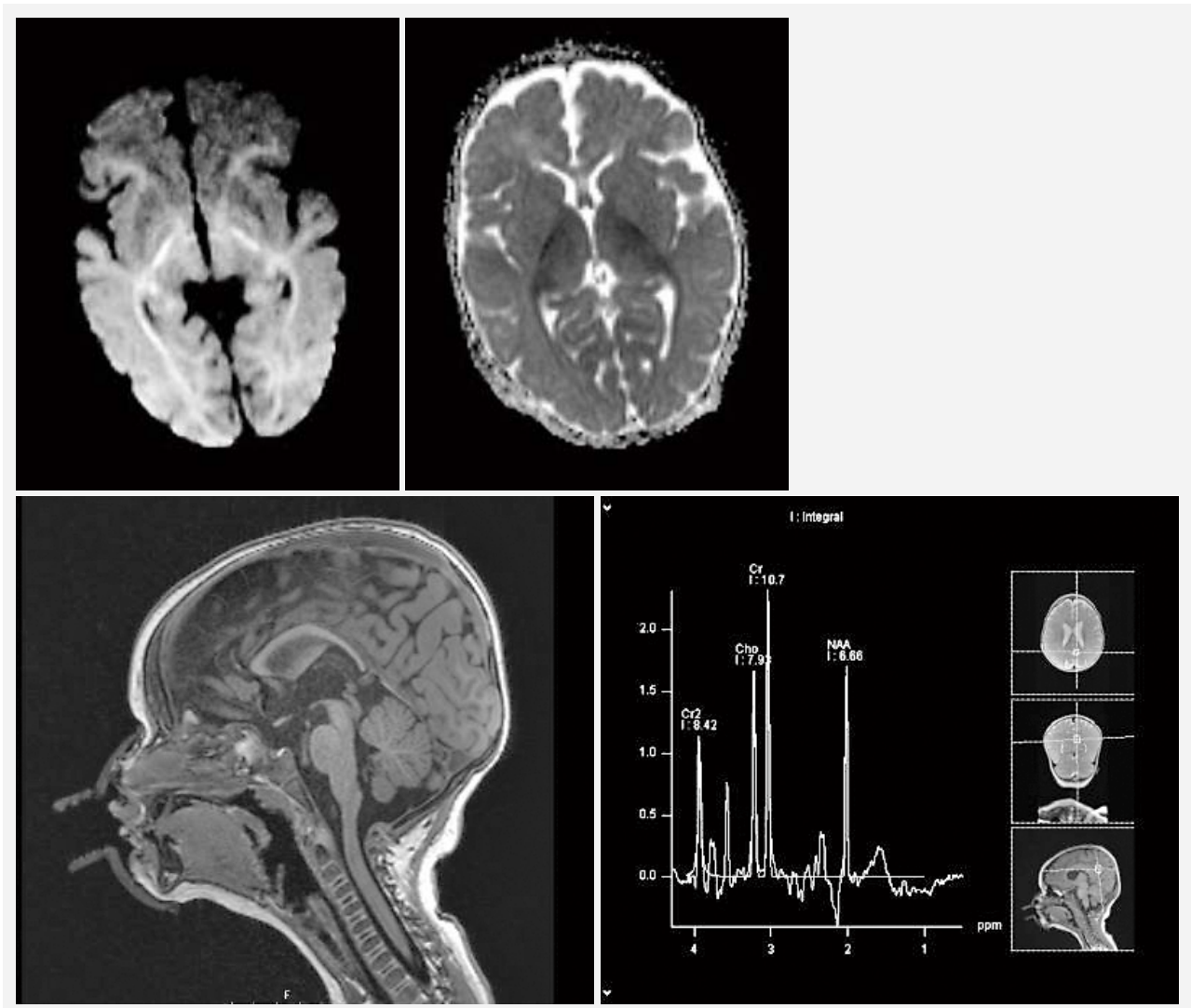
Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini od više od 8.000 monogeniski nasljednih bolesti, a prema *online* bazi podataka o nasljednim metaboličkim bolestima (*IEMbase*) do sada ih je poznato oko 1.900. Najčešće su uzrokovane patogenim varijantama nuklearnih gena, a manji dio ih nastaje zbog patogenih varijanti gena u mitohondrijskoj DNA. Zbog genskih mutacija mijenja se funkcija kodiranog proteina koji ima funkciju u različitim metaboličkim procesima (enzimi, receptori, prijenosnici). Posljedica je navedenih mutacija ili akumulacija toksičnih produkata ili nedostatak esencijalnih metaboličkih produkata. U konačnici takvi poremećaji uzrokuju više ili manje specifične kliničke simptome, kao posljedica zahvaćenosti različitih organa ili tkiva, a većina ih zahvaća i središnji živčani sustav. Stoga bi ova skupina bolesti trebala posto-

jati u diferencijalnoj dijagnozi najrazličitijih etiološki nerazjašnjenih kliničkih stanja, osobito onih s neurološkom kliničkom slikom. Klinički simptomi mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, od intrauterine do kasne odrasle dobi. Mogućnost liječenja i ublažavanje posljedica ponekad značajno ovisi o pravovremenoj dijagnozi.^{1–6}

