

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X. Objawy, diagnostyka i leczenie oraz opis przypadku

X linked adrenoleukodystrophy. Clinical presentation, diagnosis, therapy and case report

Jacek Morski

Oddział Neurologii Dziecięcej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im S. Popowskiego w Olsztynie

STRESZCZENIE

W poniższej pracy opisano podłoże genetyczne oraz zaburzenia biochemiczne mające wpływ na zróżnicowany obraz kliniczny pacjentów chorych na adrenoleukodystrofię sprzężoną z chromosomem X. Omówiono badania diagnostyczne oraz aktualne możliwości terapeutyczne w tej jednostce chorobowej. Przedstawiono przypadek chłopca hospitalizowanego na Oddziale Neurologii Dziecięcej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie, u którego rozpoznano X-ALD (*X-linked adrenoleukodystrophy*).

Słowa kluczowe: adrenoleukodystrofia, aderenomieloneuropatia, bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, peroksyomy

ABSTRACT

In this review a genetic and biochemical disorders that affect the various clinical presentation of patients with X linked adrenoleukodystrophy are described. Diagnostic test and current therapeutic options are discussed. A case of a boy with X-ALD (*X-linked adrenoleukodystrophy*) hospitalized in the Department of Neurology of the Provincial Specialist Children's Hospital in Olsztyn.

Key words: adrenoleukodystrophy, aderenomyloneuropathy, very long chain fatty acids, peroxisome

WSTĘP

Pierwsze opisy kliniczne schorzenia nazywanego pierwotnie chorobą Simerlinga-Creutzfeldta lub leukodystrofią sudanofilną pochodzą z początków XX wieku [1]. Aktualna nazwa „adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X” powstała w 1970 roku i wskazuje na podłoże genetyczne ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych, których następstwem są zmiany zlokalizowane przede wszystkim w istocie białej OUN oraz w korze nadnerczy [2]. Obraz kliniczny w tej jednostce chorobowej jest bardzo zróżnicowany. U poszczególnych pacjentów z adrenoleukodystrofią objawy neurologiczne oraz endokrynologiczne mogą pojawiać się w różnym wieku, w dowolnej kolejności i nasileniu, co często wydłuża okres, w jakim postawiona zostaje prawidłowa diagnoza. Znajomość objawów oraz szybkie rozpoznanie adrenoleukodystrofii warunkuje wdrożenie właściwego postępowania. Obecnie jedyną, powszechnie akceptowaną metodą terapii jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, odnoszące pozytywne rezultaty tylko u wybranych pacjentów na wczesnym etapie choroby. Należy jednak pamiętać, że sama transplantacja komórek macierzystych może wiązać się z wieloma powikłaniami. Mimo zaangażowania wielu instytucji i organizacji na całym świecie nie udało się dotychczas opracować skutecznej metody leczenia, która zapewniłaby powrót do pełni zdrowia wszystkim chorym [1]. W ostatnich latach największe nadzieje wiąże się z zastosowaniem terapii genowej. Pierwsze obiecujące wyniki zostały

opublikowane w 2009 roku, jednak sami autorzy tej nowej metody podkreślają, że: „potrzeba jeszcze dużo pracy, aby wektor terapii genowej był silniejszy, mniej skomplikowany i tańszy. To dopiero początek”.

DEFINICJA

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest uwarunkowaną recesywnie, postępującą chorobą metaboliczną, w której zaburzenie procesu peroksyosomalnej β -oksydacji powoduje akumulację w organizmie bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA, *very long chain fatty acids*) odpowiedzialnych za demielinizację istoty białej w OUN, a także niewydolność kory nadnerczy oraz gonad męskich [1, 3, 4].

ETIOPATOGENEZA ORAZ SPOSÓB DZIEDZICZENIA

Peroksyomy są to otoczone pojedynczą błoną, owalne organelle obecne w cytoplazmie wszystkich komórek eukariota. Jedną z wielu reakcji zachodzących w ich wnętrzu jest proces β -oksydacji, który jako jedyny w organizmie człowieka odpowiada za rozpad bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do kwasów tłuszczowych o krótszych łańcuchach węglowodorowych [1, 5]. Pierwszy etap β -oksydacji ma miejsce na zewnątrz peroksyosomów. Polega on na tworzeniu estrów VLCFA-CoA przy udziale ATP-zależnej acyl-CoA syntetazy zlokalizowanej w błonie

peroksysomów. Kolejne reakcje skracające łańcuchy węglowe VLCFA muszą odbywać się w macierzy organelli [1, 5, 6].

W 1993 roku Mosser i wsp. ustalili, że na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) znajduje się gen *ABCD1* [8]. Prawidłowym produktem tego genu jest białko ALDP należące do tzw. nadrodziny ABC (*ATP binding cassette*) transporterów zakotwiczonych w błonie peroksysomów [1, 3–5]. Mutacje w obrębie genu *ABCD1* warunkują powstawanie nieprawidłowej proteiny tzw. ALDR(p) [3, 5]. Zakłada się, że zmienione w ten sposób białko nie przenosi bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, a właściwie ich aktywnej pochodnej VLCFA-CoA do wnętrza peroksysomów, co blokuje kolejne etapy β -oksydacji i odpowiada za nagromadzenie tych estrów w cytoplazmie komórek [3]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że pozostałe procesy metaboliczne zachodzące w peroksysomach nie zostają upośledzone. Z tego powodu adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X klasyfikowana jest jako choroba peroksysomalna z deficytem pojedynczego enzymu [7].

