

# Адренолевкодистрофия

*Адренолевкодистрофията (АЛД, OMIM #300100) е пероксидомно заболяване на бета-окислението, което води до натрупване на мастни киселини с много дълги вериги във всички тъкани. АЛД има няколко фенотипа (включително адреномиелоневропатия, АМН), които варират с възрастта и тежестта на клиничната изява.<sup>1,2</sup> Тези състояния са известни като АЛД/АМН комплекс. Има данни, че вариациите в митохондриалния метаболизъм могат да се асоциират с фенотипния спектър, установен при АЛД/АМН комплекса.<sup>3</sup>*

## Епидемиология

АЛД е най-честото пероксидомно заболяване.<sup>4</sup> В доклад, включващ данни от две лаборатории, изпълняващи повечето от тестовете за диагностика на заболяването, се посочва минимална честота 1/21000 за хемизиготното състояние и 1/16800 за хемизиготните и хетерозиготните варианти.<sup>5</sup>

## Генетика

АЛД е X-свързано заболяване. То се дължи на мутации в гена за АТФ-свързващата касета, субфамилия D, член 1 (ABCD1), локализиран в Xq28, който кодира транспортера на АТФ-свързващата касета (АВС), подобен на регулатора на трансмембранния пренос при кистична фиброза (CFTR).<sup>6-10</sup> АВС-транспортерът има отношение към структурирането на канала, чрез който дълговерижните мастни киселини постъпват в пероксидомите. Фенотипът не е в корелация с типа на мутацията.

## Патогенеза

Мутациите на ABCD1 нарушават нормалния транспорт на мастните киселини с много дълги вериги в пероксидомите, предотвратявайки бета-окислението и разграждането им. Натрупването на абнормни дълговерижни мастни киселини в засегнатите органи (централна нервна систе-

ма, Лайдигови клетки на тествисите, надбъбречна кора) стои в основата на патологичния процес на АЛД.<sup>11</sup>

Патологичните процеси в централната нервна система се характеризират с различни имунни отговори, включващи клетъчни и хуморални механизми, а така също и цитокини и системата на комплемента.<sup>12</sup> Освен това, има данни за оксидативни процеси (липидна пероксидация).<sup>13</sup> Митохондриална дисфункция обаче не е наблюдавана в мускулите и мозъка на пациенти с АЛД.<sup>14</sup>

В надбъбречната жлеза натрупването на абнормни дълговерижни мастни киселини може да повлияе директно клетъчната функция, чрез инхибиция на ефектите на адренокортикотропния хормон (АКТХ) върху надбъбречните корови клетки, или индиректно, чрез инициране на имуноен отговор. В почти всички случаи се развива адренокортикална недостатъчност, съпроводена с необратими дегенеративни неврологични дефекти. Надбъбречната недостатъчност предшества, може да настъпи едновременно или да последва неврологичната симптоматика.

## Невропатология

В централната нервна система (ЦНС) АЛД се характеризира с възпалителна демиелинизация, водеща до конфлуираща и двустран-

но симетрична загуба на миелин в главно мозъчното и малк мозъчното сиво вещество.<sup>15</sup> Обичайно е първоначалното засягане на париеално-окипиталните зони, с асиметрична прогресия на лезиите към фронталните и темпоралните дялове. Дългообразните влакна обикновено остават изолирани от процеса, освен при хроничните случаи. Загубата на аксони може да бъде значителна, но обикновено загубата на миелин е много по-силно изразена. Понякога лезиите засягат мозъчния ствол, особено моста. Гръбначният мозък обикновено не е засегнат, освен при двустранна дегенерация на кортикоспиналния път.

Засягането на периферните нерви се характеризира с ламеларни и ламеларно-липидни включвания в цитоплазмата на Швановите клетки и на ендоневралните макрофаги. Макрофагите в ЦНС, но не и олигодендроцитите, също могат да покажат включвания.

