

ADRENOLEUKODYSTROFIA U 13-LETNIEGO CHŁOPCA

ADRENOLEUKODYSTROPHY IN A 13-YEAR-OLD BOY

Małgorzata Zgorzalewicz, Piotr Suda¹, Aleksandra Toczko

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
¹Oddział Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Matki i Dziecka im. Przemysława II w Kaliszu

Streszczenie: We wprowadzeniu autorzy prezentują najważniejsze informacje o adrenoleukodystrofii, co umożliwi lepsze zrozumienie obrazu klinicznego opisywanego przypadku. Trzynastoletniego chłopca przyjęto do szpitala z powodu narastających zaburzeń neurologicznych obejmujących zaburzenia chodu i postępujące problemy intelektualne. Dodatkowo przed dwoma laty pojawiło się u chłopca ciemne zabarwienie skóry. Współistnienie objawów neurologicznych i wzmożonej pigmentacji skóry jest charakterystycznym objawem adrenoleukodystrofii - rzadkiej, związanej z chromosomem X, choroby metabolicznej, powodującej postępującą demielinizację ośrodkowego układu nerwowego i niedoczynność kory nadnerczy.

Słowa kluczowe: adrenoleukodystrofia, niedoczynność kory nadnerczy, dziecko

Abstract: In the introduction, the authors give basic information about adrenoleukodystrophy, to enable better understanding of the clinical manifestation of the described case. A 13-year-old boy with adrenoleukodystrophy was admitted to our hospital with increasing neurological disorders including walk impairment and progressive mental problems. In addition, two years earlier dark colour of the skin appeared. The coexistence of increasing neurological symptoms and dark colour of the skin are characteristic symptoms of adrenoleukodystrophy - a rare metabolic, X-linked disease which causes progressive demyelination of the central nervous system and hypoadrenalism.

Key words: adrenoleukodystrophy, hypoadrenalism, child

Adrenoleukodystrofia (ALD) jest dziedziczną postępującą chorobą peroksysomalną wywołaną wrodzonym defektem biochemicznym w degradacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very long chain fatty acids- VLCFA) zawierających powyżej 24 atomów węgla, przede wszystkim kwasu cerotowego C 26:0 (1, 2). Defekt ten dotyczy białka transportującego dla syntetazy acylo-CoA, biorącej udział w pierwszym etapie procesu beta-oksydacji VLCFA. Następstwem tego jest gromadzenie się VLCFA w różnych tkankach i podwyższenie poziomu VLCFA m.in. w surowicy, leukocytach, błonie erytrocytów i fibroblastach skóry. Choroba ta uwarunkowana jest genetycznie i dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. Gen ALD kodujący w/w białko transportowe znajduje się na końcowym odcinku długiego ramienia chromosomu X (Xq28) (3, 4, 2).

Nazwa - „adreno - leuko - dystrofia” - odzwierciedla lokalizację zaburzeń metabolicznych w tej jednostce choro-

bowej. Obraz kliniczny i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wynikają z niedomogi kory nadnerczy i zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Mechanizm uszkodzenia kory nadnerczy wynika z nagromadzenia się VLCFA w komórkach tej warstwy. Nadmiar ten powoduje łączenie się ich z cholesterolem w estry odporne na działanie hydrolaz stymulowanych przez hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Z kolei z powodu braku cholesterolu dochodzi do ograniczenia syntezy hormonów steroidowych. ACTH ewolucyjnie posiada wspólny z hormonem melanokortykotropowym (MSH) odcinek łańcucha polipeptydowego (ich wspólnym prekursorem jest polipeptyd - proopiomelanokortyna - POMC). Charakteryzuje się on aktywnością biologiczną wobec melanocytów umiejscowionych w skórze, powodując ich proliferację i zwiększone gromadzenie w nich barwnika.

