

## Canavan gaixotasuna (aspartoazilasaren gabezia): Euskal Herriko lehen kasuaren eta Europako mutazio berri baten aurkezpena

### *Canavan Disease (Aspartoacylase Deficiency): Report of the First Case in Basque Country and a Novel Mutation in Europe*

Beñat de Alba Iriarte<sup>1\*</sup>, Maria Letona Luqui<sup>2</sup>, Ainhoa Igarzabal Irizar<sup>2</sup>, Maria Unceta Suarez<sup>3</sup>, Miren Lacasta Esain<sup>4</sup>, Raquel Muguerza Iraola<sup>4</sup>, Julien Swen Crettaz<sup>4</sup>, Otilia Martinez-Mugica Barbosa<sup>2</sup>, Itxaso Marti Carrera<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>*Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzua*

<sup>2</sup>*Donostia Unibertsitate Ospitaleko Pediatria Zerbitzua*

<sup>3</sup>*Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzua*

<sup>4</sup>*Donostia Unibertsitate Ospitaleko Genetika Zerbitzua*

*benat.dealbairiarte@osakidetza.eus*

#### Laburpena

Canavan gaixotasuna haurtzaroko eritasun neurodegeneratibo genetiko eta metaboliko arraroa da eta ikusmen-nahasmenduak, akats neurologikoak eta ondorio larriak eragin ditzake. Ez dago tratamendu sendagarririk, baina litio zitratoa ikertzen ari dira. Euskal Herrian diagnostikatu den Canavan gaixotasunaren lehen kasuaren eta Europan lehenbizikoz aurkitutako mutazio berri baten aurkezpena egin dugu.

Gako-hitzak: aspartoazilasa, Canavan, leukodistrofia, N-azetil-aspartatoa, neurodegeneratiboa

#### Abstract

*Canavan disease, a rare genetic and metabolic neurodegenerative disorder, occurs at early ages, causing visual, neurological alterations, and fatal consequences. There is no curative treatment, although lithium citrate is being investigated. The authors report the first case of Canavan disease in Basque Country associated to a novel mutation which is identified for the first time in Europe.*

*Keywords: aspartoacylase, Canavan, leukodystrophy, N-acetylaspartate, neurodegenerative*

Bidalia: 2020.04.14

Onartua: 2020.06.28

#### 1. Sarrera

Canavan gaixotasuna edo aspartoazilasaren gabezia eritasun neurodegeneratibo genetiko eta metaboliko arraroa da (1:100.000) eta herentzia autosomiko errezesiboz transmititzen da (1). Gaixotasun hau aspartoazilasa entzima kodetzen duen ASPA geneko (17p13.2) mutazioen ondorio da (2). Entzima horren gabeziak N-azetil-aspartatoa (NAA) metatzen du garunean, eta oligodendrozitoen disfunzioa, aldaketa esponjiformeak eta mielinaren gabezia eragiten ditu. Haurtzaroan gertatzen da eta ikusmen-asaldurak eta akats neurologikoak sortzen ditu. Normalean, sintomak hirugarren eta seigarren hilabeteen artean hasi ohi dira agertzen.

Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

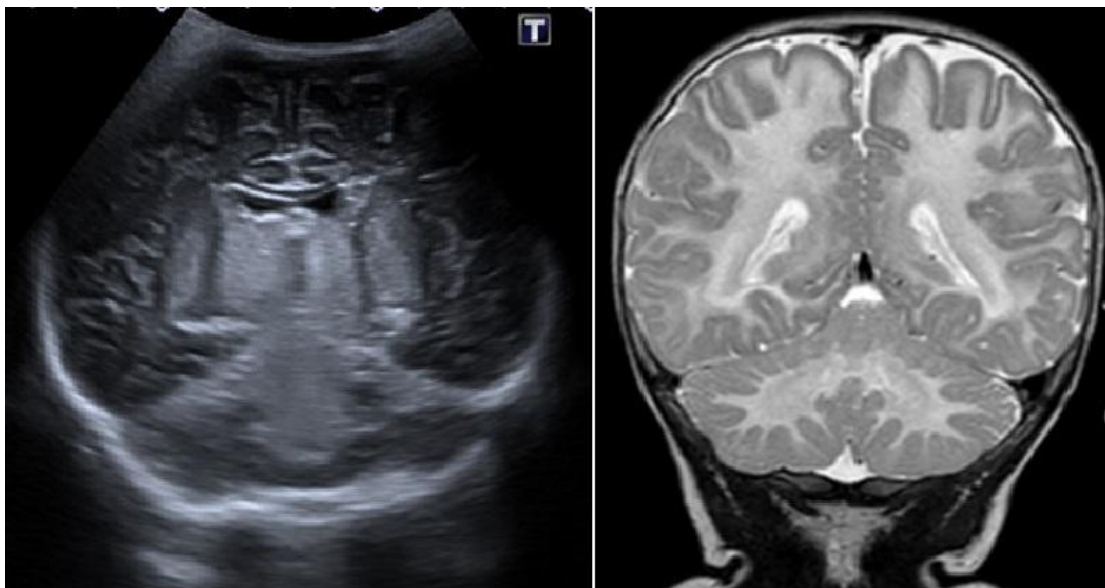
Gaixoeak hipotonia, makrozefalia, begirada galdua, garapenaren atzerapen larria eta beste nahasmen neurologiko batzuk izan ditzakete (3, 4, 5, 6). Bilakaera txarra dute, eta horregatik diagnostiko goiztiarra egitea funtsezkoa da. Proba erradiologiko, analisi metaboliko eta azterketa genetikoetan bildutako informazioak diagnostiko zuzena egitea ahalbidetzen du (7). Eskuarki haurtzaroan hil ohi dira, orain arte ez baita tratamendu eraginkorrik aurkitu gaixotasun honentzat.

Garuneko eritasun degeneratibo arrunta da haurtzaroan. Askenazi juduengan ohikoagoa da (1:6.400-13.500), baina beste populazioetan ere badira kasuak (1). Hala ere, ez da datu nahikorik bildu oraingoz prebalentzia zehazteko (3). Europar kontinentean eta gure ingurunean ere ezezaguna da. Hauxe da Euskal Herrian diagnostikatu den Canavan gaixotasunaren lehen kasuaren eta Europar lehenbizikoz aurkitutako mutazio berri baten aurkezpena.

### 2.1. Proba erradiologikoak

Garezur-ekografian garunaren oinaldeko eta entzefaloaren enborreko nukleo grisen ekogenizitatearen handitzea antzeman zioten eta garezur-erresonantzia magnetikoan substantzia zurian alterazioa ikusi zioten. Leukodistrofiaren ezaugarri tipikoak dira horiek (1. irudia). Aurrekari hipoxiko-iskemikoen gabezia eta buruko aldeko kalte simetrikoak zirela eta, lehen aukera gisa sortzetiko metabolopatia batean pentsatu genuen.

1. irudia. Garezur-ekografia (ezkerrekoa) eta garezur-erresonantzia magnetikoa (eskuinekoa).