Смята се, че възпалителната демиелинизация при АЛД възниква в резултат от следните причини:<sup>16</sup>

- разширение на екстраневралното пространство;
- вакуолизация и разширение на миелина с реактивна инфилтрация на астроцитите и макрофагите;
- периваскуларна левкоцитна инфилтрация и повишен перме-

абилитет на кръвно-мозъчната бариера;

- загуба на миелин с образуване на липофаги;
- загуба на олигодендроглия и аксони;
- дистрофична минерализация.

Лимфоцитите в остриите лезии на демиелинизация при пациенти с детска церебрална Х-АЛД са основно CD8-цитотоксични Т-клетки. Установява се цитолиза на олигодендроцитите. Освен това са наблюдавани и CD1-молекули – признак на CD1-медицирана липидна антигенна презентация на липидите, съдържащи гълговерижни мастни киселини, като ганглиозидите и протеолипидите, действащи като антигени.<sup>17</sup>

При АМН настъпват и възпалителни, и невъзпалителни лезии на демиелинизация.<sup>15</sup> При засегнатите пациенти се наблюдава и дегенеративна аксонопатия, която засяга възходящите и низходящите пътища на гръбначния мозък, особено *fasciculus gracilis* и *tractus corticospinalis lateralis*. Хистологично се наблюдава картината на Валерианова дегенерация.<sup>18</sup> За патогенезата допринасят и митохондриалната патология<sup>19</sup> и окислителният стрес.<sup>13</sup>

### Клинична картина

Първично се засягат централната нервна система, надбъбречната кора и Лайдиговите клетки в тестисите. Засегнатите мъже показват един от три възможни фенотипа, изявяващ се от детска до зряла възраст.<sup>20</sup> Неврологичните симптоми, оформящи картината на АМН, се развиват при до 50% от жените-носителки.<sup>21</sup> Клиничният ход на заболяването при жените е по-лек и началото е по-късно (след 35 години) в сравнение с мъжете.

*Детски церебрални форми*  
АЛД се изявява във възрастта

между 4 и 8 години (пик в 7-годишната възраст), представляйки около 35% от всички фенотипи в АЛД/АМН комплекса.<sup>21</sup> Началото е рядко след 15-годишна възраст и почти никога преди 3-годишна възраст.

Момчетата типично се представят с нарушение на процесите на учене и поведенчески проблеми, които често се диагностицират като хиперактивност с дефицит на вниманието и могат да отговорят на съответната медикация.<sup>1</sup> Следва влошаване на неврологичната симптоматика със засилване на когнитивните и поведенческите нарушения, слепота и развитие на квадрипареза.<sup>22</sup> При около 20% от засегнатите момчета настъпват припадъци, които могат да са и първа проява на заболяването.

Повечето от болните имат бъбречна недостатъчност. При някои от тях се наблюдава хиперпигментация на кожата, гължаша се на повишена секреция на АКТХ.

Прогресията на влошаването на състоянието настъпва с различен темп. Често се наблюдава бърза прогресия, с настъпване на пълна инвалидност в рамките на 6 месеца до 2 години и настъпване на смърт до 5–10 години от поставяне на диагнозата.

Диференциалната диагноза на пациентите, представлящи се с тази симптоматика и церебрално засягане, включва остър демиелинизиращ енцефаломиелит и други левкодистрофии.

### *Адреномиелоневропатия*

АМН типично се изявява във възрастта между 20 и 40 години (средна възраст 28 години) при възрастни мъже с около 40–45% от симптомите на АЛД/АМН.<sup>21</sup> Първичната изява на заболяването е дусфункция на гръбначния мозък с прогресивна ригидност и слабост на краката (спастична пареза), нарушение на контрола върху сфинктерите и сексуална дисфункция. Дисфункцията на

половите жлези може да предшества моторните нарушения. Повечето от пациентите имат надбъбречна дисфункция. АМН също се представя с прогресивно церебрално нарушение. Физиологичните и радиологичните (магнитно-резонансна фракционална анизотропия) изследвания потвърждават наличието на сензомоторни нарушения в дорзалната част, разпростиращи се до мозъчния ствол и корелиращи с тежестта на АМН.<sup>23</sup> Засягането на слуховите ядра в ствола корелира повече с АМН, отколкото с АЛД, но слуховата функция обикновено се запазва.<sup>24</sup>