No, pravovremeno postavljanje dijagnoze često je izazov zbog rijetkosti bolesti, manjka specifičnog iskustva liječnika te zbog slabije dostupnosti specifičnih dijagno-

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ana Hrkać Pustahija, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-3053-0139>
Klinički zavod za neuroradiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ana.hrkac.pustahija@mef.hr



SLIKA 1. NEKETOTIČNA HIPERGLICINEMIJA, MRI: A) DWI (B = 1000) I B) ADC MAPA: PODRUČJA RESTRIKCIJE DIFUZIJE USLIJED INTRAMIJELINOG EDEMA U BIJELOJ TVARI, SPECIFIČNO ZA OVU BOLEST JE ZAHVAĆANJE STRAŽNJEG KRAKA KAPSULE INTERNE; C) SAGITALNA T1 SEKVENCA POKAZUJE TIPIČNU DISGENEZU KORPUSA KALOZUMA; D) MULTIVOKSELNA MR SPEKTROSKOPIJA (CSI, TE 135 MS) POKAZUJE TIPIČNO POVIŠENU RAZINU GLICINA NA 3,55 PPM.

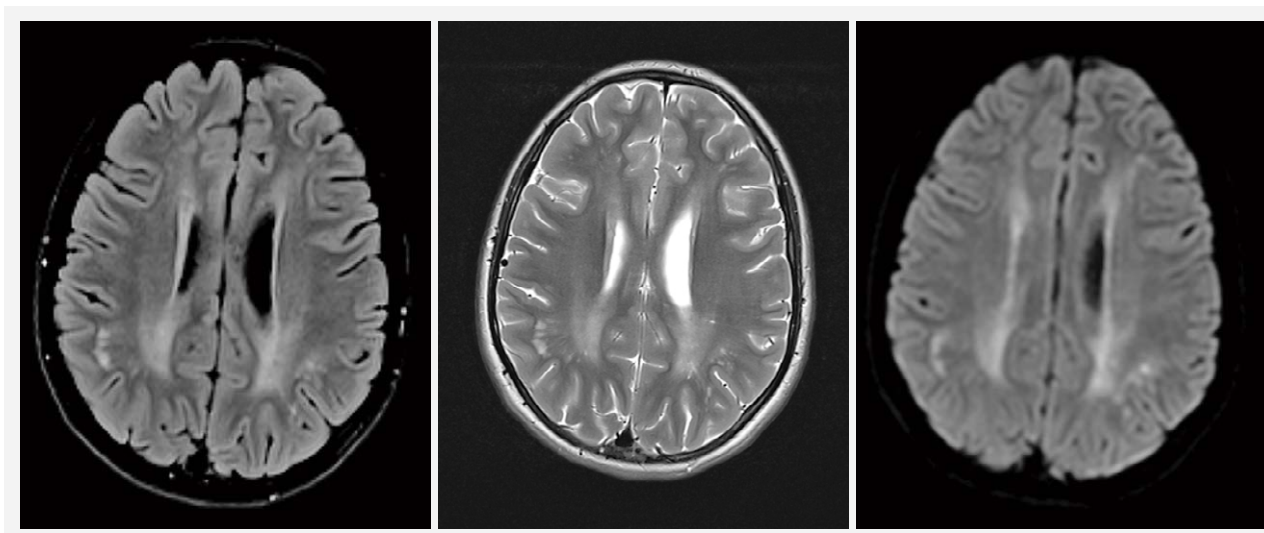
FIGURE 1. NON-KETOTIC HYPERGLYCINEMIA, MRI: A) DWI (B = 1000) AND B) ADC MAP: AREAS OF RESTRICTED DIFFUSION CAUSED BY INTRAMYELINIC EDEMA OF THE WHITE MATTER OF THE CEREBRAL HEMISPHERES, WITH THE SPECIFIC INVOLVEMENT OF THE POSTERIOR LIMB OF THE INTERNAL CAPSULE; C) THE SAGITTAL T1W IMAGE SHOWING TYPICAL CORPUS CALLOSUM DYSGENESIS; D) MULTIVOXEL MR SPECTROSCOPY (CSI, TE 135 MS) SHOWING ELEVATED GLYCINE LEVEL AT 3.55 PPM

stičkih testova za njihovo dokazivanje. Neuroradiološka obrada može suziti diferencijalnu dijagnozu i usmjeriti daljnju obradu, a ponekad zahvaljujući specifičnim obrascima zahvaćanja središnjega živčanog sustava (CNS-a) može dovesti i do ranog postavljanja dijagnoze i time pravovremene terapije. Magnetska rezonancija (MRI) je metoda izbora u slikovnom prikazu CNS-a zbog svoje izvrsne kontrastne rezolucije i mogućnosti prikaza anatomskih detalja i patoloških promjena u CNS-u. Pritom se koriste različite sekvence kojima se karakteriziraju promjene u parenhimu. Primjer je sekvencija kojom se mjeri restrikcija difuzije molekula vode u parenhimu mozga (engl. *diffusion weighted ima-*

ging, DWI), a koja, između ostalog, omogućuje prepoznavanje citotoksičnog edema parenhima mozga koji se često javlja kod metaboličkih bolesti.⁷

