

Prikaz bolesnika s brzoprogresivnom cerebralnom X-vezanom adrenoleukodistrofijom

Ana Boban Raguž¹, Ivana Đaković², Vlatka Mejaški Bošnjak²

Dječja cerebralna X-vezana adrenoleukodistrofija brzoprogresivna je bolest, uzrokovana ekstenzivnom upalnom demijelinizacijom središnjeg živčanog sustava. U radu je prikazan sedmogodišnji dječak s brzoprogresivnim cerebralnim oblikom X-vezane adrenoleukodistrofije, koju karakterizira demijelinizacija mozga, adrenalna insuficijencija, epilepsija, kognitivni i psihički poremećaji te sljepoća. Bolesnikov ujak boluje od adrenomijelodistrofije, a majka i više ženskih članica njene obitelji su nositeljice gena za X-vezanu adrenoleukodistrofiju. Dječak je rođen iz treće uredne trudnoće i porođaja, a rani psihomotorni razvoj je protekao uredno. U dobi od 6,5 godina, nakon vodenih kozica s težim kliničkim tijekom, zamijećena su psihomotorna odstupanja: slabija koncentracija, usporenost i poremećaj fine motorike. Sa svakim sljedećim febrilnim stanjem dolazilo je do progresije neuroloških poremećaja. Magnetska rezonanca mozga s kontrastom pokazala je promjene bijele tvari okcipitalno s karakterističnom rubnom imbibicijom. Analizom dugolančanih masnih kiselina potvrđeno je pojačano nakupljanje heksakosanoične (C26) i tetrakosanoične (C24) kiselina, kao i povećani omjeri C24/C22 i C26/C22. Genska analiza je potvrdila da je bolesnik hemizigotni nositelj poznate mutacije p.Gly512Ser u egzonu 6, gena ABCD1. U članku je naveden primjer bolesti gdje je klinička manifestacija inducirana vodenim kozicama težeg kliničkog tijeka, a sa svakim sljedećim febrilnim stanjem dolazilo je do progresije neuroloških poremećaja. Kod dječaka je bolest iznenađujuće brzo progredirala uz smrtni ishod 10 mjeseci nakon prvih simptoma.

Ključne riječi: adrenoleukodistrofija; leukodistrofija, metakromatska; dijete

UVOD

X-vezana adrenoleukodistrofija (X-ALD) najčešća je peroksisomska bolest karakterizirana pojačanim nakupljanjem dugolančanih masnih kiselina (C22:0, C24:0, C26:0), koje dovode do upalne demijelinizacije središnjeg živčanog sustava i adrenalne insuficijencije.

Siemerling i Creutzfeldt 1923. su opisali cerebralnu adrenoleukodistrofiju u sedmogodišnjeg dječaka (1).

Prije mogućnosti biokemijske dijagnostike to je bio jedini oblik bolesti pod nazivom adrenoleukodistrofije.

Kroz povijest je ključno bilo otkriće masnih inkluzija u adrenalnim stanicama koje su Powersa i Schaumburga zajedno sa suradnicima dovele do dugolančanih masnih kiselina. Incidencija X-ALD-a je oko 1/20 000, uključujući hemizigote i heterozigote (2).

Danas je poznato da se bolest javlja u širokom kliničkom spektru: dječji cerebralni ALD (31-35%), adrenomijeloneuropatija (48%), Addisonova bolest bez neuroloških simptoma (11%), adolescentna cerebralna leukodistrofija (4-7%) i adultni cerebralni oblik (2-5%).

S obzirom na vrijeme javljanja razlikuju se tri oblika cerebralne adrenoleukodistrofije: dječja cerebralna adrenoleukodistrofija koja se javlja do 11. godine života, adolescentna od

¹ Klinika za dječje bolesti Mostar, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Medicinski fakultet, Sveučilište u Mostaru

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Ana Boban Raguž, dr. med., Klinika za dječje bolesti Mostar, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Kralja Tvrtka bb, 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina, e-mail: anabobanraguz@gmail.com

Primljeno/Received: 11. 3. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 3. 4. 2013.

11.-21. godine i adultni oblik poslije 21. godine života. Najbržu progresiju bolesti ima dječja cerebralna adrenoleukodistrofija i u pravilu se ne javlja prije 2,5 godine života (3, 4).

