

De ziekte van Alexander als verklaring voor langdurig onbegrepen psychiatrische klachten bij een jong meisje

S.B.J. OUDE OPHUIS, M.S. VAN DER KNAAP, P.F. SCHOTHORST

SAMENVATTING De ziekte van Alexander is een zeldzame genetische ziekte, die zich meestal kenmerkt door een leukodystrofie, waarbij er sprake is van progressieve degeneratie van de witte stof van het centrale zenuwstelsel. Wij beschrijven een 7-jarig meisje bij wie na langdurig onbegrepen klachten en vermoeden van een psychiatrische stoornis, de ziekte van Alexander werd gediagnosticeerd. Voortbordurend op deze casus zochten wij in de literatuur naar psychiatrische verschijnselen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)9, 798-804

TREFWOORDEN angst, eetproblemen, leukodystrofie, somberheid, ziekte van Alexander



In dit artikel beschrijven wij de casus van een 7-jarig meisje dat wij zagen wegens langdurig onbegrepen klachten bestaande uit somberheid en angsten rondom eten bij een overbelaste thuissituatie.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A was een 7-jarig meisje van Nederlandse afkomst met niet-consanguiene ouders en een blanco psychiatrische familieanamnese. Ze werd geboren na een spoedsectio vanwege meconiumhoudend vruchtwater en serotoniteit. Patiënte werd op verzoek van de kinderarts aangemeld op onze polikliniek vanwege onbegrepen klachten bestaande uit somberheid, angsten rondom eten en een overbelaste thuissituatie.

Voorgeschiedenis

In de voorgeschiedenis werden de mijlpalen tijdig behaald en maakte patiënte sociaal-emotioneel aanvankelijk een goede start met veel vriendinnetjes. De verdere ontwikkeling van haar motoriek, taal en spraak bleef echter achter, resulterend in motorische onhandigheid en moeilijke verstaanbaarheid. Tijdens haar eerste levensjaren was er bovendien sprake van moeite met eten – vanwege de angst zich te verslikken – en braken en daarbij afbuigende

groeicurves (**FIGUUR 1**). Bij het eten was op enig moment zelfs dwang van ouders nodig.

Bovendien kampte zij in deze jaren met seizoensgebonden somberheid. Vanwege deze klachten kwam zij vanaf haar vijfde jaar onder behandeling bij de kinderarts. Deze vond na uitvoerige diagnostiek geen somatische oorzaak. Daarop werd de kinder- en jeugdpsychiater betrokken, maar ook deze kreeg onvoldoende grip op de klachten. Van een voorstel tot een psychiatrische opname werd door ouders afgezien, omdat zij niet dachten dat het probleem psychiatrisch van aard was. Het braken nam vervolgens in frequentie toe en patiënte bleef afvallen, waarna ze werd doorverwezen naar SeysCentra, een behandelcentrum voor eetproblematiek.

Daar onderging patiënte gedurende bijna tien maanden EMDR (met als doelwit de negatieve eetmomenten met braken in het verleden), werd met cognitieve gedragsprincipes getracht haar selectieve eetpatroon te doorbreken en volgde ze psychomotore therapie om spanning in haar lichaam te herkennen en hiermee om te gaan. Ook de ouders werden intensief begeleid, waarna het braken naar de achtergrond verdween.

Ondanks het behandeltraject werden haar aanvankelijk seizoensgebonden depressieve klachten meer permanent.

Ook was er inmiddels een leerachterstand. Vanwege deze klachten en omdat bij eerder onderzoek opvallende uiterlijkheden zoals dunne vingers, hoge (nasale) stem, verhoogd palatum en eczeem met daarnaast een systolische soufflé werden gevonden, werd patiënte opnieuw verwezen naar de kinderarts in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht omdat een velocardiofaciaal syndroom (22q11-deletie) vermoed werd. Bij aanvullend onderzoek, waaronder een SNP-array, worden hier echter geen aanwijzingen voor gezien.

Ook metabole diagnostiek leverde niets op. In de daaropvolgende maanden verslechterde de situatie: patiënte bleef somber, raakte meer vermoeid en ze was in toenemende mate angstig om zich te verslikken tijdens het eten. Ouders dreigden overbelast te raken. Hierop werd wederom betrokkenheid van de kinder- en jeugdpsychiatrie gevraagd en patiënte werd doorverwezen naar onze polikliniek Ontwikkelingsstoornissen in het UMC Utrecht.