Малкомозъчни нарушения се срещат при 45% от пациентите с АМН. Болестта при тях прогресира по-бързо. Бърза прогресия на неврологичната симптоматика с тежки когнитивни и поведенчески нарушения възниква при 10–20% от случаите и може да доведе до пълна инвалидност и преждевременна смърт.

Диференциалната диагноза на пациентите, представлящи се с тези симптоми, включва множествена склероза, амиотрофична латерална склероза, дефицит на витамин В12 и прогресивна спастична парапареза, включително наследствена спастична парапареза.

### *Адисонова болест*

Надбъбречната недостатъчност е единствен симптом на АЛД при около 10% от засегнатите.<sup>11, 25</sup> Тази форма се изявява между 2-годишна и зряла възраст при мъжете, но обикновено преди 7.5-годишна възраст.<sup>21</sup> АЛД е причина за 20% от случаите на идиопатична Адисонова болест при момчетата.

Симптомите включват необяснимо повръщане, слабост или кома. Някои пациенти имат хиперпигментация на кожата поради повишената секреция на АКТХ. Биохимичните белези на надбъбречна недостатъчност могат да

бъдат налични до 2 години преди развитието на клиничните белези.<sup>26</sup> Някои мъже с мутация на гена за ABCD имат биохимични белези на надбъбречна недостатъчност без клинични симптоми. Повечето пациенти, които се представят с изолирана надбъбречна недостатъчност, развиват АМН в средна възраст.

### Други изяви

При 5–10% от пациентите болестта се представя атипично.<sup>21</sup>

- Начало между 4- и 10-годишна възраст или по-рядко в юношеството и зрялата възраст, с повишение на интракраниалното налягане, главоболие и белези на локализирано мозъчно заболяване, като хемипареза, дефекти на зрителното поле и афазия.

- Начало в зряла възраст с прогресивна парализа, демения и поведенчески нарушения.

- Начало в детска или зряла възраст с прогресивна дискоординация и атаксия.

- Импотентност без други симптоми при мъже с фамилен анамнез за АЛД.

- Асимптомни форми.

### Жени-носителки

Жените-носителки могат да бъдат симптоматични в зависимост от вида на X-хромозомната инактивация (известна като лизонизация).<sup>27</sup> Засегнатите пациенти обикновено се представят с лека спастична парализа в средна възраст (средна възраст 43 години).<sup>22</sup> АМН-подобен синдром засяга до 50% от хетерозиготните жени в средна възраст или по-късно, въпреки че церебралните нарушения не са необичайни. Надбъбречната недостатъчност е рядка при жени.

### Диагноза

АЛД може да бъде диагностицирана при наличието на посочените клинични белези и симптоми, включително изолирана надбъбречна недостатъчност.

При някои пациенти има анамнез за фамилен АЛД. Диагностичният подход е еднакъв и в двете групи:

- При мъже първа стъпка в диагнозата е установяването на дълговерижни мастни киселини – чувствителен признак за наличието на АЛД/АМН. Ако нивото на дълговерижните мастни киселини е повишено или отношенията им са абнормни, трябва да бъде извършен мутационен анализ за потвърждение на диагнозата.

- При жени установяването на дълговерижни мастни киселини е по-слабо чувствителен тест за установяване на АЛД (15% от носителките имат нормални резултати). Окончателен тест за потвърждаване на наличието на АЛД е мутационният анализ.

Всички пациенти с потвърден АЛД/АМН комплекс, включително симптоматични хетерозиготни жени-носителки, трябва да бъде проведено образно изследване на нервната система, за да бъде установено евентуалното ѝ засягане, и трябва да бъде проведено изследване на надбъбречната функция.