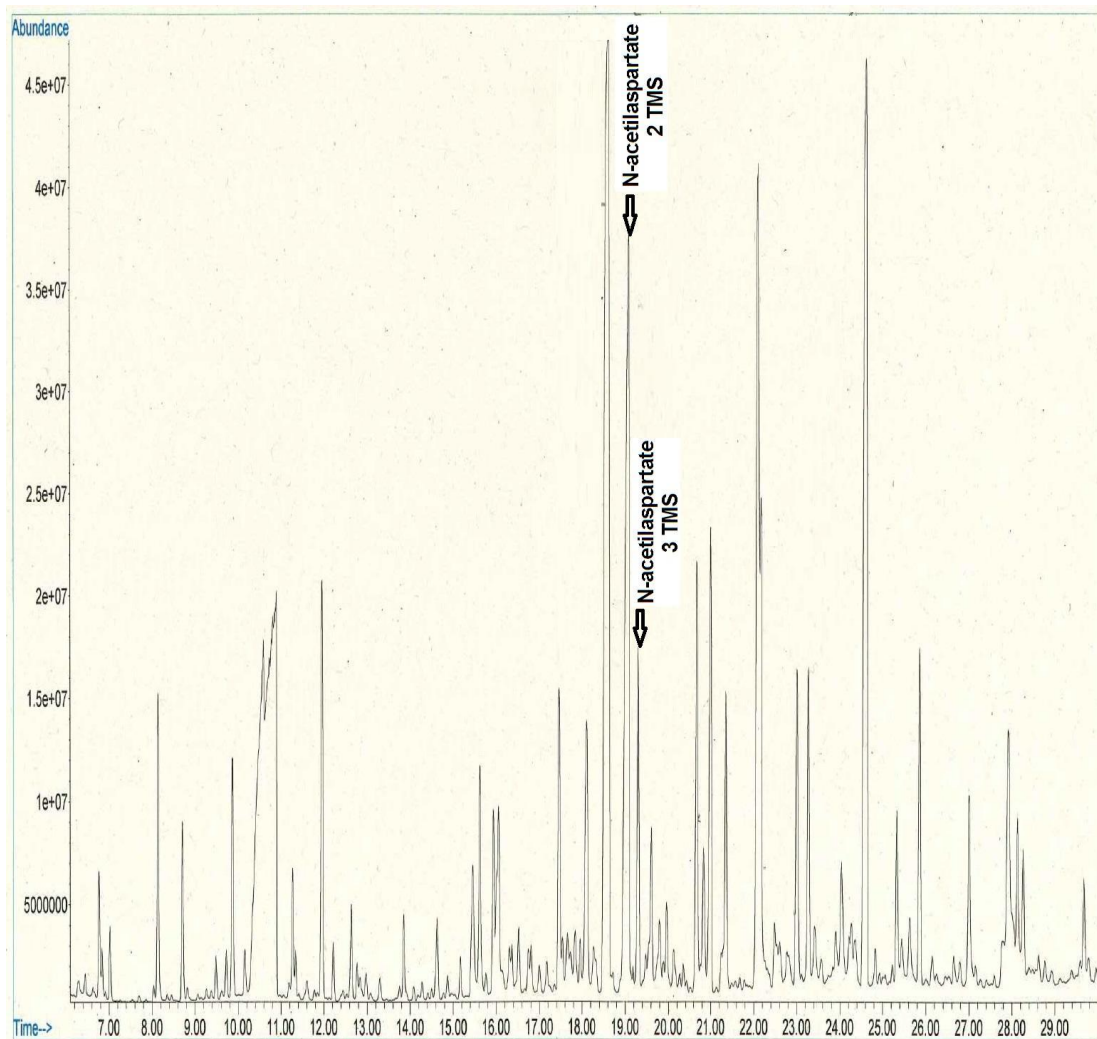


### 2.2. Analisi metabolikoa

Laborategiko biokimika, hemograma, gasometria eta serologiako odol-laginen emaitzetan ez zen datu aipagarririk aurkitu. Era berean, plasman, gernuan eta likido zefalorrakideoan aztertutako aminoazidoen emaitzak normalak izan ziren.

Gas-kromatografia eta masa-espektrometria (GC-MS) teknikaren bidez, gernu-laginean azido organikoen azterketa egin zen eta N-azetil-aspartatoaren (NAA) bi erpin handi neurtu ziren, balioa 1.527 mmol/mol kreatinina izanik (erreferentzia-balioa < 36 da) (2. irudia). Emaitza Canavan gaixotasunaren diagnosiarekin bateragarria izan zen.

**2. irudia.** NAA handituta, bi erpin ageri dira, GC-MS teknikaz neurtuta. Eaitza Canavan gaixotasunaren diagnostikoarekin bateragarria da.