AUTEURS

BAS OUDE OPHUIS, kinder- en jeugdpsychiater, UMC Utrecht en Prinses Máxima Centrum.

MARJO VAN DER KNAAP, hoogleraar Kinderneurologie, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC.

PATRICIA SCHOTHORST, kinder- en jeugdpsychiater, UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

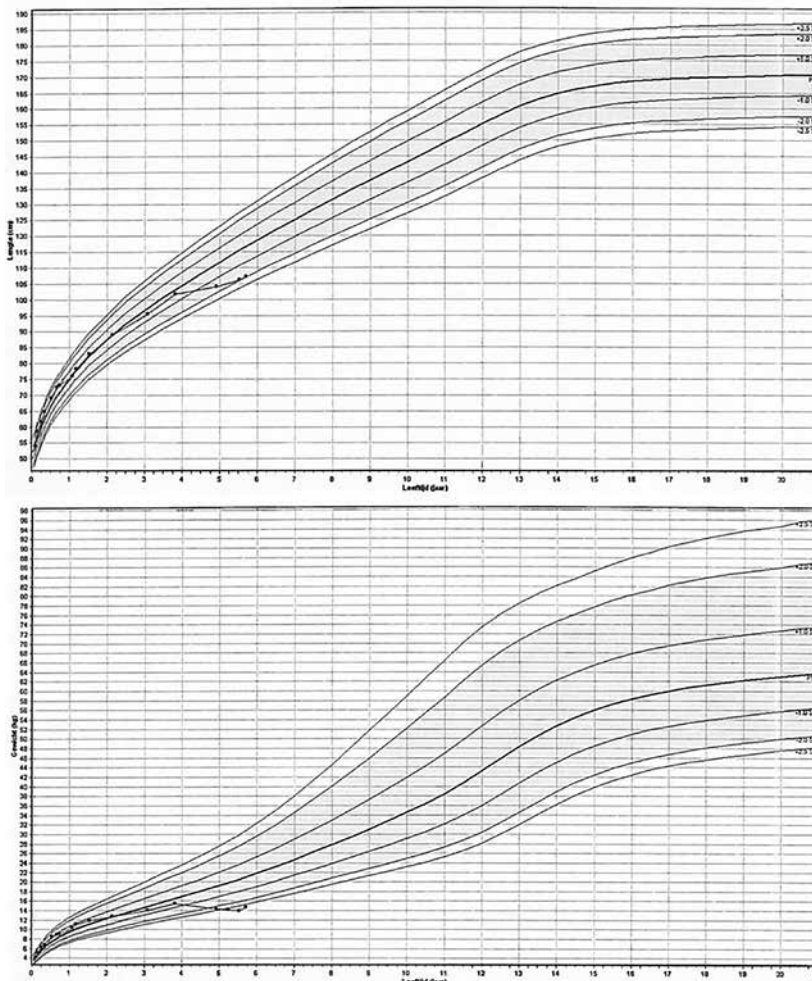
Bas Oude Ophuis, UMC Utrecht, divisie Hersenen, afd. Psychiatrie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

E-mail: s.b.j.oudeophuis@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-2-2020.

FIGUUR 1 Patiënte A: afbuigende groeicurve voor zowel lengte-leeftijd (boven) als gewicht-leeftijd (onder) vanaf de leeftijd van 4 jaar



Kinderpsychiatrisch onderzoek

Bij beoordeling beschreven ouders dat patiënte zich de afgelopen maanden ook daadwerkelijk vaker verslikte. Ze kreeg hierdoor onvoldoende voeding binnen. Het was opvallend dat dit vaker aan het einde van de dag voorkwam en samen leek te hangen met haar vermoeidheid. De somberheid kwam veelvuldig tot uiting in huilbuien. Ook ontstonden er problemen met zindelijkheid in de vorm van bedplassen. Op school waren haar resultaten wisselend. In tegenstelling tot vroeger had patiënte meer moeite om cognitief en sociaal-emotioneel mee te komen met haar leeftijdsgenootjes.