Postoje različite klasifikacije urođenih poremećaja metabolizma, a jedna od njih je prema učinku funkcionalnoga metaboličkog deficita, prema kojoj se ove bolesti mogu podijeliti na 1) intoksikacijske poremećaje, 2) poremećaje biosinteze i razgradnje kompleksnih molekula i 3) poremećaje stvaranja energije.^{7–11}

U intoksikacijske poremećaje ubrajaju se: a) poremećaji metabolizma aminokiselina (neketotična hiper-glicinemija, fenilketonurija, bolest s mokraćom mirisa javorovog sirupa, itd.), b) poremećaji ciklusa



SLIKA 2. FENILKETONURIJA KOD DJETETA U DOBI OD 15 GODINA, MRI: A) AKSIJALNA FLAIR I B) AKSIJALNA T2 MJERENA SEKVENCA POKAZUJU HIPERINTENZIVNE PROMJENE BIJELE TVARI KOJE TIPIČNO ZAHVAĆAJU PERIVENTRIKULARNU BIJELU TVAR, ČESTO NAJPRIJE U PARIJETO-OKCIPITALNIM REGIJAMA; VIDLJIVA JE I ATROFIJA PARENHIMA MOZGA S POSLJEDIČNO NEŠTO ŠIRIM SULKUSIMA I VENTRIKULARNIM SUSTAVOM; C) DWI MJERENA SEKVENCA POKAZUJE PODRUČJA RESTRIKCIJE DIFUZIJE KOJA ODGOVARAJU AKUTNIM PROMJENAMA.

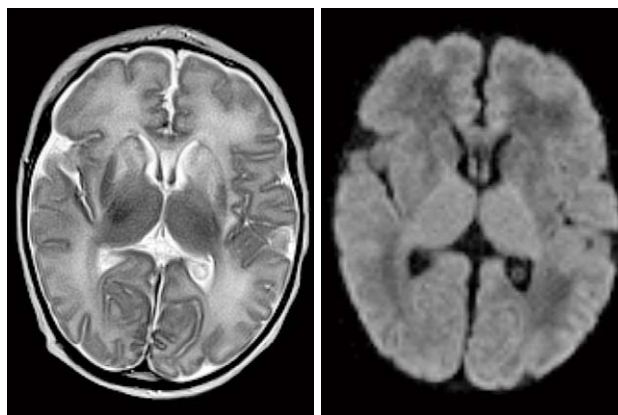
FIGURE 2. PHENYLKETONURIA IN A 15 YEAR OLD CHILD, MRI: A) AXIAL FLAIR AND B) AXIAL T2W IMAGE SHOWING HYPERINTENSE LESIONS THAT TYPICALLY AFFECT PERIVENTRICULAR WHITE MATTER, OFTEN IN PARIETO-OCCIPITAL REGIONS; ATROPHY OF THE BRAIN PARENCHYMA WITH SLIGHTLY WIDER SULCUSES AND VENTRICULAR SYSTEM IS ALSO VISIBLE; (C) DWI IMAGE SHOWING AREAS OF RESTRICTED DIFFUSION INDICATING ACUTE CHANGES

ureje (poremećaji enzima koji konvertiraju amonijak u ureju, najčešći je manjak ornitin transkarbamilaze), i (c) poremećaji organskih kiselina (izovalerička acidemija, gutarična acidurija tipa 1, L-2-hidroksiglutarinska acidurija, metilmalonička acidemija, multipla karboksilacijska deficijencija, propionička acidemija, itd.).⁷

U poremećaje biosinteze i razgradnje kompleksnih molekula ubrajaju se: a) lizosomalni poremećaji (α -manozidoze, Fabryjeva bolest, fukozidoze, Gaucherova bolest, Krabbeova bolest, metakromatska leukodistrofija, mukolipidoze, mukopolisaharidoze, Niemann-Pickova bolest, neuronalna ceroidna lipofusinoza, poremećaji sialične kiseline, GM1 gangliozidoze, GM2 gangliozidoze [Tay-Sachsova bolest, Sandhoffova bolest], itd.) i b) peroksimalni poremećaji (X-vezana adrenoleukodistrofija, Zellwegervov sindrom, itd.).⁷

U poremećaje stvaranja energije ubrajaju se: a) poremećaji oksidacije masnih kiselina (deficijencija ciklusa karnitina, poremećaji mitohondrijske β -oksidacije, glutarična acidurija tipa 2) i b) poremećaji laktične acidoze (sindrom Kearns-Sayre, sindrom Leigh, leukoencefalopatija sa zahvaćanjem moždanog debla i kralježnične moždine i visokim laktatima, mitohondrijska encefalopatija, laktična acidoza i epizode slične moždanom udaru [MELAS], deficijencija piruvat dehidrogenaza kompleksa, deficijencija sukcinat dehidrogenaze).⁷