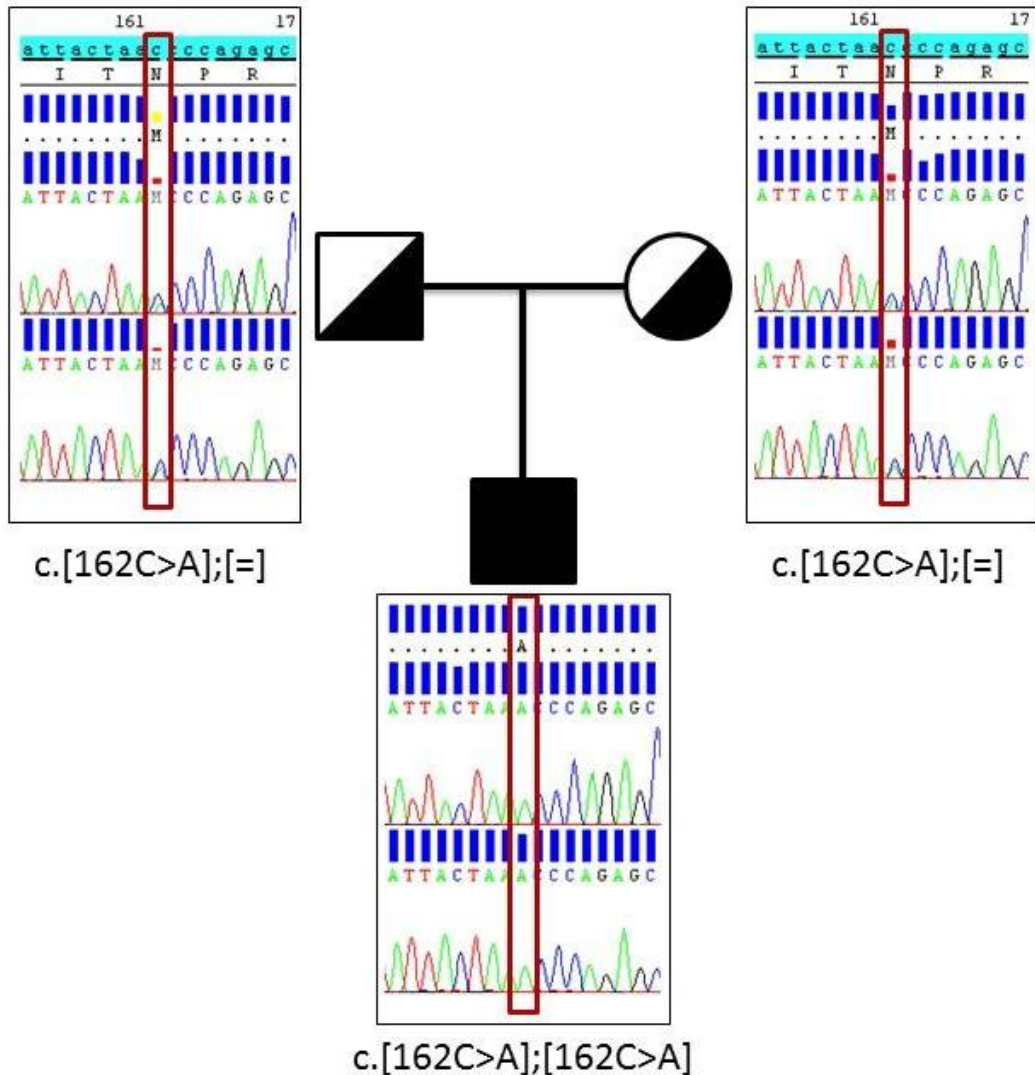
### 2.3. Azterketa genetikoa

Diagnostikoa *ASPA* geneko mutazioen analisisiaz konfirmatu zen. Odol periferikoko leukozitoen DNA genomikoa erauzi zen MagNA Pure LC (Roche) sistema automatizatu erabiliz, fabrikatzailearen jarraibideei segituz. *ASPA* geneko (NM\_000049.3) exon guztiak eta alboetako intron eskualdeak polimerasaren kate-erreakzio (PCR) teknikaren bidez amplifikatu ziren. PCRaren produktuak BigDye Terminator v3.1 ziklo-segida erabiliz sekuentziatu ziren, bi noranzkoetan, aurrerantz eta atzerantz. “Variant calling” prozesua egin zen sekuentziaren base-aldaerak identifikatzeko, SeqScape v2.5 softwarea (Applied Biosystems, Foster City, California) baliatuz.

Haurrak c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioa du homozigotian *ASPA* geneko 2. exonean. Itxurazko homozigotia *ASPA* geneko kopiaren bateko delezio baten ondorio ez zela ziurtatzeko, gurasoen eramaile-izaera egiaztatu zen. Gurasoek aldaera berbera dute heterozigotian. Sanger sekuentziazio-metodoaren bidez egiaztatu zen gurasoen heterozigoto eramaile-izaera, eta horrela haurra mutazio horretarako homozigotoa zela frogatu zen (3. irudia).

Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

**3. irudia.** ASPA genean zentzu-aldaketa mutazioa (missense mutation) (c.162C>A) Sanger sekuentziazioaren bidez egiaztatuta. Mutazio horretarako gurasoak heterozigotoak dira eta haurra homozigotoa da.



### 3. Eztabaida

Canavan gaixotasuna eritasun neurodegeneratibo metaboliko eta autosomiko bakana da, errezesiboki heredatzen da eta prebalentzia ezezaguna du gure herrialdean eta europar kontinentean (3). Europar gaixotasunari buruzko zenbait ikerketa egin dira, baina c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioa ez da orain arte informatu.