Bij kinderpsychiatrisch onderzoek werd een goed verzorgd kwetsbaar meisje gezien dat uiterlijk jonger aardeed dan haar kalenderleeftijd. Ze was klein van postuur (lengte -2 SD; gewicht -2 tot -2,5 SD; BMI: 13,46), maakte een fragiele indruk en oogde vermoeid. In haar gelaat viel een asymmetrie op waarbij haar linker ooghoek en rechter mondhoek iets afhingen. Later werden bij neurologisch onderzoek een lichte ptosis links en onvoldoende sluiten van het rechter ooglid gezien en een positief teken van Bell. Vanwege haar zachte spraak en matige articulatie was ze regelmatig moeilijk te verstaan. Inhoudelijk rapporteerde

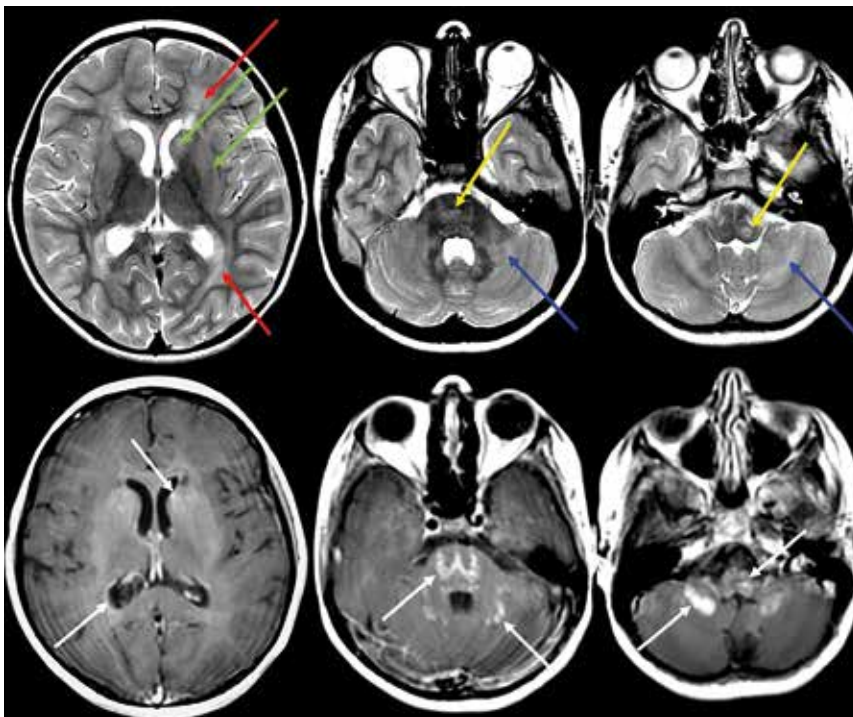
ze ook zelf angsten rondom het eten, met de vrees om zich te verslikken. Haar stemming was mat bij een vlak modulerend affect.

Hoewel differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een angst- dan wel stemmingsstoornis sprong vooral het progressieve karakter van haar klachten in het oog met achteruitgang van motorische vaardigheden, waarbij patiënte veel struikelde, er vooral aan het einde van de dag slikklachten waren en ook haar verstaanbaarheid afnam. Bovendien waren de afhangende mondhoek en het vermoeden van een perifere N-facialisparesis aanwijzingen voor een neurologische aandoening. Patiënte werd hierop dezelfde dag nog terugverwezen naar de collega's van kindergeneeskunde met het verzoek om nadere diagnostiek.

Kinderneurologie

Naar aanleiding van onze zorgen werd patiënte opgenomen op de afdeling Kinderneurologie. Op een MRI na het cerebrum werden symmetrische afwijkingen in de cerebrale witte stof, basale kernen, hersenstam en cerebellum gezien, waarbij de afwijkingen in hersenstam en cerebellum een vlekkege aankleuring vertoonden (FIGUUR 2).

FIGUUR 2 Patiënte A: de transversale T2-gewogen opnames (bovenste rij) tonen een abnormaal hoog signaal in de periventriculaire en diepe cerebrale witte stof (rode pijlen), de basale kernen (groene pijlen), cerebellaire witte stof (blauwe pijlen) en hersenstam (gele pijlen). Op de T1-gewogen opnames na contrast (onderste rij) is aankleuring te zien van het endydium en de afwijkingen in de hersenstam en het cerebellum (witte pijlen)



Vanwege het klinisch beeld en de bevindingen bij radiologisch onderzoek dacht men aan een demyeliniserende (auto-immune) of een genetische dan wel metabole aandoening (leukodystrofie).