Gen za adrenoleukodistrofiju (*ABCD1*) smješten je na dugom kraku kromosoma X (Xq28) i kodira sintezu transmembranskog transportnog proteina ALDP, koji se aktivira s ATP-om i pripada polovičnim ABC transporterima. Kako bi upotpunio svoju funkciju mora se spojiti sa samim sobom ili s nekom drugom polovicom ABC proteina (ALDRP ili PMP70) (5).

Dosad je opisano 636 različitih mutacija gena (<http://www.x-ald.nl/mutations.htm>). Ne postoji jasna povezanost između vrste mutacije i različitih oblika bolesti.

Prvi simptomi bolesti mogu biti nespecifični, poteškoće učenja, smanjena koncentracija, a potom vrlo brzo dolazi do progresije neuroloških simptoma poteškoća vida i sluha, nakon čega se javljaju neuromotorni poremećaji u smislu spastičnosti/ataksije uz pridružene epileptičke napadaje.

Brzoprogresivni neurološki poremećaji uzrokovani su ekstenzivnom upalnom demijelinizacijom središnjeg živčanog sustava. Upalne promjene se ne zamjećuju izvan središnjeg živčanog sustava (2).

U 80% slučajeva inicijalne demijelinizacijske lezije su smještene na spleniumu korpusa kalozuma uz daljnju progresiju prema parijetookcipitalnoj bijeloj tvari (6).

Početne lezije mogu zahvatiti kortikospinalni trakt s ponosom ili kapsulom internom, potom se proširiti na *centrum semiovale*. Lezije uvijek progrediraju iz centralnih u periferne regije, a u kasnijim stadijima dolazi do atrofije mozga (7). Aktivna demijelinizacija se nalazi na rubovima lezije i praćena je upalom, oštećenjem i gubitkom aksona, dok je moždana struktura izvan lezije uredna (8, 9).

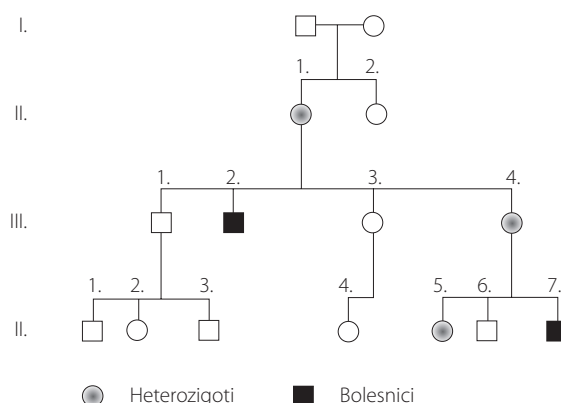
CILJ RADA

Prikaz sedmogodišnjeg dječaka s brzoprogresivnim cerebralnim oblikom X-vezane adrenoleukodistrofije i opsežnom demijelinizacijom mozga, adrenalnom insuficijencijom, epilepsijom, kognitivnim i psihičkim poremećajima te sljepoćom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik (IV-7, Slika 1) rođen je kao treće dijete iz uredne trudnoće i porođaja, PM 3900g, PD 55 cm. Dječakov ujak (III-2, Slika 1) boluje od adrenomijelodistrofije, a baka po majci (II-1, Slika 1), majka (III-4, Slika 1) i sestra (IV-5, Slika 1) nositeljice su gena za adrenoleukodistrofiju.

Rani psihomotorni razvoj je protekao uredno. U dobi od 6,5 godina, dva tjedna nakon preboljenih vodenih kozica,



SLIKA 1. Rodoslovno stablo obitelji s adrenoleukodistrofijom kroz majčine tri generacije

TABLICA 1. Koncentracija masnih kiselina vrlo dugih lanaca i njihovi međusobni omjeri u bolesnika u odnosu na normalne vrijednosti

	Bolesnik, IV-7, 7 g	Normalne vrijednosti
C_{24}	47,3	7,1 – 28,9 $\mu\text{g/ml}$
C_{26}	1,8	0,18 – 0,48 $\mu\text{g/ml}$
C_{24} / C_{22}	2,2	0,68 – 0,98 $\mu\text{g/ml}$
C_{26} / C_{22}	0,08	0,007 – 0,03 $\mu\text{g/ml}$