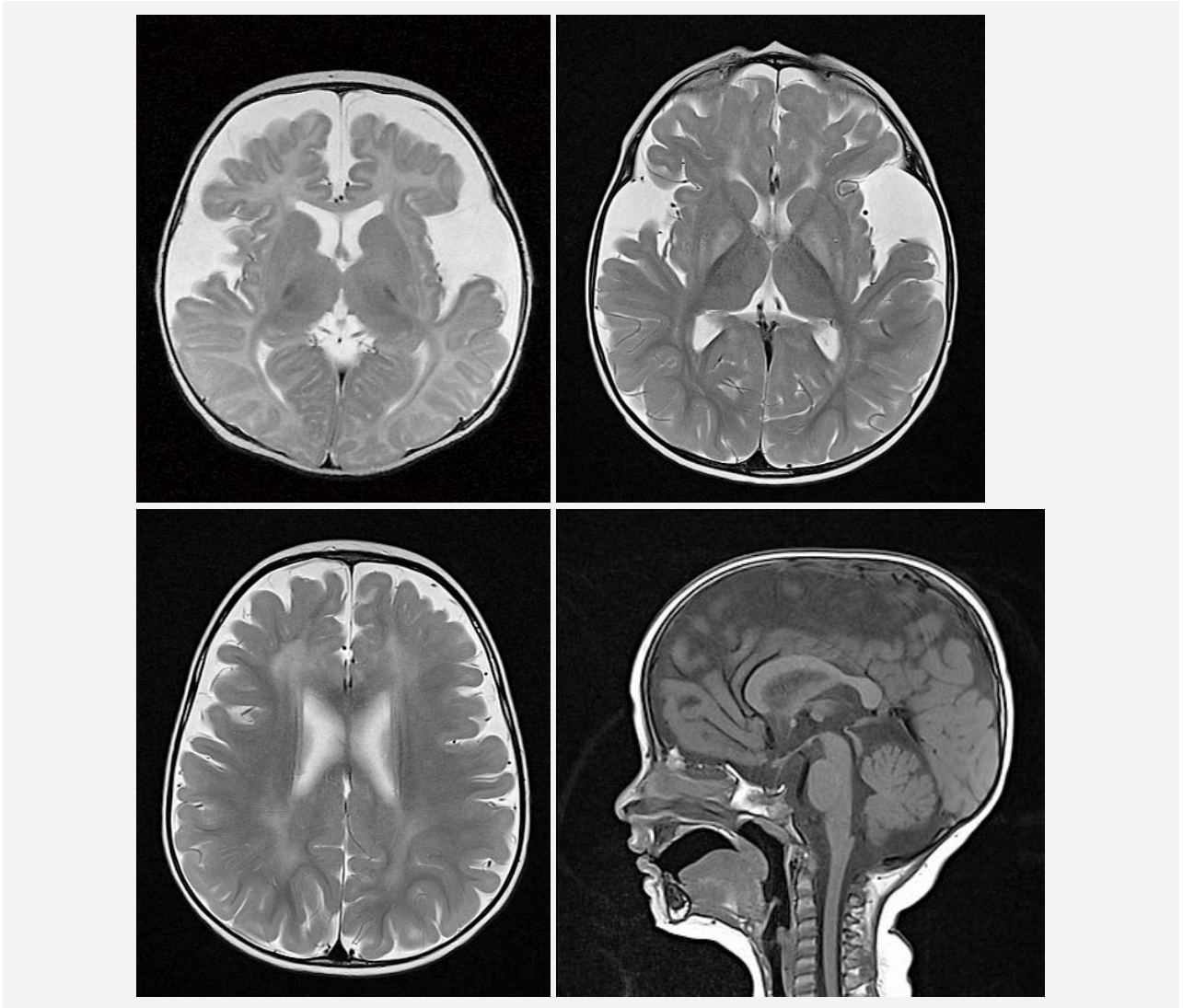
Neuroradiološki nalaz kod ovih bolesti može varirati od urednog nalaza do opsežnih promjena, ovisno o



SLIKA 3. MANJAK ORNITIN TRANSKARBAMILAZE – NOVOROĐENČE U DOBI OD 20 DANA, S HIPERAMONIJEJOM I POGORŠANJEM OPĆEG STANJA TIJEKOM DRUGOG DANA ŽIVOTA, MRI:

A) T2 MJERENA SEKVENCA POKAZUJE POVIŠEN SIGNAL U PODRUČJU BAZALNIH GANGLIJA, UZ POŠTEDU TALAMUSA, ŠTO RAZLIKUJE OVU BOLEST OD EVENTUALNE HIPOKSIJSKO-ISHEMIJSKE LEZIJE MOZGA; B) DWI MJERENA SEKVENCA: NEMA ZNAKOVA RESTRIKCIJE DIFUZIJE.

FIGURE 3. ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY – A 20 DAYS OLD NEWBORN, WITH HYPERAMMONIA AND DETERIORATION OF GENERAL CONDITION DURING THE SECOND DAY OF LIFE, MRI: A) T2W IMAGE SHOWS HYPERINTENSITIES IN BASAL GANGLIA, WITH SPARING OF THALAMI, WHICH DISTINGUISHES THIS DISEASE FROM A POSSIBLE HYPOXIC-ISHEMIC LESION OF THE BRAIN; B) DWI IMAGE SHOWING NO SIGNS OF RESTRICTED DIFFUSION