Gezien de mogelijkheid van een auto-immuunaandoening werd gestart met methylprednison gedurende vijf dagen. Overig aanvullend onderzoek, inclusief uitgebreide laboratoriumdiagnostiek was niet afwijkend.

Er volgde een second opinion bij de afdeling Kinderneurologie in het Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam. Hier werd DNA-analyse van het GFAP-gen (van *glial fibrillar acidic protein*) ingezet, waarbij een heterozygote de-novomissensemutatie werd gevonden (c.205G>A, p. (Glu69Lys). Deze mutatie werd eerder gevonden bij patiënten met de ziekte van Alexander (Davison e.a. 2011). Ook bij onze patiënte kon na een zoektocht van ruim zeven jaar deze diagnose gesteld worden.

BESPREKING

De ziekte van Alexander

KLINISCH BEELD

De ziekte van Alexander is een leukodystrofie die zich veelal voordoet op kinderleeftijd en voor het eerst in 1949 werd beschreven door dr. W. Stewart Alexander, een Australische patholoog die op dat moment in Engeland werkzaam was (Alexander 1949). Tot voor kort werden drie vormen onderscheiden, afhankelijk van de debuutleeftijd van de aandoening, te weten een infantiele, juveniele en volwassen vorm (Johnson & Brenner 2003). Recent heeft men een tweeledige indeling gemaakt, meer gebaseerd op symptomen en op het type MRI-afwijkingen (Prust e.a. 2011):

- Type I begint vaak voor de leeftijd van 4 jaar en wordt gekarakteriseerd door insulden, macrocefalie, ontwikkelingsachterstand, *failure to thrive*, braken en encefalopathie. In alle gevallen is er sprake van heterozygote de-novomissensemutaties in het GFAP-gen en zijn er typerende MRI-afwijkingen met een vooral frontaal gelokaliseerde leukodystrofie, met daarbij meestal tevens hersenstamafwijkingen.
- Type II komt zowel tijdens de kindertijd als in de volwassenheid voor en wordt gekarakteriseerd door hersenstamproblemen met autonome disfunctie, bulbair symptomen (o.a. spraakproblemen en slikklachten), afwijkende oogvolgbewegingen en myoclonus van het palatum. Er is geen sprake van encefalopathie. Dit type wordt ook veroorzaakt door een heterozygote mutatie in het GFAP-gen, maar wordt vaker dominant overgeërfd van een aangedane ouder; de MRI-afwijkingen zijn vooral

in de hersenstam te vinden en wittestofafwijkingen zijn minder uitgesproken en niet obligaat.

DIAGNOSE

Lange tijd werd de diagnose gesteld op basis van onderzoek van hersenweefsel, waarbij specifieke afwijkingen worden gevonden bij microscopisch onderzoek in de vorm van rosenthalvezeldeposities. Echter, sinds de eeuwwisseling is het mogelijk om aan de hand van vijf MRI-criteria de diagnose te stellen (van der Knaap e.a. 2001), die vooral op type I van toepassing zijn. Hierbij vallen onder andere wittestofafwijkingen in de frontaalkwab op, maar worden ook afwijkingen gevonden in andere hersenstructuren zoals de basale ganglia, thalamus en hersenstam. De diagnose wordt bevestigd door heterozygote dominante missensemutaties in het GFAP-gen (Messing e.a. 2010).

PATHOFYSIOLOGIE

Bij de ziekte van Alexander zijn de astrocyten aangedaan, resulterend in progressieve hersenafwijkingen. Astrocyten worden ook wel de *housekeepers* van het centrale zenuwstelsel genoemd. Ze zorgen o.a. voor synapsvorming, zijn betrokken bij het energiemetabolisme en het functioneren van de bloed-hersenbarrière. Van belang bij normaal functionerende astrocyten is het GFAP-eiwit. Dit eiwit verzorgt de expressie van het belangrijkste intermediaire astrocyt filament. De mutaties in het GFAP-gen die hiervoor verantwoordelijk zijn, leiden tot misvouwing van het GFAP-eiwit en accumulatie van abnormale intermediaire filamenten. De accumulatie van afwijkende intermediaire filamenten activeert de productie van stress eiwitten, zoals heatshockproteïne 72 en alfaB-crystalline. Door de stapeling van deze stress eiwitten en de intermediaire filamenten ontstaan astrocytaire eiwitagregaten, rosenthalvezels genaamd (Iwaki e.a. 1993). Deze rosenthalvezels in het centrale zenuwstelsel zijn typerend voor de ziekte van Alexander. Accumulatie van deze vezels beperkt het normale functioneren van de astrocyt, waardoor deze uiteindelijk sterft. Met het afsterven van astrocyten neemt ook de hersenfunctie af (Tang e.a. 2006).