Objawy chorobowe związane są przede wszystkim z demielinizacją istoty białej ośrodkowego jak i rzadziej obwodo-

wego układu nerwowego. Współistnieją też zaburzenia wynikające z uszkodzenia kory nadnerczy i jąder. Wyróżnia się ostre i przewlekłe postacie kliniczne tej choroby. Do pierwszych z nich zalicza się postacie mózgowo-dziecięcą, młodzieńczą i dorosłą (4, 5, 6). Przewlekły przebieg towarzyszy adrenomieloneuropatii i chorobie Addisona (7, 8).

Stopień uszkodzenia OUN nie pozostaje w prostej zależności od wielkości obszaru istoty białej objętego zaburzeniami metabolicznymi i wynikającej stąd demielinizacji. Jest on prawdopodobnie skutkiem reakcji autoimmunologicznej wywołanej tym procesem chorobowym. Nie stwierdzono bowiem korelacji między obrazem zmian w badaniach neuroobrazowych a stanem klinicznym chorego (3).

W tomografii komputerowej (KT) widoczne są one jako obszary hipodensyjne odzwierciedlające strefy rozpadu mieliny, zlokalizowane w okolicy potyliczno-ciemieniowej nokoło których widoczny jest obrzęk odpowiadający okołonaczyniowym naciekom limfocytarnym. Dokładny obraz obszaru uszkodzenia istoty białej OUN umożliwia badanie rezonansu magnetycznego (MR). W sekwencjach T1 i T2 zależnych stwierdza się zmiany w okolicy ciemieniowo-potylicznej, ciele modzelowatym, w drogach: piramidowej oraz wzrokowej i słuchowej. Mają one charakter postępujący i obejmują również istotę szarą mózgu. Pojawiają się też rozlane zmiany zanikowe (4).

Badania przewodzenia nerwowego i wielomodalnych potencjałów wywołanych przyczyniają się do rozpoznania klinicznego tej choroby (3, 9, 10, 6). Dotyczy to zarówno wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) i somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SEP) czy słuchowych z pnia mózgu (BAEP). Najwcześniej w ALD rejestruje się nieprawidłowy zapis VEP w postaci wydłużenia latencji P100 rejestrowanej z kory potylicznej. W BAEP na początku choroby stwierdza się wydłużenie latencji fal III (most), V (śródmózgowie) oraz interlatencji I-III, I-V. W zaawansowanych stadiach procesu chorobowego rejestruje się jedynie fale I (potencjał czynnościowy n. VIII). W zapisach SEP przy stymulacji nerwu pośrodkowego obserwuje się przede wszystkim wydłużenie latencji P20 odbieranej z kory ciemieniowej oraz ośrodkowego czasu przewodzenia N13-P20. U pacjentów z adrenomieloneuropatią stwierdza się dodatkowo zmiany w parametrach komponenty N9 w SEP, co sugeruje zajęcie przez proces chorobowy również obwodowego układu nerwowego. W tej postaci choroby obserwuje się w badaniach przewodzenia nerwowego zwolnienie szybkości przewodzenia i lub redukcję amplitudy potencjału. Wyniki te potwierdzają występowanie u pacjenta aksonalnej lub czuciowo-ruchowej neuropatii (3). Zarówno wielomodalne potencjały wywołane jak i przewodzenie nerwowe znalazły również zastosowanie do monitorowania skuteczności stosowanej terapii. Analiza wyników badań neurofizjologicznych czy neuropsychologicznych ma także znaczenie w diagnostyce postaci asymptomatycznych choroby oraz u członków rodziny pacjenta (11, 10).

Rozpoznanie kliniczne ALD polega na stwierdzeniu w osoczu, erytrocytach lub hodowli fibroblastów skóry patologicznie dużych stężeń VLCFA, głównie kwasu cerotowego C 26:0. Wynik dodatni występuje u wszystkich chorych płci męskiej i u około 85% kobiet nosicielek. Ponadto można oznaczać stężenie białka transportowego błony peroksy-somu - ALDP oraz aktywność peroksy-somowej b-oksydacji w komórkach trofoblastu. Te badania biochemiczne mają również zastosowanie w diagnostyce prenatalnej u nosicielek patologicznego genu (3, 4).