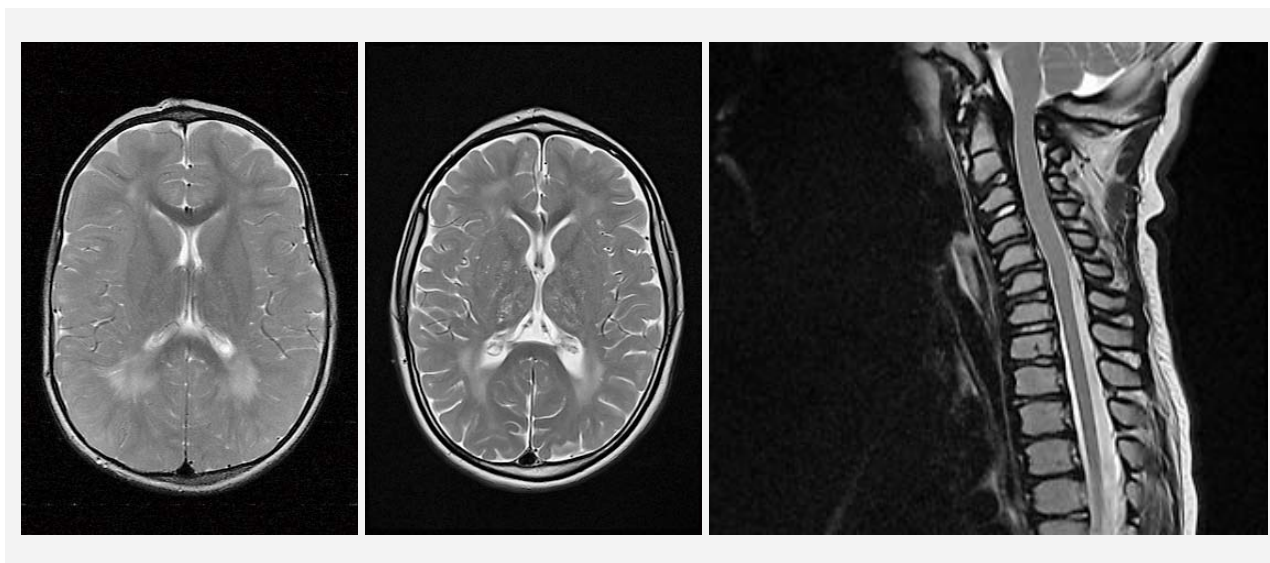


SLIKA 4. GLUTARNA ACIDURIJA TIPI 1 KOD PACIJENTA S KLINIČKI UREDNOM NOVOROĐENAČKOM DOBI, UZ POZITIVAN PROBIR NA GA 1, MRI: A) T₂ MJERENA SLIKA U DOBI OD TRI MJESECA POKAZUJE DILATACIJU SUBARAHNOIDALNIH PROSTORA, HIPOPLAZIJU FRONTALNIH REŽNJEVA I HIPOOPERKULACIJU S POSLJEDIČNO PROŠIRENOM SYLVIJEVOM FISUROM (TZV. „SLIKA ŠIŠMIŠOVIH KRILA“), B) T₂ MJERENA SLIKA U DOBI OD DVIJE GODINE POKAZUJE PATOLOŠKE HIPERINTENZITETE U BAZALNIM GANGLIJIMA, I C) U PERIVENTRIKULARNOJ BIJELOJ TVARI, UZ SADA PRISUTNU I ATROFIJU PARENHIMA; D) SAGITALNA T₁ MJERENA SEKVENCA POKAZUJE TIPIČNU MAKROCEFALIJU.

FIGURE 4. GLUTARIC ACIDURIA TYPE I IN CLINICALLY UNREMARKABLE NEONATE, BUT WITH POSITIVE TEST AT SCREENING FOR GA 1, MRI: A) T₂W IMAGE AT THE AGE OF 3 MONTHS SHOWS DILATION OF SUBARACHNOID SPACES, HYPOPLASIA OF THE FRONTAL LOBES AND HYPOOPERCALATION WITH CONSEQUENTLY EXPANDED SYLVIAN FISSURE (SO-CALLED “BAT WINGS”), B) T₂W IMAGE AT THE AGE OF 2 YEARS SHOWS HYPERINTENSITIES IN THE BASAL GANGLIA, AND C) IN PERIVENTRICULAR WHITE MATTER, IN ADDITION TO THE PARENCHYMA ATROPHY; D) SAGITTAL T₁W IMAGE SHOWS MACROCEPHALY

brojnim čimbenicima (vrsti i trajanju bolesti, količini nakupljenih toksičnih metabolita, zrelosti mozga te fazi bolesti u kojoj se radi MRI). Neke bolesti imaju specifične uzroke zahvaćanja CNS-a (poremećaji metabolizma aminokiselina dominatno zahvaćaju traktove bijele tvari; poremećaji organskih kiselina obično zahvaćaju duboku sivu tvar; poremećaji stvaranja energija/laktične acidoze mogu zahvaćati i duboku sivu i bijelu tvar). No, uzorci su često nespecifični i preklapajući. Općenito se može reći da se treba postaviti sumnju na urođenu

metaboličku bolest u sljedećim slučajevima: kada postoje simetrične promjene u parenhimu mozga koje nisu tipične za hipoksijsko-ishemijske promjene (npr. promjene u bazalnim ganglijima bez zahvaćanja talamusa) ili za infekcije; zatim, kada postoje patološke promjene samo (ili dominatno) u moždanom deblu i/ili cerebelumu; kada istovremeno postoje akutne i kronične promjene u istom području (npr. lezija s olakšanom i reduciranom difuzijom), progresivna atrofija, prateće malformacije u parenhimu mozga.⁷⁻¹¹