BEHANDELING

Behandeling richt zich naast psycho-educatie over de ziekte en het beloop, primair op symptoombestrijding en behandeling van complicaties. Zo kunnen anti-epileptica worden ingezet ter preventie van epilepsie. Daarnaast is het belangrijk om de voedingsstatus te monitoren en wordt soms sondevoeding gegeven. Ook lichaamsbeweging kan met fysiotherapie worden gestimuleerd, waarbij het behoud van longfunctie een belangrijk aandachtspunt is (Messing e.a. 2010).

PROGNOSE

De ziekte van Alexander is een zeer heterogene aandoening. Type I is meestal sneller progressief. Type II, met een later begin, verloopt meestal langzamer en vertoont ook perioden van stabiliteit. Uiteindelijk raken hoest- en slikfunctie vaak aangedaan, waarna een pneumonie vaak resulteert in overlijden.

BESCHREVEN PSYCHIATRISCHE VERSCHIJNSELEN

Naar aanleiding van deze casus hebben wij in de literatuur gezocht naar psychiatrische verschijnselen. Omdat er weinig specifiek over geschreven wordt, levert een gericht literatuuronderzoek beperkte resultaten op. In tal van casusbeschrijvingen die we met de brede zoekterm 'Alexander Disease' in PubMed en Embase vonden, worden psychiatrische symptomen echter wel degelijk genoemd. Op basis van de pathofysiologie en afgaande op de lokalisatie van de ziekte vallen psychiatrische verschijnselen ook te verwachten. Aangezien voornamelijk de frontale witte stof is aangedaan, kan dit resulteren in gedrags- en emotieregulatieproblemen.

De hersenstam is bij de ziekte van Alexander het meest frequent aangedaan. Hierdoor treden symptomen als spraak- en eetproblemen, slikklachten en braken op. De eetstoornis die hierdoor kan ontstaan, wordt regelmatig in de literatuur beschreven. Namekawa e.a. (2012) schrijven over een Japanse vrouw bij wie deze diagnose op 11-jarige leeftijd wordt gesteld na een periode van braken, bij een verder normale ontwikkeling. Vanwege aanhoudend gewichtsverlies (18,6 kg bij 123 cm) wordt patiënte opgenomen. Na uitvoerig aanvullend onderzoek wordt een kleine afwijking gezien ter hoogte van de medulla oblongata en na genetisch onderzoek wordt de verantwoordelijke GFAP-mutatie opgespoord.

Van Poppel e.a. (2009) beschrijven een 6-jarige Amerikaanse jongen die reeds op 3-jarige leeftijd refluxklachten, eetproblemen en failure to thrive had, terwijl de verdere ontwikkeling normaal verliep en mijlpalen tijdig werden behaald. Bij beeldvormend onderzoek wordt eveneens een afwijking in de medulla oblongata gevonden. Bij genetisch onderzoek vindt men de oorzakelijke mutatie in het GFAP-gen.

Ook in andere casusbeschrijvingen rapporteert men een aanvang van de ziekte met klachten zoals gewichtsverlies, misselijkheid en braken (Niinikoski e.a. 2009). Franzoni e.a. (2006) rapporteren tot slot een 10-jarige Italiaanse jongen met spontaan gewichtsverlies en groeistilstand na een normale ontwikkeling. Bij ernstige ondervoeding wordt uiteindelijk de diagnose anorexia nervosa gesteld, waarvoor hij parenterale voeding krijgt en wordt opgenomen in een kliniek voor eetstoornissen. Naast gedragsproblemen krijgt deze jongen depressieve klachten. Bij MRI

worden over de tijd steeds grotere afwijkingen in de medulla oblongata gezien en is na genetisch onderzoek de diagnose gesteld. Deze casussen benadrukken dat bij een atypische presentatie van anorexia nervosa beeldvorming te overwegen is.

