

Adrenoleudystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD)

Dr n. med. Tomasz Kmieć

Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Warszawa Międzyzlesie, Aleja Dzieci Polskich 20
t.kmiec@czd.pl, tel. 022-815 74 05

Znanych jest kilkanaście wrodzonych zaburzeń metabolicznych dotyczących czynności i budowy peroksy-somów. Choroby te dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny z wyjątkiem adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X. Częstość występowania ocenia się na 1: 25000-50000 w różnych chorobach. Objawy kliniczne są stwierdzane w okresie noworodkowym i niemowlęcym, dziecięcym lub dopiero w wieku dorosłym.

Obecnie dość powszechnie choroby peroksyosomalne dzieli się na trzy grupy:

I. Zaburzenia biogenezy peroksy-somów. Spowodowane niedoborem enzymów lub całkowitym brakiem tych organelli w komórkach. Należą do tej grupy:

- zespół Zellwergera (z.mózkowo-wątrbowo-nerkowy)
- postać noworodkowa adrenoleukodystrofii
- postać niemowlęca choroby Refsuma

II. Zaburzenia funkcji niektórych enzymów peroksy-somalnych:

- chondrodysplazja wielopunktowa okołobrzeczowa
- pozorny z. Zellwergera

III. Zaburzenia funkcji jednego z enzymów peroksy-somalnych przy obecności prawidłowych peroksy-somów:

- adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X
- akatalazemia (niedobór katalazy)
- hiperksaluria typu I
- rzekomy z. Zellwergera
- rzekoma adrenoleukodystrofia noworodkowa.

Ze względu na ciężki, nieuleczalny charakter większości wymienionych chorób największe znaczenie mają badania prenatalne oraz, niemożliwe jeszcze w chwili obecnej do przeprowadzenia, badania przesiewowe całej populacji w chwili urodzenia.

Do leukodystrofii pierwotnych zalicza się tylko zespół Zellwergera oraz postać noworodkową adrenoleukodystrofii i adrenoleukodystrofię sprzężoną z chromosomem X (X-ALD).

Choroba charakteryzuje się postępującą neurozapalną demielinizacją mózgu i niewydolnością nadnerczy. Występuje z częstością 1: 20000 urodzonych noworodków płci męskiej. Jest spowodowana nadmierną kumulacją kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (VLCFA-very long chain fatty acid) w tkankach i płynach ustrojowych z powodu zaburzonej beta-oksydacji tych kwasów tłuszczowych w peroksy-somach na skutek obniżonej aktywności ligazy lignoceryl-CoA, której gen kodujący zlokalizowano na chromosomie Xq28.

Przebieg kliniczny

Pierwsze objawy kliniczne występują średnio około 6-8 r.ż. lub później. Według Mosera połowa pacjentów demonstrowuje szybko postępującą encefalopatię. Początkowo obserwuje się trudności w koncentracji uwagi, odbieranych jako zaburzenia zachowania, spowolnienie procesów myślenia, stałą nadpobudliwość. Czasami są to zachowania psychotyczne, pojawia się dysfagia, dyzartria. Stopniowo dochodzi do psychodegradacji w sferze ruchowej i umysłowej. Nagle występują objawy kliniczne jak niedowidzenie pochodzenia ośrodkowego, gdzie dochodzi do uszkodzenia promienistości wzrokowej, rzadziej zanik nerwu wzrokowego, niedosłuch, niedowład, początkowo połowicznie lub kończyn dolnych nasuwające podejrzenie stwardnienia rozsianego lub guza mózgu. U 1/3 chorych obserwuje się ogniskowe i uogólnione napady padaczkowe. Rzadko stwierdza się klinicznie niedoczynność nadnerczy. Po 1-2 latach trwania choroby rozwija się pełny zespół objawów neurologicznych z otępieniem, ślepotą, głuchotą i porażeniem cztero-kończynowym, aż do wystąpienia stanu wegetatywnego wyniszczenia somatycznego. Nie stwierdzono istotnych różnic w przebiegu choroby u dzieci i młodzieży. Przebieg choroby może być zmienny i po 5-15 latach chorzy stają się niesamodzielni i niezdolni do chodzenia. Zgon występuje w trzeciej lub czwartej dekadzie życia. U 25% pacjentów częściej w wieku dojrzałym występuje adrenoleukomielopatia pod postacią powoli postępującego niedowładów kończyn dolnych. Jawne lub niewidoczne biologiczne objawy niewydolności nadnerczy obecne są u wielu lecz nie u wszystkich chorych. Mogą wyprzedzać wystąpienie objawów neurologicznych o kilka lat, a 10-15% przypadków stanowi jedyny objaw. Niektórzy pacjenci nie demonstrują żadnych objawów. U kobiet nosicielek może rozwinąć się niedowład kończyn dolnych.