Prowadzone jest wiele prób leczenia ALD. W terapii stosowana jest dieta z dodatkiem tzw. oleju Lorenza (składniki: kwas erukowy - C 22:1 i olejowy - C 18:1 w stosunku 1 : 4) jako inhibitora endogennego systemu przedłużania łańcucha w skojarzeniu z ograniczeniem podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (12, 4).

Mimo uzyskania obniżenia poziomu VLCFA w osoczu, nie stwierdza się zatrzymania postępu choroby, ani poprawy neurologicznej czy endokrynologicznej chorego. Natomiast terapia ta wiąże się często z objawami niepożądanymi. Próby podawania dożylnego immunoglobulin, interferonu beta nie przyniosły zachęcających efektów. Obecnie leczenie za pomocą przeszczepu szpiku możliwe jest tylko we wczesnym okresie choroby. Przyjmuje się, że prawdopodobny mechanizm jego działania prowadzi do opóźnienia lub zakończenia reakcji immunologicznej, której skutkiem jest demielinizacja w OUN. Obserwacje kliniczne 12 chorych prowadzone przez okres 5-10 lat potwierdziły skuteczność tej metody. Stwierdzono u nich poprawę w badaniach MR i w testach psychologicznych oraz normalizację poziomu VLCFA (13). Konieczne jest również leczenie substytucyjne u chorych ze stwierdzoną niewydolnością kory nadnerczy (14).

Istotną rolę w kompleksowej opiece nad pacjentem i jego rodziną odgrywa też poradnictwo genetyczne. Konieczne jest poinformowanie opiekunów chorego o możliwościach przeprowadzenia także diagnostyki prenatalnej.

Opis przypadku: Chłopiec 13 letni był diagnozowany z powodu narastających zaburzeń chodu, które pojawiły się przed 2 miesiącami. Dodatkowo w ostatnich 2 tygodniach u pacjenta obserwowano narastające spowolnienie psychoruchowe. Matka zgłaszała też pogorszenie się w nauce oraz osłabienie słuchu. Ponadto od 2 lat obserwowała opaleniznę u chłopca utrzymującą się nawet w miesiącach zimowych. Wywiad rodzinny nie wskazywał na ALD.

Fot 1. Chłopiec 13 letni z ALD



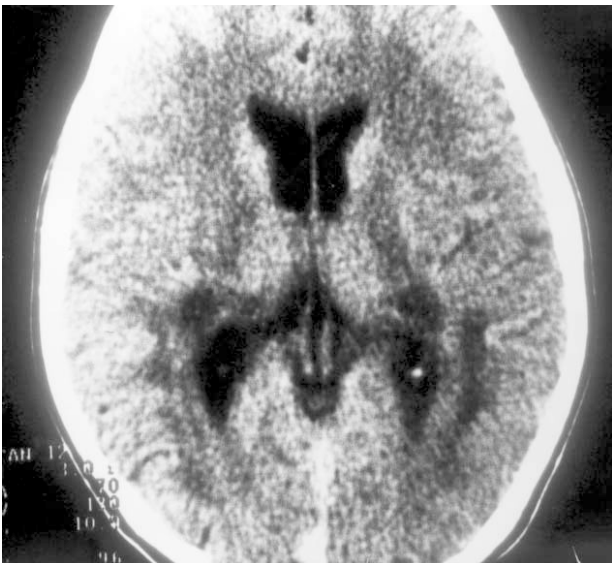
Fot 2. Hiperpigmentacja skóry u opisanego pacjenta.

W chwili przyjęcia stan ogólny średni, chłopiec apatyczny, kontakt słowny był utrudniony. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład spastyczny kończyn dolnych, niewielką chwiejność w próbie Romberga oraz obustronne osłabienie słuchu. Na dnie oka występowało zblednięcie od skroni tarcz nerwu wzrokowego. Ponadto zwracała uwagę hiperpigmentacja całej skóry z ciemnymi liniami papilarnymi na dłoniach i stopach oraz błon śluzowych [fot.1 i 2].