Canavan gaixotasuna haurtzaroko garuneko eritasun degeneratibo arruntenetakoa da eta ikusmen-nahasmenduak eta akats neurologikoak sortzen ditu. Ondorio larriak eragin ditzake gaixoengan. Jaiotzean haur hauek normalak izan arren, hazkundera zehar zenbait ezaugarri hasten zaie antzematen. Garapenaren atzerapena bizitzako hirugarren eta seigarren hilabeteen artean hasten da eta zeinu deigarrienak honakoak dira: begirada galdua, gihar-tonuaren galera eta eskuen eta buruaren kontrol falta (4). Makrozefalia eta leukodistrofia ezaugarri dituen gaixotasun neurologiko larria da (8). Jaiotzean buruaren zirkunferentzia normala ohi da, baina seigarren hilabetearen eta lehen urtearen artean buruaren neurria 90. pertzentiletik gora igotzen da. Hazten doazen heinean, espastizitateak hipotonia ordeztzen du, gorputz-enbor eta -adarrak gogortuz. Sarritan haserrekorrak dira, komunikazio-gaitasun urria dute eta elikatzearen eta loaren nahasmenduak, konbultsioak eta begi-atrofiak eragindako itsutasuna pairatzen dituzte. Gehienetan ez da entzumena kaltetzen.

Bereziki garuna kaltetzen duten Metabolismoaren Sortzetiko Akatsen barne den Aziduria Organiko Zentralen multzoan dago eritasun hau (3). N-azetil-aspartatoa (NAA) garunean metatu eta aziduria N-azetil-aspartikoa eta neuroirudian hautematen den garuneko substantzia zuriaren endekapen larri eta progresiboa eragiten ditu. Irudi hori Canavan gaixotasunaren diagnosian espezifikoa eta baliagarria da (8, 9, 10). Nerbio-sistemako gai zurian alterazioa duen leukodistrofia ezaugarri bereizgarria da garezur-erresonantzia magnetikoan. Anormaltasun larrienak kortex azpiko gai zurian daude eta garunaren gainerako egiturek ez dute kalterik izaten. Diagnostiko diferentzian haurtzaroko beste eritasun neurodegeneratibo batzuk aintzat hartu behar dira, garunaren endekapena eta buruaren tamaina normala edo handia dutenak: Alexander gaixotasuna, Tay-Sachs gaixotasuna, leukodistrofia metakromatikoa, 1. motako azidemia glutarikoa, Leigh sindromea, hipergluzemia ez-zetosikoa eta entzefalopatia eta entzefalitis birikoak (10). Iraganean, Canavan gaixotasunaren diagnostikoa larruazaleko fibroblastoetan aspartoazilasa entzima neurtuz ezartzen zen, baina, gaur-gaurkoz, gas-kromatografia eta masa-espektrometria teknikaren bidez gerneru-laginean azido organikoen azterketa egitea eta NAA balioaren gorakada detektatzea azkarragoa eta hobea dela frogatu da, eta datu patognomonikoa da (11, 12).

Gaixotasun hau aspartoazilasa entzima kodetzen duen *ASPA* geneko (17p13.2) mutazioen ondorio da (2), eta horregatik aspartoazilasaren gabezia gisa ere izendatzen da. Kasuak mundu osoan eta edozein talde etnikotan daude, askenazi juduengan ohikoagoa den arren (1). *ASPA* geneko mutazioak identifikatzeko azterketa genetikoa askenazi juduen familiei eskaini behar zaie. Orain arte, *ASPA* genean 100 aldaera patogeniko baino gehiago aurkitu dira eta horietatik 78 nukleotido bakarreko aldaerak dira (HGMD® Professional 2019.1 datu-basea). Hiru aldaera dira ohikoenak (10). p.Glu285Ala eta p.Tyr231Ter mutazioek aldaera patogenikoen % 98 osatzen dute askenazi juduengan eta % 3 ez-askenazi juduengan. Beste mutazio batek, p.Ala305Glu, aldaera patogenikoen % 30-60 osatzen du ez-askenazi juduengan eta soilik % 1 gutxi gorabehera askenazi juduengan. Aurkitutako beste mutazioak ezezagunagoak dira.