### Образно изследване на нервната система

Въпреки че краниалният ЯМР често е в норма при пациентите с АМН, той винаги е абнормен при мъже със симптоматика и други форми на АЛД, демонстрирайки демиелинизация в церебралното сиво вещество. Нарушенията могат да варират от леки до тежки. Лезиите обикновено са билатерални, но в редки случаи са ограничени едностранно.<sup>28</sup> Окципитално-париеталният регион обикновено е засегнат, фронталният дял е засегнат при около 15% от случаите.<sup>29, 30</sup> Прогресията на болестта корелира с наличието на изменения при контрастен T1-ЯМР.<sup>31</sup>

Протонната магнитно-резонансна спектроскопия изобразява лезиите на бялото вещество,

които могат да останат неустановени при конвенционален ЯМР и да бъде използвана за прогнозиране на хода на болестта.<sup>32, 33</sup> В едно проучване тази техника е използвана за оценка на X-свързана АЛД при 25 пациенти на възраст между 2 и 43 години.<sup>33</sup> ЯМР и протонна магнитно-резонансна спектроскопия са извършени в началото на проучването, след което е проведено проследяване с ЯМР през средно 3.5-годишен период. Въз основа на данните от ЯМР заболяването на участниците е класифицирано като не-церебрално, церебрално не-прогресивно и церебрално прогресивно. Отношение между концентрациите на N-ацетиласпарат и холин  $\geq 5.0$  е прогностичен фактор за прогресия на болестта с чувствителност 100% и специфичност 83% и позитивна и негативна прогностична стойност съответно 66% и 100%. Конвенционалният мозъчен ЯМР показва нормални резултати при пациенти с АМН, при които магнитно-резонансната спектроскопия<sup>34</sup> и *diffusion tensor imaging* на магнитно-резонансното изображение<sup>35</sup> демонстрират аксонални промени. Магнетизираният трансфер при ЯМР може да бъде ефективен в определянето на мащаба на засягане на гръбначния мозък при АМН.<sup>36</sup>

### Лабораторни изследвания

Плазмената концентрация на дълговерижните мастни киселини е повишена при почти мъже, страдащи от заболяването.<sup>37</sup> Концентрацията им е повишена и в плазмата и фибробластите при около 85% от жените-носителки. Изследванията обикновено включват три параметъра на дълговерижните мастни киселини – ниво на хексакозанова киселина (C26:0), отношение хексакозанова/тетракозанова киселина (C26:0/C24:0) и отношение хексакозанова/докозанова киселина (C26:0/C22:0).<sup>37</sup> Нивата на дълговерижните мастни киселини са повишени и при някои други пероксизомни заболявания.

Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез молекулен генетичен тест на ABCD1 гена.<sup>38</sup>

Надбъбречната функция трябва да бъде изследвана чрез определяне на плазменото ниво на АКТХ и повишението на плазменото ниво на кортизола след стимулация с АКТХ. Тестът е абнормен при 90% от момчетата с неврологична симптоматика и при 70% от мъжете с АМН.<sup>21</sup> Нивото на АКТХ често вече е повишено през първата година от живота.<sup>26</sup> При жените обикновено се установява нормална надбъбречна функция.

## Терапия

Терапията е насочена към повлияване на бъбречната недостатъчност, при нейното наличие. Понижението на нивата на дълговерижните мастни киселини чрез хранителния режим не е ефективно, освен вероятно в найранните етапи на заболяването. В момента се разработват медикаменти с тази цел. При някои случаи може да има полза от трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Терапевтичните възможности трябва да бъдат насочени към специфичните фенотипове, включително асимптоматичните пациенти.<sup>39</sup>

### *Надбъбречна недостатъчност*

Кортикостероидната заместителна терапия е есенциална при пациентите с надбъбречна недостатъчност. Тя обаче не оказва ефект върху неврологичните нарушения при АЛД. Надбъбречната функция трябва да бъде проследявана ежегодно при пациентите без надбъбречна недостатъчност.