Badanie KT głowy wykazało cechy demielinizacji w istocie białej w postaci hipodensyjnych obszarów zlokalizowanych wokół rogów tylnych i szerzących się w kierunku wzgórza i torebki wewnętrznej [fot.3].

W obrazie MR głowy stwierdzono występowanie obszarów hiperintensywnych zlokalizowanych wokół rogów tylnych komór bocznych obejmujące promienistość wzrokową, tylną część spoidła wielkiego oraz przednią część ciała modzelowatego [fot.4].

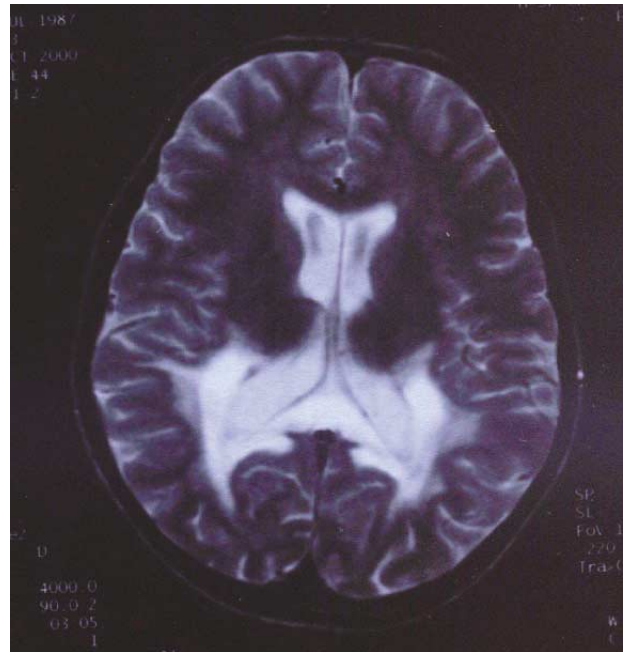
Parametry neurofizjologiczne przewodzenia nerwowego znajdowały się w granicach norm wiekowych. Rejestrowano natomiast wydłużenie latencji komponenty P100 bez zmian w wartości amplitud N75/P100, P100/N145 w VEP. BAEP były nieprawidłowe. Zarejestrowano zarówno nieprawidłową morfologię zapisu jak i wydłużenie latencji III, V oraz interlatencji I-III, I-V. Wykazano również przy stymulacji nerwów pośrodkowego i piszczelowego tylnego zmiany w parametrach latencji załamków N20 i P40 w SEP. Badania te potwierdzały istnienie

Fot 3. Badanie KT głowy u chorego z ALD (opis zmian w tekście).

procesu demielinizacyjnego w badanych drogach nerwowych. Nie stwierdzano natomiast cech obwodowej neuropatii.

W badaniu audiometrycznym wykazano upośledzenie słuchu w granicach 30-40 decybeli głównie w zakresie wysokich częstotliwości. Ostatecznie potwierdzono rozpoznanie ALD poprzez stwierdzenie podwyższonego poziomu VLCFA w surowicy krwi chorego (C24:0/C22:0=1,643 przy normie <1.000, C26:0/C22:0=0.73 w normie 0.018±0.02).

Ponadto u chłopca rozpoznano też niedoczynność kory nadnerczy i włączono leczenie substytucyjne. W związku ze znacznym nasileniem objawów neurologicznych nie został on niestety zakwalifikowany do przeszczepu szpiku. Rodzinie zalecono poradnictwo genetyczne, które ma istotną rolę w profilaktyce tak ciężkich chorób genetycznych sprzężonych z chromosomem X.

Fot 4. Badanie MR głowy u chorego z ALD (opis zmian w tekście).

