

## :: Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X

ORPHA:43

### **Definicja choroby:**

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) to zaburzenie funkcji peroksysomów, którego wynikiem jest demielinizacja w mózgu, dysfunkcja aksonalna w rdzeniu kręgowym prowadząca do paraplegii spastycznej, niewydolność nadnerczy, a w niektórych przypadkach niedoczynność jąder.

### **Epidemiologia:**

X-ALD jest najpowszechniejszym zaburzeniem funkcji peroksysomów z częstością występowania szacowaną na 1/20000 urodzeń (mężczyźni i kobiety). Występuje na całym świecie.

### **Obraz kliniczny:**

X-ALD najczęściej dotyka hemizygotycznych mężczyzn, a mniej poważne objawy występują u około 60% kobiet będących heterozygotami. Wiek zachorowania i zachorowalność są bardzo zmienne, a postęp choroby jest nieprzewidywalny. U hemizygotycznych mężczyzn na początku choroby mogą występować objawy neurologiczne w dwóch różnych postaciach: adrenoleukodystrofii mózgowej sprzężonej z chromosomem X (X-CALD) oraz adrenomieloneuropatii (AMN). X-CALD jest najbardziej wyniszczającą postacią X-ALD, która dotyka chłopców w wieku 2,5-12 lat w około 35% przypadków z X-ALD. W rzadkich przypadkach jest pierwszym objawem X-ALD u młodzieży (<7%) lub dorosłych mężczyzn (<5%). Do pierwszych objawów X-CALD należą umiarkowane deficyty poznawcze, potem dochodzi do zmniejszenia ostrości wzroku, ośrodkowej utraty słuchu, ataksji rdzeniowo-mózdkowej, hemiplegii, drgawek oraz otępienia prowadzących do stanu neurowegetywnego lub śmierci w przeciągu kilku lat. AMN charakteryzuje się wystąpieniem spastycznego niedowładu kończyn dolnych u dorosłych mężczyzn (średni wiek to 30 lat) z towarzyszącymi zaburzeniami chodu spowodowanymi ataksją czuciową, zaburzeniami układu moczowego i dysfunkcją seksualną. W 35% przypadków w ciągu 10 lat AMN postępuje do ciężkiej paraplegii powikłanej demielinizacją w mózgu (X-CALD). Niewydolność nadnerczy odnotowano u 70% mężczyzn z X-ALD i może ona stanowić pierwszy objaw, który pojawia się lata, a nawet dekady przed objawami neurologicznymi. Niewydolność nadnerczy w X-ALD przypomina chorobę Addisona, objawia się zmęczeniem, mdłościami, utratą wagi, niedociśnieniem i hipoglikemią. Ostra pierwotna niewydolność nadnerczy lub przełom nadnerczowy mogą być pierwszymi objawami X-ALD. U 10% mężczyzn z X-ALD niewydolność nadnerczy może stanowić jedyny objaw choroby przez lata. Jednakże u wszystkich pacjentów z początkowo izolowaną niewydolnością nadnerczy występuje ryzyko rozwoju X-CALD, AMN lub obydwu. U dorosłych mężczyzn z X-ALD odnotowano hipogonadyzm. Wiele kobiet nosicielek X-ALD (>60%) wykazuje objawy AMN, aczkolwiek objawy pojawiają się później (>40



roku życia) i są mniej nasilone niż u mężczyzn. U kobiet z objawami AMN, zarówno X-CALD, jak i niedoczynność nadnerczy występują rzadko (odpowiednio 2% i 1%).

## ***Etiologia:***

X-ALD spowodowana jest mutacjami genu *ABCD1* (Xq28). Odnotowano ponad 1200 różnych mutacji genu. Nie wykazano bezpośrednich korelacji pomiędzy poszczególnymi mutacjami a fenotypem. Gen koduje ALDP, peroksysomowe białko transbłonowe zaangażowane w transport estrów bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i CoA (VLCFA) z cytozolu do peroksysomów. Zamknięcie lub dysfunkcja ALDP prowadzi do nagromadzenia się tych hydrofobowych VLCFA w różnych frakcjach lipidowych, a także w białkach acylowanych z kwasami tłuszczowymi. Zaburzenie homeostazy VLCFA w komórkach glejowych może przyczyniać się do destabilizacji osłonki mielinowej i upośledzenia funkcji aksonów. U mężczyzn rozpoznanie można postawić na podstawie badania poziomu VLCFA w osoczu. Znaczny procent heterozygotycznych kobiet z X-ALD ma prawidłowy poziom osoczowego VLCFA.

## ***Badanie prenatalne:***

Możliwe jest prenatalne badanie genetyczne genu *ABCD1* (poszukiwanie mutacji), a w niektórych krajach dostępne jest badanie przedimplantacyjne.

## ***Poradnictwo genetyczne:***

Dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X z całkowitą penetracją u hemizygotycznych mężczyzn, a u 60% heterozygotycznych kobiet rozwijają się mniej zaawansowane objawy neurologiczne. Rodzinom i dalszym krewnym chorych na X-ALD należy zapewnić konsultację genetyczną, obowiązkowe jest wykonanie badań genetycznych u innych członków rodziny w celu wykrycia nosicieli choroby oraz chorych chłopców i dorosłych mężczyzn, jak na razie bez objawów choroby.

## ***Recenzent-ekspert:*** Prof. Patrick AUBOURG

Aktualizacja: Marzec 2013

Tłumaczenie: Grudzień 2016

*This publication is part of the project / joint action '677024 / RD-ACTION' which has received funding from the European Union's Health Programme (2014-2020).*





---

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.

---