Mianem bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) określamy nasycone, nierozgałęzione kwasy tłuszczowe, których łańcuchy zbudowane są z co najmniej 24 atomów węgla. W przypadku pacjentów chorych na adrenoleukodystrofię sprzężoną z chromosomem X spichrzaniu ulegają przede wszystkim kwasy heksakozanowy, czyli cerolowy (C26:0) i tetrakozanowy, czyli lignocerynowy (24:0) [1]. Tylko niewielka część VLCFA znajdujących się w organizmie człowieka pochodzi z diety. Większość powstaje w endogennej syntezie, z udziałem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (zbudowanych z 16–18 atomów węgla), katalizowanej przez tzw. elongazy znajdujące się w retikulum endoplazmatycznym komórek. U ssaków zidentyfikowano aż siedem elongaz (*ELOVL1–7; elongation of very long chain fatty acids*) wydłużających nasycone, nienasycone lub wielonienasycone długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Synteza VLCFA (C24:0, C26:0) wymaga obecności *ELOVL6*, która wydłuża C16:0, C18:0 do C20:0, C22:0 oraz *ELOVL1*, która przedłuża je odpowiednio do C24:0 i C26:0. Substratem katalizowanym przez *ELOVL1* jest również VLCFA-CoA. Wysokie stężenie VLCFA-CoA w cytoplazmie komórek u chorych na adrenoleukodystrofię przyspiesza działanie tej elongazy i powoduje dalsze wydłużanie łańcuchów węglowodorowych kwasów tłuszczowych [3, 8]. Istnieją również prace opisujące odmienne mechanizmy powodujące akumulację VLCFA. Podkreśla się w nich między innymi możliwość upośledzenia tworzenia prawidłowego estru VLCFA-CoA lub też zaburzenia oddziaływania na poziomie peroksysom-mitochondrium [1, 5, 6, 9, 10].

Podwyższone stężenie VLCFA może odgrywać decydującą rolę w patogenezie choroby. Ich największe nagromadzenie stwierdza się w istocie białej OUN, korze nadnerczy, a także gonadach męskich [3–6]. W układzie nerwowym nadmiar bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych najprawdopodobniej upośledza proces acylacji gangliozydów i fosfolipidów, wywołując reakcję immunologiczną z udziałem makrofagów oraz astrocytów.

Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i postępującej demielinizacji istoty białej mózgu oraz rzadziej obwodowego układu nerwowego [3, 5]. Udowodniono również, że kwasy tłuszczowe indukują obumieranie oligodendrocytów i astrocytów wskutek depolaryzacji mitochondriów i zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. W cytoplazmie komórek warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy powstają dwulomne, blaszkowate wtręty. Ich składnikiem jest cholesterol zestyfikowany VLCFA, który nie może być wykorzystany do syntezy hormonów steroidowych. Dodatkowo wysokie stężenie VLCFA nasila mikrolepkość błon komórkowych, utrudnia dostęp do receptorów dla ACTH, a przez to osłabia wydzielanie kortyzolu (w odpowiedzi na ACTH) [1, 3, 5]. Wysokie stężenie ACTH odpowiada za ciemne zabarwienie skóry chorych chłopców. Steroidogeneza bywa także upośledzona w gonadach męskich. Pozostałe tkanki organizmu pozostają niezmienione, a ilość oraz struktura zawartych w nich peroksysomów nie odbiega od normy. Powyższe zjawiska tłumaczą występowanie objawów neurologicznych i endokrynologicznych. U chorych z X-ALD do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 1000 różnych mutacji w genie *ABCD1*, z czego większość jest specyficzna dla danej rodziny [1].

Mutacja dziedziczona jest w sposób recesywny związany z chromosomem X, co oznacza, że choroba nie musi powtarzać się w każdym pokoleniu [3].

Częstotliwość mutacji *de novo* w genie *ABCD1* jest szacowana na około 4% [3].

Podobnie jak w innych chorobach sprzężonych z chromosomem X, często nie udaje się wykazać jednoznacznej korelacji między genotypem a fenotypem [1]. W obrębie tej samej rodziny, a nawet wśród bliźniąt jednojajowych z jednakowym typem mutacji mogą występować różne postaci choroby [1]. Problem stanowi również nieprzewidywalność przebiegu samej choroby. U członków tej samej rodziny objawy mogą pojawiać się w dowolnej kolejności oraz zmiennym nasileniu. Różnorodność fenotypowa może wynikać ze złożonej budowy molekularnej białek nadrodziny ABC transporterów, wpływu różnorodnych genów modyfikujących, czy też czynników środowiskowych [1, 3].

CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA

Częstość występowania adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X szacowana jest na około 1:16 800 żywych urodzeń (męskich i żeńskich), przez co uznawana jest za najczęstszą chorobę peroksysomalną oraz najczęstszą dziedziczną chorobę istoty białej centralnego układu nerwowego [3, 7].

PODZIAŁ I OBJAWY KLINICZNE

Uwzględniając kryterium wieku zachorowania oraz rodzaj prezentowanych objawów wyróżniono sześć podstawowych fenotypów adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X. Są to:

1. Mózgowa postać dziecięca.
2. Mózgowa postać młodzieńcza.
3. Mózgowa postać dorosłych.

4. Adrenomieloneuropatia (AMN).

- Typ *pure* – bez zmian w badaniu MRI mózgu, jedynie z cechami zaniku rdzenia piersiowego [11, 12].
- Typ *cerebral* – z ogniskami demielinizacji dróg długich lub rozległą demielinizacją istoty białej półkul mózgowych [11, 12].

5. Izolowana niedoczynność kory nadnerczy – *Addison's only*.

6. Postać asymptomatyczna.

W piśmiennictwie spotyka się również inne podziały, wyróżniające takie postacie jak:

- zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy (u młodzieży i dorosłych) [1, 4];
- degradację rdzeniowo-mózdkową [1, 13];
- hipogonadyzm izolowany;
- łagodne postacie przypominające AMN u kobiet heterozygot.