Gure kasuko haurrak c.162C>A (p.Asn54Lys) aldaera du homozigosian eta gurasoak aldaera berberaren eramaile heterozigotoak dira. *ASPA* geneko 2. exoneko nukleotido-aldaketan, antza denez, 54. kodonean lisinak asparagina ordeztzen du. Aldez aurretik patogeniko gisa sailkatua izan da aldaera hori. Aurkikuntza horrek Canavan gaixotasunaren Euskal Herriko lehen kasuaren diagnostikoa konfirmatu zuen eta mutazio ezezagun bat identifikatu zen, ordura arte munduko beste bi lekutan, bi kasutan soilik, azaldu zena. Bibliografia aztertu eta gero, europar kontinentean eritasun honen kasu batzuk aurkitu diren arren (13), batek ere ez du gure kasuko mutazioa pairatzen, hortaz hemen aurkeztutakoa Canavan gaixotasunaren c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioaren lehen kasua da Europan.

Mutazio hau, lehenago, 2004. urtean Australian informatu zen, askenazi judu kasu batean (14), eta 2012. urtean Pakistango Punjab probintziako jatorri ez-judutarreko bikote odolokide bateko 2 urteko haur baten kasuan (12). Gure kasuak aipatutako bigarren kasu horren antzekotasunak dauzka, gurasoen jatorri pakistandarra esaterako.

Askenazi juduak Europako erdi eta ekialdean, Ipar Amerikan eta Ozeanian sakabanatutako populazioa dira. Gure ikerketako kasuan identifikatutako mutazioa Asian ohikoa da, baina nazioarteko immigrazioaren gorakada dela medio, batzuetan odolokidetasun-maila handia izanda gainera, lehenago deskribatutako sintomak agertzen diren kasuetan era honetako patologia susmatu behar da eta kontuan hartu c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioa Canavan gaixotasunaren kausa izan daitekeela.

Gaur-gaurkoz, ez dago eritasun honentzat sendabiderik eta gaixo hauen tratamendua sintomen zaintza egitean datza batez ere. Sarritan heriotza 18 hilabete bete baino lehen gertatu arren, paziente batzuk helduarora arte bizi daitezke laguntza-terapieie esker. Egun, gaixotasunaren aurka ez dago tratamendu ezagun edo eraginkor sendagarririk (12), baina terapia genikoa (15, 16), entzima-ordezkatze terapia (17) edo beste sendagai batzuen erabilera ikertzen ari dira etorkizunean erabili ahal izateko. Ikertutako botiken artetik glizerol triazetatoak ez du hobekuntzarik erakutsi (18). Lizio zitratoak, ordea, kontaktu bisuala eta interakzio soziala hobetzen ditu hainbat adibidetan (19, 20). Urtebetez litio zitrato tratamendua bete duten kasu



Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

batzuk deskribatu dira eta NAA kontzentrazioa murriztea lortu dute, garuneko NAA % 20 eta gernuko NAA % 80, gaixoen begien mugimendua eta jarraipen bisuala hobetuz. Terapiaren nahi gabeko ondorioak arinak edo ezohikoak dira, baina gertatzekotan sistema organiko asko izan daitezke kaltetuak, hala nola nerbio-sistema zentrala (buruko mina, dardara eta zorabioa eragin ditzake), gernu-sistema, digestio-sistema eta sistema endokrinoa bereziki. Albo-ondorioen gehien-gehienak dosiaren araberakoak dira, hortaz litioaren dosia hurbiletik zaindu behar da eta bihotzeko, gibekeko, giltzurruneko eta tiroideko funtzioak periodikoki aztertu behar dira.

Horrenbestez, tratamendu-aukera mugatua denez eta albo-ondorio gutxi dituen, litio zitratoa hautu terapeutiko egokia izan daitekeela frogatu da gaixotasunaren progresioa atzeratzeko eta gaixoaren bizi-kalitatea hobetzeko, etorkizun hurbilean terapia genikoa erabilgarri izan bitartean.