TABLICA 2. Koncentracija ACTH-a i kortizola mjerenih u 8 i 20 sati u bolesnika u odnosu na normalne vrijednosti

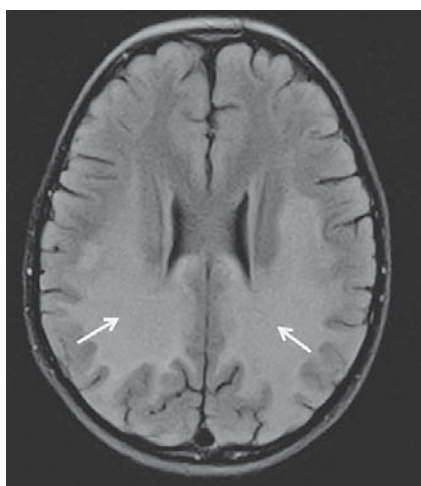
Vrijeme mjerenja (h)	ACTH (pmol/L)		Kortizol (nmol/L)	
	Izmjereno	Normalan raspon	Izmjereno	Normalan raspon
8	>440,4	2,2 – 16,5	13	138 – 690
20	>440,4	2,2 – 16,5	8	55 – 248

težeg kliničkog tijeka, zamjećuju se psihomotorna odstupanja: slabija koncentracija, usporenost i poremećaj fine motorike. Daljnja progresija psihomotornog odstupanja je najviše izražena u skokovima temperature praćenim atakama nemira, agitiranosti i smetnjama vida. Tijekom febrilnog stanja zamijećena je brža progresija neuroloških simptoma.

Magnetska rezonanca (MR) mozga, aksijalni presjek u T1 mjerenoj slici poslije davanja paramagnetnog kontrastnog sredstva (Slika 2b) pokazuje karakteristične promjene za adrenoleukodistrofiju - rubne imbibicije uz promijenjenu bijelu tvar temporalno, peritrigonalno i u području *centruma ovale*.

Analizom dugolančanih masnih kiselina potvrđeno je pojačano nakupljanje heksakosanoične (C_{26}) i tetrakosanoične (C_{24}) kiseline, kao i povećani omjeri C_{24}/C_{22} i C_{26}/C_{22} (Tablica 1).

Genska analiza je potvrdila da je dječak (IV-7, Slika 1) hemizigotni nositelj poznate mutacije p.Gly512Ser na egzonu 6,



SLIKA 2A. MR mozga aksijalni presjek u BLADE tehnici prikazuje simetrično visoki intenzitet bijele tvari temporalno, okcipitalno i peritrigonalno

gena *ABCD1*. Zbog registriranih generaliziranih konvulzija započeta je terapija valproatima, a analizom koncentracije ACTH-a i kortizola (Tablica 2) postavljena dijagnoza adrenalne insuficijencije i započeta terapija kortikosteroidima.

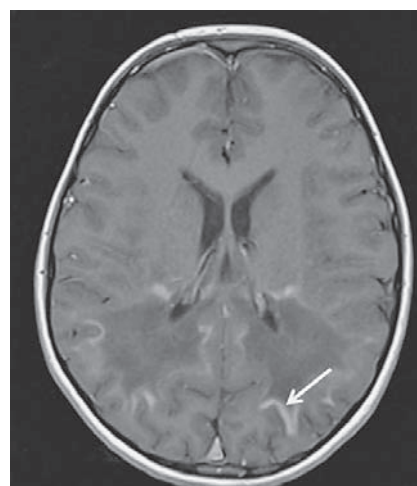
Svako febrilno stanje je induciraolo progresiju neuroloških poremećaja, nakon čega bi uslijedio nepotpuni oporavak. Ovakav tijek, uz učestala febrilna stanja, rezultirao je vrlo brзом progresijom bolesti i smrtnim ishodom 10 mjeseci nakon prvih zamijećenih simptoma.

RASPRAVA

X-vezana adrenoleukodistrofija najčešća je peroksisomska bolest obilježena pojačanim nakupljanjem dugolačanih masnih kiselina i širokim kliničkim spektrom. U cerebralnom obliku adrenoleukodistrofije neurološki simptomi prethode endokrinološkim. U središnjem živčanom sustavu se javlja aktivna demijelinizacija. MR mozga je visokosenzitivan za dijagnozu leukodistrofije. Prikazuje se kao visoki signal u T2 i snižen signal u T1 mjerenom vremenu (Slika 2). *Schiffman i van der Knaap* (10) izradili su dijagnostički algoritam za promijenjenu bijelu tvar, koji je od velike pomoći u brzom dijagnostičkom razlučivanju.