Jedną z najczęściej rozpoznawanych postaci jest mózgowia postać dziecięca. Dotyka ona chłopców między 3. a 10. rokiem życia (nigdy przed skończeniem 2,5 roku życia) i stanowi od 31% do 35% wszystkich przypadków X-ALD. Postać młodzieńcza rozpoczyna się między 10. a 21. rokiem życia i odpowiada za 6–12% przypadków. O postaci dorosłych mówimy wtedy, gdy początek zachorowania przypada po 21. roku życia. Wspólną cechą tych trzech fenotypów jest postępująca, symetryczna demielinizacja istoty białej obu półkul mózgowych z towarzyszącym okołonaczyniowym naciekiem zapalnym i uszkodzeniem bariery krew-mózg [1, 14, 15]. W związku z tym na pierwszy plan wysuwają się objawy neurologiczne. Do najważniejszych z nich zalicza się postępujące upośledzenie funkcji poznawczych, takich jak: pamięć, myślenie, orientacja przestrzenna, rozumienie mowy oraz pogorszenie charakteru pisma. Często zmienia się zachowanie. Pojawia się agresja, negatywizm, czasem wycofanie. U dzieci narastają trudności w nauce szkolnej, przez co wczesne objawy mylnie bywają przypisane ADHD [1, 3, 13]. U osób dorosłych zaburzenia w początkowej fazie mogą przypominać schizofrenię lub inne zaburzenia psychiatryczne [3, 6]. Do objawów neurologicznych należą również postępujące osłabienie słuchu, a później także wzroku (spowodowane demielinizacją całej drogi wzrokowej z zaoszczędzeniem zewnętrznej warstwy siatkówki). Dołączają się bóle głowy, tiki, zaburzenia czucia, równowagi, koordynacji ruchowej, upośledzenie chodu z objawami uszkodzenia dróg piramidowych, niedowład spastyczny kończyn dolnych, niedowład spastyczny czterokończynowy, dysfunkcja zwieraczy, dysfagia [1, 5, 6]. **Drgawki, uogólnione lub ogniskowe, występują zazwyczaj w późniejszym okresie choroby, ale niekiedy mogą być jednym z pierwszych objawów.** W postaci dziecięcej nigdy nie obserwujemy klinicznie cech neuropatii obwodowej [3, 6]. Postęp choroby jest zazwyczaj szybki. W ciągu 2–3 lat dochodzi do całkowitego ośpienia, kalectwa i śmierci chorego związanego z postępującym, rozległym uszkodzeniem układu nerwowego [2, 7]. Niekiedy objawy pojawiają się wolniej, nawet do 9 lat od początku choroby, czasem przechodzą w przewlekły stan wegetatywny [1].

Odmiernym wariantem jest adrenomieloneuropatia (AMN) rozpoznawana w 40–46% przypadków X-ALD. Dotyka ona głównie mężczyzn między 21. a 35. rokiem życia. W odróżnieniu od postaci mózgowych, zmiany demielinizacyjne przede wszystkim zajmują rdzeń kręgowy (zazwyczaj bez towarzyszących im zmian zapalnych) [1, 3, 5]. Rzadszą odmianę stanowi podtyp *cerebral*. Rozwój choroby przeważnie jest powolny, wieloletni. Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi przez tych pacjentów są: bóle i postępujące osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych, zaburzenia czucia, w tym wibracji, upośledzenie czynności zwieraczy (głównie oddawania moczu) i impotencja. Opisano również zaburzenia funkcji mózdku, paraparezę spastyczną, polineuropatię z przewagą zmian aksonalnych, a także objawy natury neuropsychologicznej i psychiatrycznej (zaburzenia emocjonalno-osobowościowe, pamięci), ostatecznie prowadzące do otępienia [3, 6]. W około 50% AMN po latach powolnego postępu choroby może dojść do gwałtownego nasilenia objawów neurologicznych jak w odmianach mózgowych.

Mimo iż choroba, z powodu sposobu dziedziczenia, powinna dotyczyć jedynie mężczyzn, w piśmiennictwie spotkane są opisy kobiet z dolegliwościami przypominającymi łagodną lub umiarkowaną postać AMN lub rzadziej inne postacie X-ALD [1, 6]. Zakłada się, że u od 20% do 50% nosicielek będących heterozygotami pod względem zmutowanego genu, najczęściej w czwartej dekadzie życia, pojawiają się postępujące niedowłady kończyn dolnych, bóle kończyn dolnych, zaburzenia zwieraczy, ataksja czuciowa, skąpe owłosienie głowy. Około 2% z nich ma objawy mózgowie, a tylko u 1% dołącza się niewydolność kory nadnerczy [3]. U około 20% stwierdza się niewielkie zmiany w badaniu MRI OUN [13].

Mało charakterystyczne i powoli narastające objawy kliniczne oraz nierzadko źle zinterpretowany wynik badania rezonansu magnetycznego sprawiają, że u części chorych mężczyzn z AMN, a także u pacjentek heterozygot pod względem zmutowanego genu mylnie ustalane jest rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Odmianą sytuację mamy w przypadku postaci bezobjawowej, zazwyczaj rozpoznawanej u członków rodziny chorego. Osoby te posiadają mutację w genie *ABCD1* oraz mają podwyższony poziom VLCFA w osoczu, natomiast nie demonstrują odchyień pod względem neurologicznym, neuropsychologicznym i endokrynologicznym, chociaż mogą mieć już dyskretne zmiany w badaniu MRI. Wieloletnie obserwacje udowodniły, że prawie wszyscy bezobjawowi chłopcy i mężczyźni mają zwiększone ryzyko rozwoju postaci mózgowych lub AMN oraz niewydolności kory nadnerczy, a bezobjawowe kobiety są głównie narażone na AMN [13]. Wszystkim powyższym postaciom choroby z czasem zaczynają towarzyszyć objawy pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy. Zaburzenia endokrynologiczne występują u około 90% chorych z rozwiniętymi objawami neurologicznymi, ale niejednokrotnie mogą je również wyprzedzać [1]. W związku z tym należy pamiętać o tzw. izolowanej postaci niedoczynności kory nadnerczy (*Addison's only*), spotykanej u około 10–20% chorych z X-ALD, a także niewzględnionej w podstawowej klasyfikacji, sporadycznie

rozpoznawanego u mężczyzn izolowanego hipogonadyzmu [1, 13]. Pacjenci z niedoczynnością kory nadnerczy często zgłaszają nadmierne zmęczenie, osłabienie, bóle brzucha, obserwowana jest hipotonia, nawracające wymioty, wzmożone zapotrzebowanie na sól, ubytek masy ciała. Pojawia się hiperpigmentacja skóry, początkowo dyskretna, widoczna na twarzy, dłoniach, stopach, w okolicach fałdów skórnych i narządów płciowych, a następnie uogólniona, przypominająca opaleniznę słoneczną utrzymującą się przez cały rok. Jeśli niewydolność nadnerczy nie jest w porę rozpoznana, pod wpływem zakażeń, urazów, wysiłku fizycznego oraz niektórych leków mogą wystąpić groźne dla życia przełomy korowo-nadnerczowe manifestujące się wymiotami, spadkami ciśnienia tętniczego, tachykardią, tachypnoe, a w badaniach laboratoryjnych hiponatremią i hiperkaliemią [1]. U większości dorosłych pacjentów upośledzenie steroidogenezy w obrębie gonad męskich objawia się pierwotnym hipogonadyzmem. Chorzy skarżą się na impotencję, ginekomastię, zmiany owłosienia. Włosy na głowie stają się przerzedzone i delikatne. Czasem obserwuje się zaburzenia zstępowania jader lub zmniejszenie ich objętości. Wymienione dolegliwości nie zawsze są jednoznaczne z bezpłodnością. W niektórych późno rozwijających się przypadkach posiadanie potomstwa jest możliwe [1, 13]. Wieloletnia obserwacja pacjentów z izolowaną postacią niedoczynności kory nadnerczy oraz postacią asymptomatyczną udowodniła, że u większości z nich rozwija się z czasem pełnoobjawowy zespół, zwykle o charakterze AMN [1, 13]. Ustalenie prawidłowego rozpoznania jest zazwyczaj trudniejsze u kobiet niż u mężczyzn z objawami AMN, ponieważ choroba ma o wiele łagodniejszy przebieg.