Kasu honetako pazienteari 18 hilabetez litio zitratoa eman diogu eta aldi horretan egonkor mantendu da, mintzairan hobekuntza txikiak erdietsiz. Bi hilabeterik behin azterketa neurologikoa egin diogu. Tratamenduaren lehen hilabeteetan begizko kontaktua apur bat hobetu du, baina berriz ere okerrera egin eta norabiderik gabeko begi-mugimenduak egiten segitu du. Funtzio motorrean ez du apenas hobera egin, eta hipotonia eta espastizitate zerbikoaxiala eta gorputz-adarretan hipertonia dauzka. Ez du konbultsiorik pairatu. Irensteko arazoak zituenez, gastrostomia egin diogu eta kortikoide inhalatuak ematen dizkiogu bronkitis errepikaria dauka eta. Gaixo honetan ez da tratamenduaren osteko NAA gutxitzea neurtu.

Haur honen organismoak litio zitratoa ongi onartu du. Tratamenduak iraun duen bitartean odoleko litio-maila tarte terapeutikoan mantendu da, albo-ondoriorik gabe. Ez da eragozpenik izan gibekeko, giltzurruneko eta tiroideko funtzioetan. Terapia farmakologikoa jasotzeaz gain, garuneko paralisia duten haurrentzako zentro espezializatu batean artatzen dute erregulartasunez, eta fisioterapia eta lanbide-terapia jasotzen ditu, besteak beste.

Canavan gaixotasuna lehenbailehen diagnostikatzea, familiako mutazio-eramaileen estudio bat egitea eta aholku genetikoa eskaintzea beharrezkoak dira, hurrengo haurdunaldi batean jaio aurreko diagnostikoa egiteko aukera barne. Aholku genetikoa gomendatzen da Canavan gaixotasunaren familiako aurrekariak dituzten guraso izan nahi duten bikoteetan, batez ere bi gurasoek askenazi judutar jatorria badute.

#### 4. Ondorioak

Euskal Herrian diagnostikatu den Canavan gaixotasunaren lehen kasuaren aurkezpena egin dugu. Jatorri pakistandarrekoak diren guraso odol-kide batzuen haurraren kasua da. Gaixoaren zeiniek eta sintomek eta proba erradiologikoan, analisi metabolikoan eta azterketa genetikoan bildutako datuek diagnostiko ziurra egitea ahalbidetu digute. Ikerketa genetikoan Europan aurretik ezaguna ez zen mutazio bat aurkitu dugu. Tratamendu-aukera mugatua dela eta, eritasun hau duten gaixoetan begizko kontaktua eta interakzio soziala hobetzeko, litio zitrato terapia hastea aintzat hartu behar da, albo-ondorio gutxi dituelako.

#### 5. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren, Pediatria Zerbitzuaren eta Genetika Zerbitzuaren eta Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren arteko lankidetzari esker egin da.

Lan hau nazioarteko aldizkari batean argitaratutako artikulu batetik eratorria da (21).