Badania pomocnicze

Decydującym o rozpoznaniu adrenoleukodystrofii jest badanie MR głowy, które uwidoczni obszary demielinizacji najczęściej umiejscowione w okolicach ciemieniowo-potylicznych symetrycznie w obu półkulach mózgowych. Rzadziej zmiany takie występują w płatach czołowych.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stężenie białka jest przeważnie podwyższone bez zmian w stężeniu gamma-globulin.

Badanie EMG potwierdza zaburzenia szybkości przewodzenia ruchowo-czuciowego. Badanie potencjałów wywołanych czuciowych i słuchowych wykazuje wydłużenie latencji.

Rozpoznanie ustala się na podstawie podwyższonego stężenia kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (VLCFA) we krwi, leukocytach, erytrocytach, fibroblastach przy użyciu spektroskopii masowej chromatografii gazowej (GCMS). Wysoki poziom VLCFA w surowicy stwierdzany po urodzeniu nie ulega większej zmianie z wiekiem. Za nieprawidłowy stosunek stężeń kwasów tłuszczowych przyjmuje się: C24: 0/C22: >1 i C26: 0/C22: 0 ≥ 0, 035 ± 0.020.

Badanie VLCFA u wszystkich kobiet w rodzinie chorego chłopca jest niezbędne dla wykrycia heterozygot i poradnictwa genetycznego.

Niewydolność nadnerczy

Kliniczne i biologiczne dowody niewydolności nadnerczy obecne są w większości przypadków z X-ALD i AMN. Manifestacja zaburzeń endokrynogennych i ich chronologiczny związek z objawami neurologicznymi jest różny. Niewydolność nadnerczy w X-ALD może przyjmować typową postać choroby Addisona, albo izolowaną, ogniskową lub rozsianą melanodermię. Dysfunkcja nadnerczy może być klinicznie utajona, a ujawniona jedynie po wykonaniu testów hormonalnych potwierdzających nieprawidłową odpowiedź nadnerczy w teście z ACTH z podwyższeniem poziomu endogenego ACTH.

W większości przypadków, dowód na niewydolność nadnerczy uzyskuje się dopiero po wystąpieniu objawów neurologicznych. U niektórych pacjentów z typową postacią X-ALD lub u dorosłych z AMN, rozsiane przebarwienie skóry może być obecne od dzieciństwa. Astma może towarzyszyć tej postaci niewydolności nadnerczy. Częściej niewydolność nadnerczy wykryta lub potwierdzona jest dopiero w teście laboratoryjnym oceniającym odpowiedź kortyzolu na stymulację ACTH.

Rzadko objawy choroby Addisona wyprzedzają objawy neurologiczne, czasami nawet o wiele lat, ale występują prawie u 10% pacjentów i bywają jedynym objawem X-ALD. Prawdopodobnie objawy neurologiczne mogą rozwijać się później.

Schemat badań pomocniczych w adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X:

1. Badania niespecyficzne:

w surowicy:

- obniżony poziom kortyzolu, testosteronu
- wzrost stężenia ACTH, LH, FSH

w moczu:

- obniżenie poziomu 17-OH kortykosteroidów i 17 oksysteroidów

Wzrost poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym

Zmiany demielinizacyjne w badaniu MR mózgu

2. Badania specyficzne:

w surowicy i w hodowli fibroblastów

- podwyższony poziom VLCFA C26 i C24
- podwyższony stosunek C26: C22 i C24: C22

Rozpoznanie

Ustalenie rozpoznania jest trudniejsze u mężczyzn i kobiet z adrenomieloneuropatią. Należy brać pod uwagę w różnicowaniu inne choroby metaboliczne i neurozwyrodnieniowe jak późne sfingolipidozy, porażenie kończyn dol-

nych Strumpell-Loraina, stwardnienie rozsiane, encefalopatię z odkładaniem żelaza w mózgu bez mutacji PANK2.