DIAGNOSTYKA

W ustaleniu prawidłowego rozpoznania pomagają:

1. Dokładnie zebrany wywiad rodzinny – obciążony w około 95% przypadków. Należy założyć, że objawy występującej od pokoleń w danej rodzinie mogą być błędnie przypisywane innym jednostkom chorobowym.
2. Oznaczenie poziomu VLCFA w surowicy. Pierwsze badanie w przypadku podejrzenia X-ALD. Zwykle oznacza się poziom kwasu heksakozanowego (C26:0) oraz stosunek kwasu heksakozanowego (C26:0) do kwasu dokozanowego (C22:0), czyli behenowego – (C26:0/C22:0). Bada się również proporcję między kwasem tetrakozanowym (C24:0) a dokozanowym (C22:0) – (C24:0/C22:0).

Nasilenie objawów choroby nie koreluje z wartościami stężenia VLCFA w organizmie [1, 16]. Badanie to pozwala na rozpoznanie choroby oraz zidentyfikowanie w 85% przypadków kobiet – nosicielek będących heterozygotami pod względem zmutowanego genu. Wyniki fałszywie ujemne spotyka się u około 15% heterozygot lub w przypadku spożywania dużej ilości oleju rzepakowego albo oleju z nasion gorczyicy bogatych w kwas erukowy. Wyniki fałszywie dodatnie mogą wystąpić w przypadku hemolizy w pobranej próbce krwi czy w trakcie stosowania diety ketogennej. Stężenie VLCFA może być podwyższone również w innych chorobach peroksyosomalnych [3].

3. Oznaczanie poziomu VLCFA w hodowlach fibroblastów skóry i krwinkach czerwonych. Metoda ta nie jest wykonywana rutynowo w diagnostyce X-ALD. U osób stosujących dietę ketogenną wykrywa się podwyższone stężenie długołańcuchowy kwasów tłuszczowych w osoczu, ale ich poziom w hodowlach fibroblastów skóry pozostaje prawidłowy [1, 9].
4. Badania molekularne – analiza mutacji w genie *ABCD1*. Znalazły zastosowanie przy określaniu nosicielstwa u kobiet z prawidłowym poziomem VLCFA w surowicy krwi (około 15%) [1]. Aktualnie badania te powinny być wykonywane jako badania z wyboru u wszystkich kobiet w rodzinie chorego chłopca w celu wykrycia heterozygot pod względem zmutowanego genu i udzielenia odpowiedniej porady genetycznej [1, 10].
5. Badania prenatalne. Polegają na oznaczeniu poziomu VLCFA lub analizie DNA w hodowlach komórek pobranych w trakcie biopsji kosmówki (9.–11. tydzień ciąży) lub z płynu owodniowego (15.–17. tydzień ciąży). W tym przypadku badanie molekularne, o ile wcześniej u chorych członków rodziny ustalono rodzaj mutacji, jest metodą pewniejszą, ponieważ przy oznaczaniu stężenia VLCFA zdarzają się wyniki fałszywie negatywne [1].
6. Skrining noworodkowy. Badanie oparte na pomiarze C26:0 lizofosfatydylocholiny (26:0-lizo-PC) w suchej kropli krwi [3].
7. Badanie MRI mózgowia. W 90% przypadków uwidacznia ono symetryczny proces demielinizacyjny (niszczenie prawidłowo wytworzonej mieliny), obejmujący płaty potyliczne i częściowo ciemieniowe wraz z płatem ciała modzelowatego. Wraz z postępem choroby zmiany szerzą się powoli w kierunku czołowym. W pozostałych 10% przypadków demielinizacja rozpoczyna się w płatach czołowych, obejmując dziób i kolano ciała modzelowatego, a następnie przechodzi dalej ku tyłowi. W obrazach T2-zależnych wyróżnia się dwie strefy: tylną, hiperintensywną, odpowiadającą zakończonej demielinizacji i przednią, o niższej intensywności z aktywną demielinizacją bez cech zapalenia. Po dożylnym podaniu gadolinu między nimi zaznacza się strefa trzecia, odpowiadająca aktywnemu zapaleniu [14, 15]. Zmiany MRI zazwyczaj wyprzedzają objawy kliniczne [9]. Czasem stwierdza się je również u kobiet nosicielek [14]. U części pacjentów z AMN wykrywane są subtelne nieprawidłowości w mózgu, takie jak umiarkowane wzrosty intensywności sygnału dróg piramidowych w pniu mózgu, moście i torebce wewnętrznej w sekwencji FLAIR, T2, nie są one klasyfikowane jako objawy mózgowie X-ALD. W 50% przypadków AMN badanie rezonansu nie wykazuje zmian w obrębie mózgowia, częściej natomiast stwierdza się niespecyficzne zaniki w rdzeniu kręgowym [1, 3, 13]. Możliwa jest także

taka sytuacja, kiedy kliniczne objawy uszkodzenia mózgu oraz mózdzku u chorych na X-ALD nie zostają potwierdzone w obrazach MRI [14]. Niektórzy badacze nie wykluczają rozpoznania dziecięcej postaci X-ALD, jeśli zmiany w badaniu MRI mają charakter atypowy, np. jednostronny, asymetryczny [3, 6].

8. Testy endokrynologiczne. U pacjentów z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy wykrywa się podwyższone stężenia ACTH w osoczu oraz obniżone wartości kortyzolu w surowicy. Należy jednak pamiętać, że z wyjątkiem przełomu nadnerczowego u chorych z X-ALD wartości stężenia kortyzolu w osoczu często pozostają w normie, dlatego wskazane jest przeprowadzenie testów z ACTH. Nie stwierdza się odpowiedzi kory nadnerczy na stymulację Synacthenem [1, 6]. Inne badania endokrynologiczne osocza mogą wykazywać: niski podstawowy poziom testosteronu i DHEA-S, podwyższone stężenia LH i FSH oraz nieprawidłowe wyniki w testach stymulacyjnych z hCG i GnRH [1].