SLIKA 5. MUKOPOLISAHARIDOZA TIPIA 2, MRI: A) T2 MJERENA SEKVENCA U DOBI OD TRI MJESECA POKAZUJE PROŠIRENE PERIVASKULARNE PROSTORE I HIPERINTENZIVNE LEZIJE PERIVENTRIKULARNE BIJELE TVARI, B) T2 MJERENA SEKVENCA U DOBI OD DEVET GODINA POKAZUJE PROGRESIJU HIPERINTENZIVNIH LEZIJA BIJELE TVARI, UZ SADA PRISUTNU ATROFIJU PARENHIMA MOZGA, C) SAGITALNA T2 MJERENA SLIKA KROZ VRATNU KRALJEŠNICU POKAZUJE TIPIČNU STENOZU SPINALNOG KANALA S PRISUTNOM KOMPRESIJOM NA MEDULU, BEZ ZNAKOVA MIJELOPATIJE.

FIGURE 5. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II, MRI: A) T2W IMAGE AT THE AGE OF 3 MONTHS SHOWS DILATED PERIVASCULAR SPACES AND HYPERINTENSE LESIONS IN THE PERIVENTRICULAR WHITE MATTER, B) T2W AT THE AGE OF 9 YEARS SHOWS THE PROGRESSION OF HYPERINTENSITIES IN THE WHITE MATTER LESIONS, WITH ATROPHY OF THE BRAIN PARENCHYMA, C) SAGITTAL T2W IMAGE OF THE CERVICAL SPINE SHOWS SPINAL CANAL STENOSIS WITH COMPRESSION ON THE MEDULA, WITHOUT MYELOPATHY.

S obzirom na brojnost ovih poremećaja, nije moguće sve ih obuhvatiti u kratkom pregledu te je cilj ovoga rada pokazati nekoliko primjera s tipičnom neuroradiološkom prezentacijom.

Neketotična hiperglicinemija

Neketotična hiperglicinemija (NKH) je autosomno recesivni neurometabolički poremećaj karakteriziran oslabljenom aktivnošću enzima koji sudjeluju u razgradnji glicina. Pacijenti s klasičnom NKH imaju mutaciju u genu GLCD koji kodira P-protein ili u genu AMT koji kodira T-protein.^{8,12} Pacijenti s teškim oblicima NKH tipično se prezentiraju u prvim tjednima života s letargijom koja progredira do kome, mioklone epilepsije i apneje koja zahtijeva respiratornu ventilaciju. S vremenom razvijaju teško zaostajanje u razvoju, spastičnost i rezistentnu epilepsiju. Pacijenti s blažim kliničkim slikama koji imaju nešto rezidualne aktivnosti enzima prezentiraju se sličnom kliničkom slikom, ali sporije progresivno. Nalazi se povišen glicin u plazmi, mozgu i likvoru, s povišenim omjerom glicina likvor : plazma.¹² Tipična neuroradiološka slika neketotične hiperglicinemije prikazana je na slici 1.

Fenilketonurija

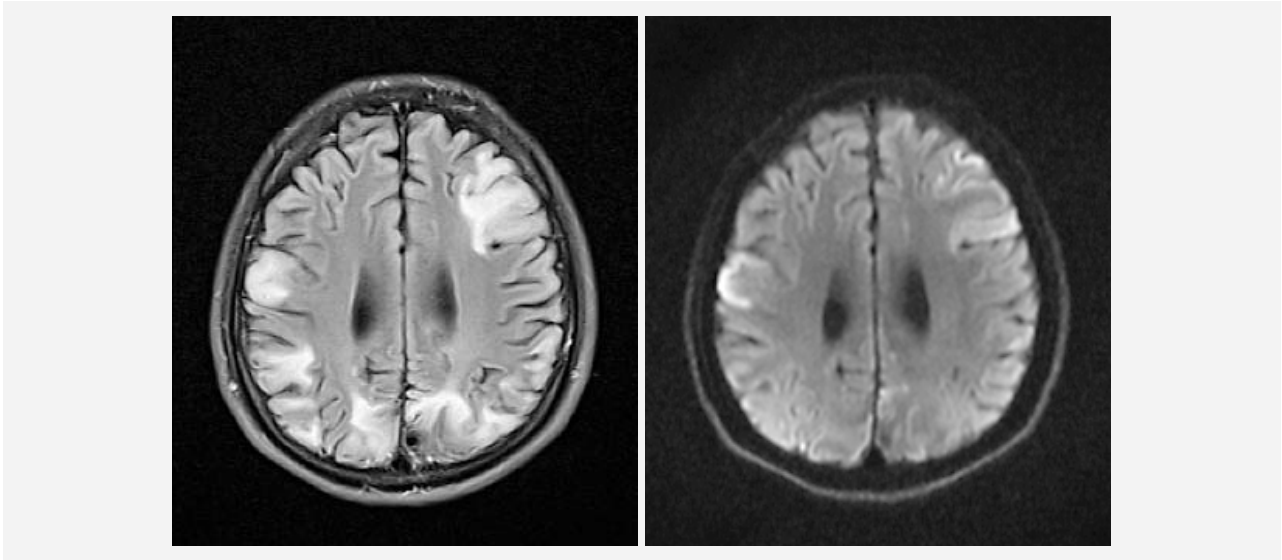
Fenilketonurija je uzrokovana mutacijom gena PAH, koja dovodi do visokih koncentracija fenilalanina.