Wszyscy chłopcy z niewydolnością nadnerczy powinni być rutynowo przebadani w kierunku adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X.

Leczenie

W adrenoleukodystrofii-X podejmuje się nadal próby leczenia dietetycznego oparte na eliminacji kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach i podawaniu oleju Lorenza (lek, będący mieszaniną 4: 1 trioleinianu gliceryny i trierukinianu gliceryny, czyli glicerynowych estrów kwasu oleinowego i erukowego, który ma zapobiegać tworzeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych). Nie zapobiega to jednak narastaniu objawów neurologicznych ani nie powoduje ich ustępowania. Olej Lorenza podawany chłopcom bez objawów neurologicznych, którzy nie mają jeszcze 6 lat i nie stwierdza się u nich zmian demielinizacyjnych w badaniu MR, zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów neurologicznych w dalszym życiu.

Postępy w diagnostyce i leczeniu adrenoleukodystrofii-X są nadal niewielkie.

Najnowsze badania potwierdzają tylko, że X-ALD ma dwa odmienne neurologiczne fenotypy: adrenomieloneuropatię, niezapalną aksonopatię występującą głównie u dorosłych oraz intensywnie mózgową mielinopatię głównie u dzieci. Te dwie formy często współwystępują w tej samej rodzinie. Heterozygotyczne kobiety i model myszy z X-ALD mają często fenotyp adrenomieloneuropatii. Ponad 500 różnych mutacji zidentyfikowano w uszkodzonym genie (ABCD1), i z wyjątkiem jednej unikalnej rodziny nie korelowały z fenotypem. Terapia za pomocą przeszczepu szpiku może być korzystna u pacjentów z wczesnym zajęciem mózgu. Zestaw badań neuroobrazowych ułatwia dobór pacjentów do przeszczepu szpiku.

Piśmiennictwo

1. Ferri R., Chance P.F., Lorenzo's Oil: advances in the treatment of neurometabolic disorders. Arch. Neurol 2005, 62,7:1045-6
2. Gartner J., Braun A., Holzinger A. i wsp. Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics 1998,29,1:3-13.
3. Kmieć T. Leukodystrofie – choroby peroksysomalne, w: Neurologia Dziecięca, pod red. Michałowicza R. i Józwiaka S., wyd. Urban&Partener, Wrocław, 2000,154-156.
4. Ligtenberg M.J., Kemp S., Sarde C.O. i wsp. Spectrum of mutations in the gene encoding the adrenoleukodystrophy protein, Am J Hum Genet,1995,57,44-50.
5. McGuinness MC, Griffin D.E., Power J.M. Semi-quantitative analysis of cytokins in infkammtory demyelinating lesions in X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis. Am J Hum Genet,1995,57,suppl.A339.
6. Moser H., Dubey P., Fatemi A. Progress in X-Linked adrenoleukodystrophy. Demyelinating diseases, Cur Op Neurol, 2004,17,:263-269
7. Moser H.W., Raymond G.V., Lu S.E. i wsp. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. Arch Neurol 2005,62,7:1073-80.
8. Pahan K., Khan M., Singh I. Therapy for X-adrenoleukodystrophy of very long chain fatty acids and inhibition of induction of cytokines by cAMP. J Lipid Res 1998, 39,1091-1100.
9. Powers J.M., Moser H.W. Peroxisomal disorders: genotype, phenotype, major neuropathologic lesions and pathogenesis. Brain Pathol 1998,8,1,101-120.
10. Stradowska T.J., Tylki-Szymańska A. Badanie poziomu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w rozpoznawaniu adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X, Ped. Pol.1996,
11. Tylki-Szymańska A. Leczenie chorób lizosomalnych i perspektywy leczenia przyczynowego, Postępy Nauk Medycznych, 1990,3,111-116.
12. Wakefield M.A., Brown R.S., X-linked congenital Addison' disease, Arch Dis Chil 1981,56,73-74
13. Wanders R.J.: Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review. Am J Med Genet A 2004,126,4:355-375.