Ponadto w badaniach dodatkowych z odchyień od normy stwierdza się:

9. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego podwyższony poziom białka, z lokalną produkcją IgG, niekiedy z pleocytozą [6].
10. Wydłużone wzrokowe potencjały wywołane (VEP), somatosensoryczne potencjały wywołane (SEP) i potencjały słuchowe z pnia mózgu (BAEP) [2].

RÓŻNICOWANIE

W diagnostyce różnicowej X-ALD należy uwzględnić rzadsze choroby peroksysomalne, takie jak np. zespół Zellwegera, noworodkową adrenoleukodystrofię, deficyt oksydazy acylo-CoA (ACOX1), deficyt białka dwufunkcyjnego (DBP). Adrenoleukodystrofię noworodków, do niedawna uznawano za jeden z fenotypów X-ALD. Aktualnie ustalono, że zaburzenie to związane jest z mutacją genów należących do grupy PEX kodujących białka peroksysomalne wchodzące w skład macierzy i odpowiadające za import białek błonowych [7]. W wyniku mutacji upośledzona zostaje biogeneza całych peroksysomów, a przez to wszystkie zachodzące w nich procesy metaboliczne (nie tylko proces β -oksydacji) [7, 10].

U osób dorosłych z AMN w diagnostyce różnicowej pod uwagę bierze się między innymi przewlekłe, postępujące mielopatie, np. stwardnienie rozsiane, niedobór witaminy B₁₂, kwasu foliowego, miedzi, dziedziczną paraplegię spastyczną, przyczyny infekcyjne, np. HTLV-1, HIV, stwardnienie zanikowe boczne, leukodystrofię metachromatyczną, chorobę Krabbe'go. Pacjentów z występującą rodzinnie, pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy, nieposiadających autoprzeciwciał skierowanych przeciwko enzymom steroidogenezy nadnerczowej (21-hydroksylazie steroidowej), a jednocześnie z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób neurologicznych, należy obserwować w kierunku postaci *Addison's only* i oznaczyć stężenie VLCFA [1, 3].

LECZENIE

Do dziś nie udało się opracować w pełni skutecznej metody leczenia przyczynowego adrenoleukodystrofii. Pierwsze próby terapii oparto na diecie eliminacyjnej z ograniczeniem produktów bogatych w kwasy tłuszczowe, głównie kwas heksakozanowy. Pozytywny efekt takiego postępowania był krótkotrwały. Ze względu na endogenną syntezę kwasów tłuszczowych, po początkowym spadku stężenie VLCFA powracało do pierwotnie wysokich wartości [1, 5]. W latach 80. XX wieku udowodniono, że za wydłużanie nasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak kwas behenowy (C22:0) oraz ich jednonienasyconych odpowiedników, np. kwas erukowy (C22:1), odpowiedzialne są te same enzymy. Powstał pomysł, aby dietę eliminacyjną połączyć z podawaniem odpowiedniej mieszanki jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i w ten sposób zablokować dostęp do układu elongacyjnego kwasom nasyconym [1]. Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń zdecydowano, aby zastosować mieszaninę trójoleinianu glicerolu (kwasu olejowego C18:1;9) i trójjerukanu glicerolu (kwas erukowy C 22:1;13) w stosunku 4:1. Substancją będącą efektem tego połączenia w 1984 roku określono mianem oleju Lorenza, ponieważ do jej powstania przyczynili się państwo Michaela i Augusto Odone z Fairfax w Wirginii, kiedy ich 6-letni wówczas syn Lorenzo zachorował na adrenoleukodystrofię.

Wieloletnia obserwacja pacjentów potwierdziła, że po 4-tygodniowej kuracji olejem Lorenza uzyskiwano normalizację stężenia kwasu heksakozanowego w osoczu, natomiast nie towarzyszyło temu zahamowanie postępu choroby czy wycofanie się objawów neurologicznych. Fakt ten tłumaczono brakiem możliwości przenikania kwasu erukowego (C22:1) przez barierę krew-mózg i obniżenia poziomu VLCFE w tkance mózgowej [1, 5]. Obecnie metoda leczenia oparta na diecie eliminacyjnej oraz przyjmowaniu oleju Lorenza w dawce pokrywającej 20% dziennego zapotrzebowania kalorycznego zalecana jest najczęściej u chłopców między 3. a 6. rokiem życia, u których nie stwierdza się jeszcze objawów neurologicznych ani odchyień w badaniu MRI lub gdy zmiany te są minimalne [3, 5]. Jej zadaniem polega na zmniejszeniu ryzyka lub opóźnieniu rozwoju objawów neurologicznych w kolejnych latach życia. Najczęstszym działaniem niepożądanym takiej kuracji jest umiarkowana trombocytopenia oraz opisywana zwiększona skłonność do krwawień. Długoletnia obiektywna ocena wyników takiego leczenia wydaje się raczej niepomyślna. Aktualnie powszechnie akceptowaną metodą terapii jest allogeniczna transplantacja komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) wykonywana również w naszym kraju. Celem transplantacji jest dostarczanie choremu komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej dawcy, zgodnego w HLA (spokrewnionego lub niespokrewnionego), które najprawdopodobniej zasiedlają OUN jako mikroglej wykazujący zdolność produkcji prawidłowego białka ALDp oraz metabolizowania VLCFA w OUN [1, 3, 16]. Procedury te mają zastosowanie w przypadku pacjentów z rozpoczynającymi się dopiero objawami neurologicznymi i minimalnymi zmianami w obrazach rezonansu magnetycznego głowy, sugerującymi dziecięcą