Kod većine pacijenata dijagnoza fenilketonurije postavlja se rutinski novorođenačkim skriningom.^{8,11} Djeca kod kojih se uspije prehranom održati ciljne vrijednosti fenilalanina obično imaju uredan kognitivni razvoj, dok neliječena fenilketonurija dovodi do teških intelektualnih oštećenja. Akutna encefalopatija ne javlja se kod djece s fenilketonurijom, za razliku od ostalih organskih acidurija i aminoacidopatija. Djeca s fenilketonurijom obično su po rođenju urednog statusa i urednoga ranog razvoja, čak ako se i ne liječe. No, s vremenom, ako se ne podzimaju dijetetičke mjere s ciljem snižavanja razine fenilalanina, ta djeca razvijaju mikrocefaliju, spasticitet, tremor, atetotu i epilepsiju. Često su prisutni i psihijatrijsko-bihevioralni poremećaji (autizam, ADHD). Fenotipski ova djeca mogu imati svijetle pigmentacije, ekceme i specifičan miris plijesni zbog fenilacetične kiseline.^{8,11}

Tipična neuroradiološka slika fenilketonurije prikazana je na slici 2.

Manjak ornitin transkarbamilaze

Manjak ornitin transkarbamilaze (MOTK) jedna je od češćih bolesti iz skupine poremećaja ciklusa ureje. Karakterizira je visoka razina amonijaka u krvi i abnormalna funkcija jetre, što ako se ne liječi dovodi do oštećenja CNS-a. Stoga je izuzetno važno na vrijeme prepoznati i liječiti ove pacijente. MOTK je X-vezana genetska bolest i stoga se kod muških pacijenata češće



SLIKA 6. MELAS, MRI: A) FLAIR: BILATERALNA ASIMETRIČNA PODRUČJA KORTIKALNOG HIPERINTENZITETA, DISTRIBUCIJOM NE ODGOVARAJU VASKULARNOM TERITORIJU CEREBRALNIH ARTERIJA; B) DWI: LEZIJE DIJELOM POKAZUJU RESTRIKCIJU DIFUZIJE, ŠTO UKAZUJE NA POSTOJANJE CITITOKSIČNOG EDEMA.

FIGURE 6. MELAS, MRI: A) FLAIR: BILATERAL ASIMMETRICAL AREAS OF CORTICAL HYPERINTENSITY, DISTRIBUTION NOT CORRESPONDING TO THE ARTERIAL VASCULAR TERRITORY, B) DWI: SOME OF THE LESIONS SHOW RESTRICTED DIFFUSION, INDICATING THE PRESENCE OF CYTOTOXIC EDEMA.

ranije prezentira težom kliničkom slikom, dok se kod ženskih pacijentica češće nalaze varijabilne fenotipske prezentacije. Klinička prezentacija najtežih oblika uključuje teško povraćanje, anoreksiju, letargiju, konvulzije, komu ili smrt već u ranoj neonatalnoj dobi. Blaži oblici hiperamonemije mogu se klinički više nespecifično prezentirati, što može biti uzrok odgođenom postavljanju ispravne dijagnoze.^{13,14} Neurološki simptomi mogu uključivati konvulzije, bihevioralne poremećaje, iritabilnost, kognitivno zaostajanje i hiperamonijemiju komu. Tipična neuroradiološka prezentacija MOTK-a prikazana je na slici 3.

Glutarna acidurija tipa 1

Mutacija gena za glutaril CoA dehidrogenazu (GCDH) na kromosomu 19 uzrokuje nedostatak GCDH aktivnosti. To dovodi do akumulacije neurotoksičnih glutarične i 3-OH-glutarične kiseline. Nakupljanje ovih nusprodukata uzrokuje oštećenje neurona s frontoparijetalnom hipoplazijom te disbalansom između neurotransmitera glutamata i GABA. Budući da se u striatumu nalazi obilje glutamatergičnih neurona, ovakav disbalans ga čini posebno osjetljivim (osobito u trigerirajućim stanjima kao što su febrilitet ili sepsa), što rezultira distonijom. Morfološka obilježja GA1 jesu makrocefalija s atrofijom parenhima mozga, patološke promjene u bazalnim ganglijima i dilatacija likvorskih prostora. Hipooperkulizacija Sylvijeve fisure rezultira širim operkulima, što daje tzv. „sliku šišmišovih krila“. Druga tipična mjesta kolekcija likvora jesu anteriorni polovi temporalnih

režnjeva, prepontine i perimezencefaličke cisterne. Dilatacija likvorskih prostora uzrokuje distenziju premoštavajućih vena, što ih čini podložnim rupturama i stvaranju subduralnih hematoma.¹⁵

Tipična neuroradiološka prezentacija glutarne acidurije tipa 1 prikazana je na slici 4.