Omówienie:

Adrenoleukodystrofia charakteryzuje się różnorodnością fenotypów takich jak: postać dziecięca, młodzieńcza, dorosłych, adrenomieloneuropatia, postać przebiegająca tylko z niewydolnością nadnerczy. Najczęstszą z postaci jest dziecięca, nieco rzadziej występuje młodzieńcza, najrzadziej dorosłych. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych w tym podwyższonego stężenia VLCFA, neurofizjologicznych i neuroobrazowania u pacjenta rozpoznano postać młodzieńczą X-ALD. Pigmentacja skóry związana z nadmiarem ACTH w odróżnieniu do opalenizny obejmuje obszary ciała zwykle nie pokryte opalenizną: podeszwową powierzchnie stóp i dłonie oraz okolice pośladków. Była ona pierwszym symptomem chorobowym opisywanym u chorego. Objawy neurologiczne związane z demielinizacją istoty białej OUN uwidoczniono w MR głowy. Znajdują one również odzwierciedlenie w badaniach neurofizjologicznych przede wszystkim wielomodalnych potencjałach wywołanych.

Praca częściowo wykonana w ramach grantu KBN nr 6P05E08121

PIŚMIENNICTWO:

1. Jabłeczka-Deja H., Marszał E. Adrenoleukodystrofia. *Neur. Dziec.* 1996, 5 (9), 25–30.
2. Stradomska T. J., Tyłki-Szymańska A. Badanie stężeń bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diagnostyce adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X. *Ped. Pol.* 1996, 3, 197-201.
3. Geel B. M., Assies J., Wanders R. J. A., Barth P. G. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997, 63, 4-14.
4. Melhem E. R., Barker P. B., Raymond G. V., Moser H. W. X-linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical and MR imaging characteristics. *AJR* 1999, 173, 1575-1581.
5. Toczko A., Zgorzalewicz M., Miałik-Kucypera D., Stradomska T. J. Mózgowa młodzieńcza postać adrenoleukodystrofii na postawie analizy przypadku. *Biul. Wojs. Szpit. Klin.* 1998, 3 (1), 121-124.
6. Toczko A., Zgorzalewicz M., Kucypera D., Stradomska T. J. Obraz kliniczny i badania dodatkowe u dwóch pacjentów z adrenoleukodystrofią. *Neur. Dziec.* 1997, 6 (supl. 3), 43-47.
7. Rzeski M., Kuran W., Mierzewska H., Vreken P., Wanders R. J. A., Zaremba J. Adrenomieloneuropatia - jedna z postaci adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X - badania rodziny. *Neur. Neurochir. Pol.* 1999, 33 (5), 1173-1185.
8. Siger-Zajdel M., Stradomska T. J., Roźniecki J., Zielińska M., Selmaj K. Mózgowa odmiana adrenomyeloneuropatii jako późna postać adrenoleukodystrofii. Opis przypadku. *Neur. Neurochir. Pol.* 2000, 34 (3), 576-585.
9. Kazibutowska Z. Badania elektrofizjologiczne u dzieci z leukodystrofiami. W: *Leukodystrofie*, red. E. Marszał. *Śl. AM.* 1998, 112-143.
10. Tobimatsu S., Fukui R., Kato M. Multimodality evoked potentials in patients and carriers with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985, 62 (1), 18-24.
11. Riva D., Bova M.B., Bruzzone M. G. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2000, 54, 1651-1655
12. Geel B.M., Assies J., Haverkort E.B., Koelman J.H.T.M., Verbeeten Jr B., Wanders R.J.A., Barth P.G. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with „Lorenzo’s oil”. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999, 67, 290-299
13. Shapiro E., Krivit W., Lockman L., Jambaqué I., Peters C., Cowan M., Harris R., Blanche S., Bordignon P., Loes D., Ziegler R., Crittenden M., Ris D., Berg B., Cox C., Moser H., Fischer A., Aubourg P. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000, 356, 713-718
14. Korenke G.Ch., Roth Ch. Krasemann E., Hüfner M., Hunneman D.H. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings. *Eur. J. Endocrinol.* 1997, 137, 40–47

Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego
AM w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. (061) 8691255
fax. (061) 8671232
e-mail: neuro@eucalyptus.usoms.poznan.pl