Depressiviteit wordt uitvoerig beschreven, zeker naarmate de aandoening een meer invaliderend karakter krijgt. De stemmingsklachten zijn dus vaak secundair van aard (Kyllerman e.a. 2005; Howard e.a. 2008; de Paiva e.a. 2016; Liu e.a. 2016). Melchionda e.a. (2013) beschrijven een patiënt bij wie de ziekte van Alexander zich presenteerde als een bipolaire II-stoornis. Ook angstproblematiek komt geregeld bij de ziekte voor (Tonduti e.a. 2016; Vasin e.a. 2016). De ziekte van Alexander wordt gekenmerkt door cognitieve achteruitgang. Bij de casus van Restrepo e.a. (2011) raken met name het kortetermijngeheugen, de executieve functies en de fijne motorische vaardigheden als eerste aangedaan, waarbij informatieverwerking en visuele verwerking minder achteruitgang laten zien.

Vroeger in het beloop van de ziekte, met name bij type I, kan er sprake zijn van motorische ontwikkelingsachterstand, waarbij mijlpalen later worden behaald. Zo beschrijven Khanlou e.a. (2009) een Spaanse jongen die rond 4-jarige leeftijd een ontwikkelingsstilstand vertoont, nadat bij hem reeds eerder complexe partiële epilepsie gediagnosticeerd was. Men denkt aan autisme. Bij aanvullend onderzoek worden afwijkingen passend bij de ziekte van Alexander gevonden. Kyllerman e.a. (2005) beschreven een man van 25 jaar met de ziekte, bij wie men op basis van psychosociale en relationele problemen eerder ADHD en autisme gediagnosticeerde.

Tot slot onderzochten Graff-Radford e.a. (2014) 13 patiënten bij wie in 1996-2012 de ziekte van Alexander was gediagnosticeerd op klinische symptomen. Bij 5 van hen zou sprake zijn geweest van psychiatrische problematiek. Helaas worden deze symptomen niet nader gespecificeerd.

VERDER BELOOP

Onze patiënte kreeg amitriptyline voor haar stemmingsklachten. Vanwege de eetproblemen werd bovendien een PEG-sonde (percutane endoscopische gastrotomie) geplaatst, waardoor de voedingstoestand geoptimaliseerd kon worden. Vanwege haar beperkte cognitieve capaciteiten, matige uithoudingsvermogen en leerachterstand werd speciaal onderwijs (cluster III) geadviseerd. Daarmee werd een belangrijke verbetering bereikt. Patiënte kreeg een positievere stemming en de thuissituatie was beter hanteerbaar geworden. Het is echter moeilijk te voorspellen wat het beloop van deze progressieve aandoening zal zijn.

CONCLUSIE

Deze casus en eerdere casusbeschrijvingen laten zien dat psychiatrische verschijnselen geregeld voorkomen bij de ziekte van Alexander. Vanuit het oogpunt van neurologen moet men de ziekte van Alexander overwegen wanneer er sprake is van megalencefalie en leukodystrofie. In onze casus bleken de atypische klachten van somberheid, angst en eetproblemen bij een stagnerende ontwikkeling met failure-to-thrive, motorische onhandigheid en moeilijke verstaanbaarheid de opmaat naar de definitieve diagnose. Het waren echter de verergering van haar klachten aan het einde van de dag, de terugval in zindelijkheid en facialisparese die ons aan een progressieve aandoening deden denken.

Gezien de duur van de zowel somatische als psychiatrische klachten had in een eerder stadium het belang van uitgebreide somatische diagnostiek kunnen worden benadrukt. In het geval van de ziekte van Alexander kan deze worden voorafgegaan door psychiatrische stoornissen, in het bijzonder eetstoornissen. Ook andere psychiatrische stoornissen en symptomen kunnen voorkomen, zoals depressie, angststoornissen, aandacht- en concentratiestoornissen en gedragsproblemen. Van psychiaters hoeft niet verwacht te worden dat zij de ziekte herkennen, maar een brede differentiaaldiagnostische visie en een multidisciplinaire aanpak zijn bij langdurig onbegrepen psychiatrische klachten essentieel om te voorkomen dat deze ziekte wordt gemist, opdat kinderen niet uitsluitend in een psychiatrisch behandelkader belanden.