Mukopolisaharidoza tipa 2

Kod mukopolisaharidoza osnovno je obilježje urođeni nedostatak lizosomalnih enzima koji sudjeluju u razgradnji mukopolisaharida, također poznatih kao glikozaminoglikani (GAG). Produkti razgradnje GAG-a nakupljaju se unutar lizosoma i u ekstracelularnim prostorima, i time remete razgradnju drugih molekula. Ovi procesi dovode do kronične degeneracije stanica, zahvaćajući multiple organe. Postoji sedam različitih skupina MPS-a, podijeljenih prema deficienciji specifičnih enzima i kliničkoj slici. MPS tipa 2 nasljeđuje se X-vezano, a ostale su autosomno recesivne. MPS 2 naziva se i Hunterov sindrom, enzim koji je deficijentan jest iduronat-2-sulfataza, produkt koji se nakuplja jest dermatan sulfat i heparan sulfat, gen se zove IDS, nalazi se na lokusu Xq28, a nasljeđuje se X-vezano recesivno. Dokazuje se mjerenjem koncentracije GAG-a u urinu, iako negativan nalaz može biti lažno negativan zbog razrjeđenja koncentracije u urinu. Terapija je korištenje supstitucijskih enzima, no najslabiji učinak ima na CNS, zbog krvno-moždane barijere.¹⁶ Tipična neuroradiološka prezentacija mukopolisaharidoze tipa 2 prikazana je na slici 5.

MELAS – mitohondrijska encefalomijelopatija s laktičnom acidozom i epizodama sličnima moždanom udaru

MELAS je tipičan primjer poremećaja laktične acidoze, a prezentira se epizodama sličnima moždanom udaru (akutna hemipareza, hemianopija, kortikalna sljepoća), epilepsijom, ponavljajućim glavoboljama i mišićnom slabošću. S trajanjem bolesti obično se razvija multifokalna cerebralna atrofija i demencija. Neuroradiološka obrada je korisna u postavljanju dijagnoze zbog postojanja tipičnih kortikalnih lezija koje su različite starosti i distribucijom ne odgovaraju određenom arterijskom opskrbnom području. Akutne kortikalne lezije često su bilateralne i zahvaćaju primarni vidni, somatosenzorički, motorički ili auditorni korteks (zbog više gustoće neurona i metaboličke zahtjevnosti u ovim područjima). Lezije često pokazuju pojačanu restrikciju difuzije i kortikalnu pseudolaminarnu nekrozu, a s vremenom se razvija atrofija zahvaćenog parenhima.^{17,18} Tipična neuroradiološka perzentacija mukopolisaharidoze tipa 2 prikazana je na slici 6.

LITERATURA

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 127–92.
2. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, ur. Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach. 2. izd. Berlin: Springer; 2017.
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase. Dostupno na: <http://www.iembase.org/> [Pristupljeno 9. siječnja 2024.].
4. Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J, ur. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001. (<https://ommbid.mhmedical.com/>)
6. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. 5. izd. Stuttgart: Nutricia & Thieme; 2020.
7. Lai LM, Gropman AL, Whitehead MT. MR Neuroimaging in Pediatric Inborn Errors of Metabolism. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):861. doi: 10.3390/diagnostics12040861.
8. Enokizono M, Aida N, Yagishita A, Nakata Y, Ideguchi R, Kurokawa R i sur. Neuroimaging findings of inborn errors of metabolism: urea cycle disorders, aminoacidopathies, and organic acidopathies. Jpn J Radiol. 2023;41(7):683–702. doi: 10.1007/s11604-023-01396-0. Epub 2023 Feb 2.
9. Biswas A, Malhotra M, Mankad K, Carney O, D'Arco F, Muthusamy K i sur. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders—a practical introductory guide. Transl Pediatr. 2021;10(4):1201–30. doi: 10.21037/tp-20-335.
10. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of “inborn metabolic diseases”. J Inherit Metab Dis. 2015;38(6):1003–6. doi: 10.1007/s10545-015-9893-x. Epub 2015 Sep 29.
11. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. Radiographics. 2018;38(3):912–31. doi: 10.1148/rg.2018170042.
12. Stence NV, Fenton LZ, Levek C, Tong S, Coughlin CR 2nd, Hennermann JB i sur. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: Quantitative analysis and relation to phenotype. J Inherit Metab Dis. 2019;42(3):438–50. doi: 10.1002/jimd.12072. Epub 2019 Mar 20.
13. Ozturk K, McKinney AM, Nascene D. Urea Cycle Disorders: A Neuroimaging Pattern Approach Using Diffusion and FLAIR MRI. J Neuroimaging. 2021;31(1):144–50. doi: 10.1111/jon.12787. Epub 2020 Sep 13.
14. Yu D, Lu G, Mowshica R, Cheng Y, Zhao F. Clinical and cranial MRI features of female patients with ornithine transcarbamylase deficiency: Two case reports. Medicine (Baltimore). 2019;98(33):e16827. doi: 10.1097/MD.00000000000016827.
15. Vijan A, Khoshpouri P, Murphy AN, Gala F. Glutaric Aciduria Type 1. Radiographics. 2023;43(11):e230114. doi: 10.1148/rg.230114.
16. Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CF, Pérez JA, Duarte JÁ i sur. Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. Radiographics. 2016;36(5):1448–62. doi: 10.1148/rg.2016150168.
17. Cheng W, Zhang Y, He L. MRI Features of Stroke-Like Episodes in Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes. Front Neurol. 2022;13:843386. doi: 10.3389/fneur.2022.843386.
18. Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, Klostranec J, Krings T. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41(1):167–73. doi: 10.3174/ajnr.A6325. Epub 2019 Dec 5.