postać mózgową X-ALD [3, 16]. Przy kwalifikacji do HSCT, oprócz badania neurologicznego i testów neuropsychologicznych, należy posługiwać się skalą opracowaną przez Daniela J. Loesa z Uniwersytetu w Minnesocie. W tej 34-punktowej skali każdy region mózgu widoczny w obrazach rezonansu magnetycznego podlega ocenie pod względem zaawansowania zmian demielinizacyjnych. Niezmienione części mózgowia otrzymują 0 pkt. Jeśli zmiany są wątpliwe lub jednostronne bez innych odchyień neurologicznych, przyznaje się po 0,5 pkt, a gdy zmiany widoczne są obustronnie, to oznacza 1 pkt. Pacjenci z punktacją w przedziale od 0 do 8 lub 9 pkt, a według niektórych autorów jedynie 0–4 pkt, mają największe szanse na poprawę stanu ogólnego po przeszczepieniu komórek macierzystych. Wyniki skali dobrze korelują z objawami neurologicznymi wtedy, gdy zaburzenia demielinizacyjne obejmują istotę białą w okolicy ciemieniowo-potylicznej. Zmiany w istocie białej okolicy czołowej mogą powodować poważne objawy kliniczne (zwłaszcza behawioralne), przy niskiej punktacji skali Loesa [3]. Transplantację komórek macierzystych wykonuje się wówczas, gdy w kontrolnych badaniach MRI (powtarzanych co 3 miesiące) następuje progresja zmian o więcej niż jeden punkt w skali Loesa [3]. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji stwierdzono, że u chłopców z dziecięcą postacią mózgową X-ALD przez pierwsze pół roku od transplantacji choroba wydawała się postępować szybciej, co oznacza, że klinicznie dzieci traciły kilka dodatkowych funkcji, nawet jeśli przeszczep się przyjął. Dopiero po tym czasie stan pacjentów zaczynał się stabilizować. Niestety, istniejące już zaburzenia neurologiczne, a także odchylenia w badaniach obrazowych, zazwyczaj nie wycofywały się. HSCT nie wykonuje się u chorych z zaawansowanymi lub szybko postępującymi objawami neurologicznymi oraz rozległą demielinizacją w OUN, ponieważ nie gwarantuje to wyzdrowienia, a stan pacjentów często ulega pogorszeniu, mimo obniżenia poziomu VLCFA w osoczu [2, 5]. Transplantacji komórek macierzystych nie przeprowadza się również rutynowo u pacjentów bezobjawowych z prawidłowym obrazem MRI mózgowia, ponieważ nie ma pewności, u którego z nich dojdzie do rozwoju ciężkiej mózgowej postaci X-ALD, a sama procedura w dalszym ciągu wiąże się z dużym ryzykiem powikłań. Zazwyczaj w takich przypadkach zalecana jest systematyczna kontrola neurologiczna oraz powtarzanie badania MRI głowy. W przypadku chłopców w wieku 3–12 lat rezonans magnetyczny wykonuje się co 6 miesięcy, a po ukończeniu 12. roku życia co 12 miesięcy lub wcześniej, jeśli występują nowe objawy [1, 3]. Z tego samego powodu zabiegów nie wykonuje się również w czystych, powoli postępujących postaciach AMN i u kobiet nosicielek [7]. U pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy należy zastosować substytucję hormonalną zazwyczaj w postaci odpowiednich dawek hydrokortyzonu, a niekiedy również mineralokortykoidów. Leczenie hormonalne nie poprawia stanu neurologicznego, lecz zaniechanie odpowiedniej terapii może stać się przyczyną nagłego zgonu chorego z powodu przełomu nadnerczowego. Wobec braku skutecznego leczenia przyczynowego w większości przypadków opieka nad chorymi ogranicza się do postępowania objawowego i podtrzymującego. Stosowane są pre-

paraty: przeciwdrgawkowe, obniżające napięcie mięśniowe, rehabilitacja. Zaleca się poradnictwo genetyczne w celu wyjaśnienia sposobu dziedziczenia oraz określenia możliwości badań prenatalnych, a także opiekę psychologiczną dla pacjenta i członków rodziny. Próby leczenia X-ALD przy użyciu plazmaferezy, interferonu β , cyklofosfamidu, prednizonu, klofibratu, L-karnityny, immunoglobulin, okazały się nieskuteczne. Również zastosowanie w ostatnich latach lowastatyny czy metabolitów testosteronu nie przyniosło oczekiwanych korzyści. Aktualnie duże nadzieje wiąże się z transplantacjami autologicznymi (auto-HSCT) z wykorzystaniem terapii genowej. Metoda ta polega na pobraniu komórek macierzystych z krwi pacjenta, a następnie wprowadzeniu za pomocą wektora lentiwirusowego, będącego pochodną HIV, do ich genomu czynnej kopii genu produkującej prawidłowe białko ALDp. Jedną z cech wektorów lentiwirusowych jest zdolność zakażenia zarówno dzielących się, jak i niedzielących się komórek. Połączenie dostarczonego w ten sposób materiału genetycznego z DNA gospodarza zapewnia długoterminową ekspresję genu. Kolejny etap wiąże się ze zniszczeniem szpiku kostnego pacjenta i wprowadzenie na to miejsce własnych, ale odpowiednio zmienionych komórek macierzystych. Pierwsze zabiegi przeprowadzono we Francji u 2 chłopców, dla których nie udało się dobrać odpowiedniego dawcy do transplantacji allogenicznej. Rezultaty tych działań zostały opublikowane we wrześniu 2009 roku w czasopiśmie „Science”. Po 2-letniej obserwacji naukowcy wykryli białka ALDp w komórkach krwi pacjentów. Po 14–16 miesiącach odnotowano zatrzymanie demielinizacji, a postęp choroby był porównywalny z tym, jaki stwierdza się u pacjentów po allo-HSCT. Szacuje się, że ekspresja prawidłowych białek ALDp wystąpiła w około 15% komórek krwi, jednak według samych autorów taki procent korekty nie wystarczy w przypadku wszystkich chorych [17, 18]. W 2012 roku pojawiły się pierwsze doniesienia na temat eksperymentalnego hamowania aktywności enzymów odpowiedzialnych za syntezę bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Po zastosowaniu bezafibratu, substancji hamującej aktywność ELOVL1 w komórkach pochodzących od pacjentów z X-ALD, uzyskano obniżenie stężenia C26:0. Bezafibrat wydaje się związkiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Aktualnie trwają badania oceniające jego skuteczność *in vivo* [3, 19].