## 6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Paris: Rare Disease Platform; c1997-2020. Canavan disease; 2012 [Kontsulta: 2020-04-14]; [1 or.]. Eskuragarri: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=141&lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=141&lng=EN)
2. Kaul R, Balamurugan K, Gao GP, Matalon R. Canavan disease: genomic organization and localization of human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution [Internet]. Genomics. 1994 [Kontsulta: 2020-04-14]; 21(2):364-370. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1278>
3. Bokhari MR, Samanta D, Bokhari SRA. Canavan disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Kontsulta: 2020-04-14]; [3. or.]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430816/>
4. Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: clinical features and recent advances in research [Internet]. Pediatr Int. 2014 [Kontsulta: 2020-04-14]; 56(4):477-483. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1111/ped.12422>
5. Adachi M, Schneck L, Cara J, Volk BW. Spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert and Bertrand type; Canavan's disease): a review [Internet]. Hum Pathol. 1973 [Kontsulta: 2020-04-14]; 4(3):331-347. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(73\)80098-X](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(73)80098-X)
6. Gascon GG, Ozand PT, Mahdi A, Jamil A, Haider A, Brismar J, al-Nasser M. Infantile CNS spongy degeneration – 14 cases: clinical update [Internet]. Neurology. 1990 [Kontsulta: 2020-04-14]; 40(12):1876-1882. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1212/WNL.40.12.1876>
7. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology [Internet]. Prog Neurobiol. 2007 [Kontsulta: 2020-04-14]; 81(2):89-131. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>
8. van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders, 3rd edn [Internet]. Berlin: Springer; 2005 [Kontsulta: 2020-04-14]. 326 or. Eskuragarri: <https://www.springer.com/gp/book/9783540222866>
9. Matalon RM, Michals-Matalon K. Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: biochemical and molecular findings [Internet]. Front Biosci. 2000 [Kontsulta: 2020-04-14]; 5:D307-311. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704428>
10. Matalon R, Michals-Matalon K. Canavan disease 2018 [Eguneratuta: 2018-09-13; Kontsulta: 2020-04-14]. Hemen: GeneReviews® [Internet]; Seattle (WA): University of Washington. 2020. [7 or.]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1234/>
11. Bartalini G, Margollicci M, Balestri P, Farnetani MA, Cioni M, Fois A. Biochemical diagnosis of Canavan disease [Internet]. Childs Nerv Syst. 1992 [Kontsulta: 2020-04-14]; 8(8):468-470. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/bf00274411>
12. Bijarnia S, Kohli S, Puri RD, Jacob RJ, Saxena R, Jalan A, Sistermans EA, Mahmood S, Verma IC. Molecular characterisation and prenatal diagnosis of Asparto-acylase deficiency (Canavan disease) – report of two novel and two known mutations from the Indian subcontinent [Internet]. Indian J Pediatr. 2013 [Kontsulta: 2020-04-14]; 80(1):26-31. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0862-1>
13. Kaul R, Gao GP, Matalon R, Aloya M, Su Q, Jin M, Johnson AB, Schutgens RB, Clarke JT. Identification and expression of eight novel mutations among non-Jewish patients with Canavan disease [Internet]. Am J Hum Genet. 1996 [Kontsulta: 2020-04-14]; 59(1):95-102. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659549>
14. Howell VM, Proos AL, LaRue D, Jensen CH, Beach F, Burnett L. Carrier screening for Canavan disease in Australia [Internet]. J Inher Metab Dis. 2004 [Kontsulta: 2020-04-14]; 27(2):289-290. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000028837.63607.f0>
15. Ahmed SS, Gao G. Gene therapy for Canavan's disease takes a step forward [Internet]. Mol Ther. 2013 [Kontsulta: 2020-04-14]; 21(3):505-506. Eskuragarri:

Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

<https://doi.org/10.1038/mt.2013.25>

16. McPhee SW, Janson CG, Li C, Samulski RJ, Camp AS, Francis J, Shera D, Lioutermann L, Feely M, Freese A, Leone P. Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease [Internet]. *J Gene Med*. 2006 [Kontsulta: 2020-04-14]; 8(5):577-588. Eskuragarri:

<https://doi.org/10.1002/jgm.885>

17. Zano S, Malik R, Szucs S, Matalon R, Viola RE. Modification of aspartoacylase for potential use in enzyme replacement therapy for the treatment of Canavan disease [Internet]. *Mol Genet Metab*. 2011 [Kontsulta: 2020-04-14]; 102(2):176-180. Eskuragarri:

<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.10.012>

18. Segel R, Anikster Y, Zevin S, Steinberg A, Gahl WA, Fisher D, Staretz-Chacham O, Zimran A, Altarescu G. A safety trial of high dose glyceryl triacetate for Canavan disease [Internet]. *Mol Genet Metab*. 2011 [Kontsulta: 2020-04-14]; 103(3):203-206. Eskuragarri:

<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.03.012>

19. Janson CG, Assadi M, Francis J, Bilaniuk L, Shera D, Leone P. Lithium citrate for Canavan disease [Internet]. *Pediatr Neurol*. 2005 [Kontsulta: 2020-04-14]; 33(4):235-243. Eskuragarri:

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.04.015>

20. Solsona MD, Fernández LL, Boquet EM, Andrés JL. Lithium citrate as treatment of Canavan disease [Internet]. *Clin Neuropharmacol*. 2012 [Kontsulta: 2020-04-14]; 35(3):150-151. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182515c9d>

21. de Alba Iriarte B, Letona M, Igarzabal A, Unceta M, Lacasta M, Muguerza R, Crettaz JS, Martínez-Mugica O, Muguruza A, Rocancio B, Martí I. Canavan disease (aspartoacylase deficiency): Report of the first case in Basque Country and a novel mutation in Europe [Internet]. *J Paediatr Neonatal Dis*. 2019 [Kontsulta: 2020-04-14]; 4(1):106. Eskuragarri:

<http://www.annepublishers.com/journals/journal-of-paediatics-and-neonatal-disorders/current-issue.php>