U dječaka s konfluirajućim promjenama bijele tvari treba razmišljati o X-vezanoj adrenoleukodistrofiji, osobito u slučaju porasta intenziteta signala bijele tvari u T2 vremenu i FLAIRsekvenci. Radi bržeg postavljanja dijagnoze i smanjenja velikog broja skupih pretraga bitna je lokalizacija promijenjene bijele tvari.

Dominantno frontalne promjene upućuju na Alexanderovu bolest i metakromatsku leukodistrofiju, a parijetookcipitalna lokalizacija na Krabbeovu bolest, druge peroksisomske bolesti i neonatalnu hipoglikemiju (10). Nakon aplikacije



SLIKA 2B. Aksijalni presjek u T1 mjernom vremenu nakon aplikacije paramagnetnog kontrastnog sredstva vidljiva je karakteristična rubna imbibicija uz promijenjenu bijelu tvar

kontrastnog sredstva prikaz rubne imbibicije je tipičan nalaz i usko upućuje na adrenoleukodistrofiju (Slika 2b), ali su tada terapijske mogućnosti ograničene. Lorenzovo ulje, mješavina nezasićenih masnih kiselina dugih lanaca, nipošto nije lijek izbora za upalni oblik X-ALD-a kao i za prevenciju pojave cerebralnog oblika, iako se u literaturi još i danas vode rasprave o dijetetskim mjerama kao neuroprotektivnom učinku koji bi navodno mogao reducirati propadanje bijele moždane tvari.

S generaliziranim neuroprotektivnim učinkom navode se i valproati. Nažalost, kod bolesnika s opsežnom demijelinizacijom svi pokušaji imunoterapije i imunomodulirajuće terapije nisu rezultirali uspjehom (12).

Da bi se iskoristile sadašnje terapijske mogućnosti, važno je rano prepoznavanje bolesti već u neonatalnom razdoblju. U dječaka sa sumnjom na X-vezanu adrenoleukodistrofiju za dijagnozu je dovoljno određivanje koncentracije zasićenih masnih kiselina. U žena s obiteljskim opterećenjem potrebno je učiniti genetičku obradu, jer 15% žena s adrenoleukodistrofijom ima normalnu koncentraciju dugolančanih masnih kiselina (13).

Poznato je da nema jasne povezanosti između mutacije gena *ABCD1* i kliničke manifestacije bolesti. Za razvoj različitih oblika bolesti određenu ulogu imaju čimbenici okoline. Virusna infekcija u prisutnosti dugolančanih masnih kiselina može inicirati upalnu demijelinizaciju (2). Točan mehanizam prijelaza iz molekularne faze, u povećanu koncentraciju dugolančanih masnih kiselina, do pojave prvih simptoma nije u potpunosti razjašnjen.

U prikazanog je bolesnika tijekom povišene tjelesne temperature zamijećeno značajno pogoršanje neuroloških simptoma. Temperaturno osjetljivi fenotip se opisuje u bolesnika s poremećajem biogeneza peroksisoma, u sklopu koje se

nalazi neonatalna adrenoleukodistrofija. U stanjima povišene tjelesne temperature dolazi do potpunog gubitka preostale funkcije peroksisoma, a posljednično tome i kliničkog pogoršanja. Hashimoto *sa sur.* smatra da se tijekom povišene tjelesne temperature gubi Pex13p (peroksisomski membranski protein), potom i ciljni receptor Pex14. Na taj se način objašnjava gubitak preostale funkcije peroksisoma i kliničko pogoršanje bolesnika tijekom povišene tjelesne temperature (14). Uvidom u dostupnu literaturu dosad se ne opisuju temperaturno osjetljivi fenotipovi u X-vezanoj adrenoleukodistrofiji, iako je poznato da faktori okoline imaju određenu ulogu.