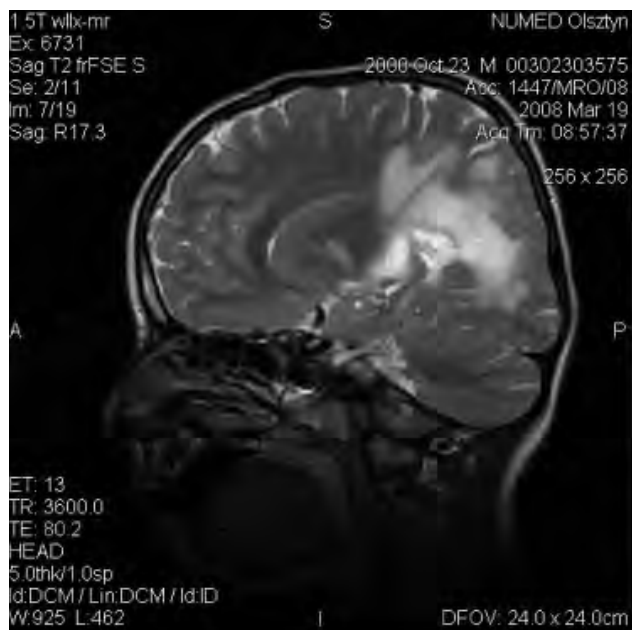
OPIS PRZYPADKU

Chłopiec w wieku 7,5 roku z ciąży III, porodu III rozwiązanej o czasie cięciem cesarskim z powodu zanikającego tętna płodu w badaniu KTG, masą urodzeniową 4600 g, Ap – 10 pkt został skierowany do szpitala z Poradni Neurologicznej z powodu „narastających od paru miesięcy zaburzeń otępiennych”. W wywiadzie: rozwój psychomotoryczny chłopca do 6. roku życia pozostawał prawidłowy. W 4. miesiącu życia przekręcał się na boki, samodzielnie siadał w wieku 7 miesięcy, stawał od 9. miesiąca życia, chodził od 10. miesiąca. Pod koniec 1. roku życia wypowiedział pierwsze słowa, a po 2. roku życia budował proste zdania. W 4. roku życia chłopiec znał alfabet, potrafił napisać słowa takie jak: mama, tata, pies, kot. Czytał, głoskując lub sylabizując

wyrazy. W 6. roku życia liczył pieniądze. Według rodziców uwielbiał grać w piłkę i jeździć na rowerze. Do momentu hospitalizacji poważnie nie chorował (w 6. tygodniu życia przeszedł zapalenie ucha środkowego, a w 6. miesiącu ospę wietrzną). Szczepienia realizowano według aktualnego kalendarza szczepień. Dwa tygodnie wcześniej doznał urazu głowy bez utraty przytomności. Od około roku rodzice obserwowali powoli postępujące zmiany w zachowaniu syna. Chłopiec stawał się coraz bardziej apatyczny. Stracił zainteresowanie zabawkami – nie bawił się klockami, przestał układać puzzle, nie oglądał bajek w telewizji, co wcześniej sprawiało mu dużo przyjemności. Pojawiły się problemy z pamięcią. Zapominał nazwy przedmiotów lub pojęcia, które wcześniej znał doskonale. Po 2-tygodniowej nieobecności w domu nie pamiętał, że ma psa. Narastały problemy w nauce szkolnej. Chłopiec miał trudności w poznawaniu i przyswajaniu nowych wiadomości, nie wykazywał aktywnego zainteresowania w czasie zajęć szkolnych, nie odrabiał zadań domowych, lubił jedynie liczyć. Według matki zaczął sprawiać wrażenie osoby niedosłyszącej. Przeprowadzone 2 miesiące przed przyjęciem do szpitala badania słuchu – audiometria tonalna i impedancyjna – dały wyniki niepewne ze względu na utrudnioną współpracę z chłopcem. Potencjałów słuchowych z pnia mózgu nie udało się wykonać, ponieważ pacjent nie zasnął w trakcie badania. Wywiad rodzinny w kierunku chorób neurologicznych nie był obciążony. Rodzeństwo: dwaj bracia – w wieku 16 lat oraz 2 miesiące, a także 9-letnia siostra pozostawali zdrowi. Przy przyjęciu do szpitala stan ogólny chłopca oceniono jako dobry. W czasie badania przedmiotowego sprawiał wrażenie osoby nieśmiałej, zagubionej. Większość poleceń spełniał po krótkotrwałym zastanowieniu się lub prosił matkę, aby wytłumaczyła mu, co ma zrobić. Mówił cicho, okresowo niewyraźnie. Badanie słuchu szeptem wypadło prawidłowo. Na skórze brzucha widoczna była pojedyncza rozległa plama barwy kawy z mlekiem. W badaniu neurologicznym z odchył stwierdzano: cechy zespołu piramidowego pod postacią bardzo żywych, symetrycznych odruchów z koń-

czyn górnych i dolnych, obustronnego stopotrząsu. Wykonane podstawowe badania laboratoryjne krwi mieściły się w granicach normy dla wieku. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono: podwyższone wartości białka (107 mg/dl) przy prawidłowej cytozie oraz nieprawidłowy wskaźnik Linka-Tiblinga – wykryto obecność białek pochodzących z krwiobiegu. Białka oligoklonalne – ujemne. W zapisie EEG stwierdzono czynność podstawową 3–5 c/s. o ampl. do 150 uV. FS bez wpływu na zapis. Rz brak. Hv nie wykonał. Wniosek: zapis EEG nieprawidłowy. Zbyt wolna dla wieku niereaktywna czynność bioelektryczna mózgu.

Wzrokowe potencjały wywołane wykazywały wydłużenie latencji P100 rejestrowanej z kory potylicznej. Potencjałów słuchowych z pnia mózgu (BAEP) nie udało się wykonać, ponieważ chłopiec nie zasnął w trakcie badania. Zapis EMG bez cech polineuropatii. Dno oczu i przedni odcinek nie wykazywały zmian patologicznych. W czasie obserwacji na oddziale kontakt słowny z chłopcem pozostawał utrudniony. Pacjent reagował na głośną mowę, ale sam praktycznie się nie odzywał. Czasami sprawiał wrażenie jakby nie rozumiał poleceń. Często powtarzał „nic nie słyszę, nic nie widzę”. Lubiał przebywać z dziećmi w pokoju zabaw. Okresowo wymagał pomocy w trakcie jedzenia. Miał problemy z orientacją przestrzenną: w 15. dobie pobytu na oddziale nie pamiętał, gdzie znajduje się łazienka, nie umiał samodzielnie wrócić do swojego łóżka. Badanie MRI głowy wykonane w znieczuleniu ogólnym wykazało nieprawidłowy obszar, hiperintensywny w czasach T2-zależnych obejmujący płat ciała modzelowatego, sklepienie oraz istotę białą okolicy ciemieniowo-potylicznej. Ponadto opisano obustronne zmiany w odnogach tylnych torebek wewnętrznych, w bocznych częściach mostu i konarach mózgu. W obrazach T1-zależnych wymienione powyżej struktury miały obniżenie wartości sygnału. Na obrzeżach istoty białej objętych chorobą występowało wzmocnienie kontrastowe. Obraz odpowiadał zmianom typowym dla adrenoleukodystrofii (ryc. 1, 2).



