

## :: Adrenoleukodystrofia mózgowa sprzężona z chromosomem X

Orpha number: [ORPHA139396](#)

### STRESZCZENIE

#### **\*Definicja choroby:**

Adrenoleukodystrofia mózgowa sprzężona z chromosomem X (X-CALD), postać adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X (X-ALD, zob. to hasło) jest chorobą związaną z zaburzeniem funkcji peroksosomów, cechującą się ciężką zapalną demielinizacją w mózgu i często związana jest z niewydolnością nadnerczy.

#### **Epidemiologia:**

Adrenoleukodystrofia mózgowa sprzężona z chromosomem X ujawnia się u 70% mężczyzn i 2% kobiet chorych na X-ALD; szacunkowa zachorowalność (mężczyzn i kobiet) wynosi 1 na 20,000 urodzeń.

#### **Opis kliniczny:**

X-CALD może wystąpić u zdrowych chłopców (w wieku 2,5 – 10 lat w 50% przypadków), u 35% mężczyzn chorujących na adrenomieloneuropatię (AMN, zob. to hasło), u dorosłych mężczyzn jako pierwszy objaw X-ALD (~12%), a najrzadziej u dorosłych kobiet (2%). Niedoczynność kory nadnerczy (AI, 65% przypadków) jest często utajona, a ujawnia się w postaci melanodermy, zmęczenia, nudności a nawet jako ostra pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (zob. to hasło). AI często ujawnia się przed neurologicznymi objawami, które ograniczają się do umiarkowanej dysfunkcji poznawczej, podobnej do zaburzenia deficytu uwagi (ADD) u dzieci. Następuje faza aktywna: chwiejność emocjonalna, zaburzenia funkcji poznawczych i postrzeganie przestrzennego lub zespół czołowy; często towarzyszą takie deficyty, jak hemiplegia lub tetraplegia, ataksja mózdzku, zaburzenia centralnej dyskryminacji słuchowej, ograniczenia pola widzenia, ślepotą korowa i niekiedy drgawki. W ciągu kilku tygodni pacjenci mogą stracić zdolność rozumienia języka czy umiejętność chodzenia. U niektórych pacjentów (10%) X-CALD pozostaje w formie przewlekłej lub zahamowanej, często rozwijają się u nich wyraźne zaburzenia wizualno-przestrzenne i funkcji poznawczych. Mogą wystąpić zaburzenia przypominające schizofrenię lub psychozę, szczególnie u młodzieży i dorosłych.



## **Etiologia:**

X-CALD powodują mutacje w *ABCD1* (Xq28) kodujące ALDP, peroksysomowe białko transbłonowe, biorące udział w transporcie bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych CoA-esterów (VLCFA) do peroksysomu; zakłócona homeostaza VLCFA w komórkach glejowych przyczynia się do destabilizacji osłonki mielinowej. Prowadzi to do ciężkiego zapalenia neurogennego z zaburzeniami nerwowo-naczyniowymi, po których szybko następuje pogorszenie funkcjonowania.

## **Metody diagnostyczne**

Przed wykonaniem badań genetycznych należy przeprowadzić u mężczyzn badania na wysokie stężenie VLCFA. Początkowo rezonans magnetyczny mózgu pokazuje charakterystyczny nieprawidłowy obraz istoty białej, często w płacie lub kolanie ciała modzelowatego. Następnie zakres zmian demielinizacyjnych postępuje, jak pokazuje to obwodowa iniekcja gadolinu.

## **\*Rozpoznanie różnicowe:**

Początkowe objawy u chłopców mogą nie przypominać prawdziwego zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi ADD/HD (zob. to hasło). Natomiast u pacjentów z deficytami uwagi można nieprawidłowo rozpoznać ADD/HD. Objawy AI są takie same jak we wrodzonych lub nabytych postaciach choroby Addisona (zob. to hasło).

## **Badania prenatalne:**

Możliwe badania genetyczne to biopsja kosmówki (w 10-13 tygodni ciąży), amniopunkcja (w 15-18 tygodniu ciąży) i diagnostyka preimplantacyjna.

## **Poradnictwo genetyczne:**

Dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X, z mniej niż 8% mutacji *de novo*. Badania biochemiczne i genetyczne rodziców, rodzeństwa i innych członków rodziny są konieczne do wczesnego wykrycia choroby w rezonansie magnetycznym mózgu u chłopców lub mężczyzn. Tym samym można zaproponować w odpowiednim czasie allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (przeszczep szpiku kostnego), kiedy dostępny jest dawca zgodny w zakresie HLA lub krew pępowinowa. Systematyczne badanie genetyczne kobiet z grupy ryzyka na nosicielstwo są konieczne, by objąć je poradnictwem genetycznym.



## **\*Postępowanie i leczenie:**

Neuroobrazowanie mózgu jest jedynym sposobem wykrycia demielinizacji mózgu przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów, nawet łagodnych deficytów poznawczych. Wszyscy mężczyźni z X-ALD, jeśli początkowo mieli prawidłowy obraz mózgu w rezonansie magnetycznym, muszą powtarzać to badanie co pół roku od 3 do 12 roku życia, a następnie raz w roku do 50 roku życia. Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT) jest jedyną terapeutyczną interwencją, która może zatrzymać demielinizację mózgu, ale tylko wtedy, kiedy jest przeprowadzona na bardzo wczesnym etapie choroby. Trzeba szybko identyfikować odpowiednich dawców (rodzeństwo nie będące nosicielami czy chorymi, identyczne pod względem HLA, niespokrewnieni dawcy zgodni pod względem HLA lub krew pępowinowa). Autologiczne przeszczepiania komórek krwiotwórczych, które zostały genetycznie poprawione wydaje się mieć podobną skuteczność, jak allogeniczny HSCT u pierwszych 4 pacjentów leczonych tą metodą. HSCT nie leczy AI ani hypogonadyzmu. Regularnie trzeba badać stężenie testosteronu, kortyzolu, mineralokortykoidów, poziomy ACTH oraz odpowiedź na stymulację ACTH. Może być konieczna hormonalna terapia zastępcza. Nie ma zapobiegawczego leczenia X-CALD. Olej Lorenza szczególnie nie ma wpływu na prewencję wystąpienia demielinizacji mózgu.

## **Rokowanie:**

Jeśli choroba nie jest leczona, 90% pacjentów staje się obłożnie chorymi, nie widzą, przestają mówić i wymagają opieki przez całą dobę, umierają w ciągu 2-5 lat. Zahamowana X-CALD może wejść w drugi etap i w dowolnym czasie przejść w fazę szybkiego pogorszenia neurologicznego z zapalną demielinizacją mózgową.

Recenzent-ekspert: Prof. Patrick Aubourg

Aktualizacja: marzec 2013

Tłumaczenie: wrzesień 2013

*Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”*



---

Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

---