ZAHVALA

Prof. dr. E. Paschke, Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Arbeitsgruppe für Stoffwechselerkrankungen, Graz - analiza gena Univ. Ass. W. Erwa, Medizinische Universität Graz, Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Graz - analiza dugolančanih masnih kiselina
Prof. dr. sc. K. Fumić, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None.

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None.

PRISTANAK ISPITANIKA/PATIENT CONSENT

Ispitanici su popunili obrazac za pristanak ispitanika (dostupno na zahtjev) te pristaju na objavljivanje podataka u ovom radu/*Patient has completed the patient consent form (available on request) and agree to the publication of the data in this paper.*

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Boban Raguž A. - pisanje rada, pretraživanje literature, prikupljanje podataka o bolesniku, oblikovanje slikovnih priloga/*writing paper, collection of literature and data about patient, processing figures*

Đaković I. - pisanje rada, oblikovanje slikovnih priloga/*writing paper, processing figures*

Mejaški Bošnjak V. - kritička prerada sadržaja rada, prikupljanje literature i podataka o bolesniku/*critical revision of the draft paper, collection of literature and patient data*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu

niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Siemerling E, Creutzfeldt HG. Bronzekrankheit und Sklerosierende Encephalomyelitis. Arch Psychiatr Nervkrankh. 1923;68:217-44.
2. Berger J, Gärtner J. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. Biochim Biophys Acta. 2006;1763:1721-32.
3. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63:4-14.
4. Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW. The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications. J Neuropathol Exp Neurol. 1992;51:630-43.
5. Kok F, Neumann S, Sarde CO, et al. Mutational analysis of patients with X-linked adrenoleukodystrophy. Hum Mutat. 1995;6:104-15.
6. Van der Knaap MS, Valk J. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Heilmann U, editor. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders. 3rd ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2005:176-90.
7. Dumić M, Ille J, Matic T. X vezana adrenoleukodistrofija-dijagnostika i terapija. Dijagnostika i terapija neuromuskularnih bolesti: encefalomiopatije. List. 2007;93:102.
8. Van der Knaap MS, Valk J. MR of adrenoleukodystrophy: histopathologic correlations. Am J Neuroradiol. 1989;10:S12-4.
9. Powers JM. Demyelination in peroxisomal diseases. J Neurol Sci. 2005;15:206-7.
10. Schiffmann R, Van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. Neurology. 2009;72:750-9.
11. Engelen M, Kemp S, de Visser M, Van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg PA, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:51.
12. Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. Brain Pathol. 2010;20:845-56.
13. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3:140-51.
14. Hashimoto K, Kato Z, Nagase T, et al. Molecular mechanism of a temperature-sensitive phenotype in peroxisomal biogenesis disorder. Pediatr Res. 2005;58:263-9.

SUMMARY

Rapidly progressive cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy

Ana Boban Raguž, Ivana Đaković, Vlatka Mejaški Bošnjak

Infantile cerebral X-linked adrenoleukodystrophy is a rapidly progressive disease caused by extensive inflammatory demyelination of the central nervous system. A seven-year-old boy with rapidly progressive cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy, characterized by demyelination of the brain, adrenal insufficiency, epilepsy, cognitive and psychiatric disorders, and blindness is presented. The patient's uncle suffers from adrenomyelodystrophy, while the patient's mother and some other female members of his mother's family are carriers of the gene for X-linked adrenoleukodystrophy. The boy was born from third, uneventful pregnancy and delivery; his early psychomotor development was normal. At the age of 6.5 years, after chickenpox with a severe clinical course, psychomotor disorders were observed including attention deficit, slowness and impaired fine motor skills. Progression of neurologic disorders had occurred with each new febrile state. Magnetic resonance imaging with contrast showed changes of the occipital white matter with characteristic borderline imbibition. Analysis of long-chain fatty acids confirmed increased accumulation of hexacosanoic (C26) and tetracosanoic (C24) acids, as well as an increased ratio of C24/C22 and C26/C22. Genetic analysis confirmed the patient to be hemizygote for the known p.Gly512Ser mutation in exon 6 of the ABCD1 gene. This article describes a case where the clinical manifestation of the disease induced by chickenpox showed a more severe clinical course, in which the progression of neurologic disorders occurred with each consecutive febrile state. In this patient, the disease progressed rapidly to death only ten months after the first symptoms.

Keywords: adrenoleukodystrophy; leukodystrophy, metachromatic; child