Ryc. 1



Ryc. 2

Ostatecznie oznaczono poziom VLCFA w surowicy krwi. Badanie wykonano w Pracowni Zaburzeń Metabolizmu Zakładu Biochemii i Medycyny Doświadczalnej IP CZD w Warszawie. Otrzymany wynik potwierdził rozpoznanie X-ALD. Badania endokrynologiczne nie wskazywały na niedoczynność kory nadnerczy. Rodzinie zaproponowano poradnictwo genetyczne. Chłopca na prośbę rodziców skierowano do Poradni Chorób Metabolicznych IP CZD w Warszawie celem dalszego leczenia. Aktualnie, 4 lata od ustalenia rozpoznania, pacjent jest w stanie wegetatywnym. W leczeniu otrzymuje olej Lorenza, Hydrokortyzon, leki obniżające napięcie mięśniowe, stosowane są zabiegi rehabilitacyjne.

WNIOSKI

1. Postępujące zaburzenia funkcji poznawczych u chłopców często bagatelizowane lub mylnie przypisywane innym chorobom – takim jak np. ADHD – mogą być wczesnym objawem adrenoleukodystrofii związanej z chromosomem X. Lekarze takich specjalności jak pediatria, neurologia, psychiatria i endokrynologia powinni pamiętać o zmiennym obrazie klinicznym w tej jednostce chorobowej.
2. U pacjentów z rodzinie występującą niedoczynnością kory nadnerczy oraz zaburzeniami neurologicznymi należy poszerzyć diagnostykę o ocenę stężenia VLCFA w osoczu. Nawet do 30% chłopców z chorobą Addisona może w przyszłości rozwinąć pełny obraz X-ALD.
3. U chłopców ze zdiagnozowaną na wczesnym etapie mózgową postacią X-ALD istnieje możliwość wykonania allotransplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego zapobiegającemu dalszemu postępowi choroby.
4. Zaangażowanie wielu instytucji na całym świecie oraz rozwój nauki wyznaczający nowe kierunki dają szansę na opracowanie sposobu leczenia właściwego dla wszystkich chorych z mutacją w genie *ABCD1*.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Fichna M., Fichna P., Korman E., et al.: Adrenoleukodystrofia – patogeneza, diagnostyka i leczenie. *Endokrynol Pediatr* 2004; 3: 57–67.
- [2] Zgorzalewicz M., Suda1 P., Toczko A., et al.: Adrenoleukodystrofia u 13-letniego chłopca. *Przegl Pediatr* 2003; 33: 317–320.
- [3] Engelen M., Kemp S., de Visser M., et al.: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2012, 7: 51, Address: <http://www.ijrd.com/content/7/1/51>.
- [4] Zgorzalewicz-Stachowiak M., Stradomska T., Bartkowiak Z., et al.: Cerebral childhood and adolescent X-linked adrenoleukodystrophy. Clinical presentation neurophysiological, neuroimaging and biochemical investigations. *Folia Neuropathol* 2006; 44: 319–326.
- [5] Kleczkowska P., Kwiatkowska-Patzer B., Lipkowski A.W., et al.: Olej Lorenza w adrenoleukodystrofii (X-ALD) – sukces czy porażka? *Klin Pediatr* 2006; 14: 42–46.
- [6] Ronald B.D., Bodensteiner J.B., Mandelbaum D.E.: *Clinical Pediatric Neurology*. Demos Medical Publishing, LLC, New York 2009.
- [7] Stradomska T.: Choroby peroksysomalne. *Pediatr Polska* 2010; 85: 148–155.
- [8] Ofman R., Dijkstra I., van Roermund C.W., et al.: The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. *EMBO Mol Med* 2010; 2: 90–7.
- [9] Rowland L.P.: *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2004.
- [10] Kmiec T.: Postępy w diagnostyce chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego uwarunkowanych genetycznie u dzieci. [w:] Józwiak S. [red.]: *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*. BiFolium, Lublin 2012.
- [11] Borowik H., Pogorzelski R., Drozdowski W., et al.: Adrenomieloneuropatia – późna postać adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X. *Neurol Neurochir Polska* 2004; 38: 143–146.
- [12] Bednarek-Tupikowska G., Budrewicz S., Kowalczyk E., et al.: Adrenomieloneuropatia – rzadkie schorzenie peroksysomalne – opis przypadku. *Ad Clin Exp Med* 2005; 14: 1335–1339.
- [13] van Geel B.M., Assies J., Wanders R.J., et al.: X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 4–14.
- [14] Bekesińska-Figatowska M., Walecki J., Wagiel K., et al.: Wartość rezonansu magnetycznego w diagnostyce wrodzonych chorób istoty białej i innych zwyrodnieniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego. *Neurol Neurochir Polska* 2001; 35: 605–619.
- [15] Bekesińska-Figatowska M., Jurkiewicz E., Wagiel K., et al.: Miejsce rezonansu magnetycznego w łańcuchu diagnostycznym wrodzonych chorób istoty białej i innych zwyrodnieniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. *Neurol Dziec* 2005; 14: 37–45.
- [16] Shapiro E., Krivit W., Lockman L., et al.: Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000; 356: 713–718.
- [17] Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C.C., et al.: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009; 326: 818–823.
- [18] Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C.C., et al.: Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Methods Enzymol* 2012; 507: 187–198.
- [19] Engelen M., Schackmann M.J., Ofman R., et al.: Bezafibrate lowers very long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts by inhibiting fatty acid elongation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 1137–1145.

Adres do korespondencji:

Jacek Morski, Oddział Neurologii Dziecięcej WSSDz w Olszynie, ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn, tel.: 089 5393361, e-mail: morscy@op.pl