LITERATUUR

- Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain* 1949; 72: 373-81.
- Davison JE, Davies NP, English MW, Philip S, MacPherson LK, Gissen P, e.a. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnostic evaluation of brainstem lesions in alexander disease. *J Child Neurol* 2011; 26: 356-60.
- de Paiva AR, Freua F, Lucato LT, Parmera J, Doria D, Nobrega PR, e.a. A novel GFAP mutation in a type II (late-onset) Alexander disease patient. *J Neurol* 2016; 263: 821-2.
- Franzoni E, Van der Knaap MS, Errani A, Colonnelli MC, Bracceschi R, Malaspina E, e.a. Unusual diagnosis in a child suffering from juvenile Alexander disease: Clinical and imaging report. *J Child Neurol* 2006; 21: 1075-80.
- Graff-Radford J, Schwartz K, Gavriloa RH, Lachance DH, Kumar N. Neuroimaging and clinical features in type II (late-onset) Alexander disease. *Neurology* 2014; 82: 49-56.
- Howard KL, Hall DA, Moon M, Agarwal P, Newman E, Brenner M. Adult-onset Alexander disease with progressive ataxia and palatal tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 118-22.
- Iwaki T, Iwaki A, Tateishi J, Sakaki Y, Goldman JE. Alpha b-crystallin and 27-kd heat shock protein are regulated by stress conditions in the central nervous system and accumulate in rosenthal fibers. *Am J Pathol* 1993; 143: 487-95.
- Johnson AB, Brenner M. Alexander's disease: Clinical, pathologic, and genetic features. *J Child Neurol* 2003; 18: 625-32.
- Khanlou N, Mathern GW, Mitchell WG, Salamon N, Pope WB, Yong WH, e.a. Cortical dysplasia with prominent Rosenthal fiber formation in a case of intractable pediatric epilepsy. *Human Pathology* 2009; 40: 1200-4.
- Kyllerman M, Rosengren L, Wiklund LM, Holmberg E. Increased levels of GFAP in the cerebrospinal fluid in three subtypes of genetically confirmed Alexander disease. *Neuropediatrics* 2005; 36: 319-23.
- Liu Y, Zhou H, Wang H, Gong X, Zhou A, Zhao L, e.a. Atypical MRI features in familial adult onset Alexander disease: Case report. *BMC Neurol* 2016; 16: 211.
- Melchionda L, Fang M, Wang H, Fugnanesi V, Morbin M, Liu X, e.a. Adult-onset Alexander disease, associated with a mutation in an alternative GFAP transcript, may be phenotypically modulated by a non-neutral HDAC6 variant. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 66.
- Messing A, LaPash Daniels CM, Hagemann TL. Strategies for treatment in Alexander disease. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 507-15.
- Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Naoi T, Shimazaki H, e.a. A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: Complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite insidiously progressive cervicomedullary atrophy. *Neurol Sci* 2012; 33: 1389-92.
- Niinikoski H, Haataja L, Brander A, Valanne L, Blaser S. Alexander disease as a cause of nocturnal vomiting in a 7-year-old girl. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 872-5.
- Restrepo J, Bernardin L, Hammeke T. Neurocognitive decline in alexander disease. *Clin Neuropsychol* 2011; 25: 1266-77.
- Tang G, Xu Z, Goldman JE. Synergistic effects of the sapk/jnk and the proteasome pathway on glial fibrillary acidic protein (GFAP) accumulation in Alexander disease. *J Biol Chem* 2006; 281: 38634-43.
- Tonduti D, Ardisson A, Ceccherini I, Giaccone G, Farina L, Moroni I. Unusual presentations and intrafamilial phenotypic variability in infantile onset Alexander disease. *Neurol Sci* 2016; 37: 973-7.

- van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, e.a. Alexander disease: Diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 541-52.
- Van Poppel K, Broniscer A, Patay Z, Morris EB. Alexander disease: An important mimicker of focal brainstem glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 1355-6.
- Vasin RA, Krasnikov MA, Vasina SV. Infant form of Alexander disease (a clinical case and literature review). *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko* 2016; 80: 93-8.

SUMMARY

Alexander disease as an explanation for long-term unexplained psychiatric symptoms in a young girl

S.B.J. OUDE OPHUIS, M.S. VAN DER KNAAP, P.F. SCHOTHORST

Alexander disease is a rare genetic disorder, usually characterized by leukodystrophy, causing progressive degeneration of white matter in the central nervous system. We describe a case of a 7-year-old girl with long term medically unexplained symptoms and suspicion of a psychiatric disorder, who was diagnosed with Alexander disease. Building on this case, a literature search was conducted for psychiatric symptoms..

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)9, 798-804

KEY WORDS Alexander disease, anxiety, depression, eating difficulties, leukodystrophy