### *Трансплантация на хемопоетични стволови клетки*

Трансплантацията на хемопоетични стволови клетки (ТХСК) е терапия на избор при пациенти в ранен етап на мозъчно засягане при АЛД.<sup>39, 40</sup> Стволовите клет-

ки могат да бъдат взети от множество източници – периферна кръв, костен мозък и кръв от пъпната връв.

Индикации за провеждането на ТХСК има най-вече при момчета с неврологични нарушения и данни за въвлечане на ЦНС при ЯМР, в ранните етапи на болестта.<sup>21</sup> ТХСК не се препоръчва при момчета без данни за засягане на главния мозък при ЯМР, тъй като при половината от тези пациенти не настъпва засягане на мозъка.<sup>39</sup> Обратно, има малко данни, че ТХСК подобрява клиничния изход при пациенти с напреднало засягане на ЦНС, така че няма индикации за ТХСК при тези пациенти.<sup>39</sup>

Дългосрочният изход след ТХСК е изследван в поредица от 12 случая – момчета с детска мозъчна АЛД, проследени в продължение на 10–15 години след провеждане на костно-мозъчна трансплантация.<sup>41</sup> В два случая е наблюдавано обратно развитие на нарушенията при ЯМР, при един е настъпило подобрене и при един не е настъпила промяна. Осем пациенти са стабилизирани и са останали без промяна в началния период на продължителна демиелинизация. Моторната функция е останала в норма или се е подобрила при 10 пациенти, вербалните способности са останали в норма при 11 и физическите способности са се подобрили и са останали стабилни при 7 и са стабилизирани, след което са се понижили – при 5 случая.

Друго проучване изследва изхода от ТХСК при 126 момчета с церебрална АЛД.<sup>42</sup> Резултатите от подгрупа с 25 пациенти, при които трансплантацията е проведена на ранен етап на болестта, показват много благоприятни резултати – 92% преживяемост за 5-годишен период. По-късен ретроспективен доклад установи група от 30 пациенти с АЛД в ранен стадий и неврологично засягане, които по степен на неврологичните нарушения и ЯМР данни са

съпоставими с 19-членната група от трансплантирани пациенти в ранен етап на неврологично засягане при АЛД.<sup>43</sup> Ранният етап на болестта е дефиниран като липса или наличие на един неврологичен дефицит (тук не се включва когнитивен или поведенчески дефицит) и умерено нарушение при мозъчен ЯМР (ЯМР-тежест <9 по 340 точкова скала).<sup>42</sup> При пациентите с тези основни характеристики 5-годишната преживяемост е сигнификантно по-ниска за нетрансплантираните в сравнение с трансплантираните (54% vs 95%). Тъй като ТХСК има изразени предимства при пациентите с АЛД и рано мозъчно засягане, някои експерти препоръчват провеждане на ТХСК и при пациенти с АМН и леко мозъчно засягане.<sup>39</sup> Този подход обаче не е изследван от клинични проучвания.

### *Хранителен режим*

Ограниченият прием на дълговерижни мастни киселини може да бъде допълнен от ограничение на приема на мастни храни. Този подход обаче не понижава нивото на дълговерижните мастни киселини поради ендогенната им синтеза.<sup>22</sup>

Диетичен терапевтичен подход е базиран на приложението на масло на Лоренцо – микстура от глицерол-олеат и глицерол-триерукат. Маслото на Лоренцо редуцира синтеза на дълговерижни мастни киселини чрез компетитивна инхибиция на ензима, отговорен за елонгацията на наситените мастни киселини.<sup>44</sup> Резултатите от клиничните проучвания обаче са противоречиви. В две проучвания приложението на маслото на Лоренцо при пациенти с АМН нормализира плазмената концентрация на дълговерижните мастни киселини, но не спира прогресията на неврологичните нарушения.<sup>45, 46</sup> Странични ефекти са тромбозопенията и повишението на чернодробните ензими.

Отворено проучване включва 89 асимптоматични момчета (на средна възраст 4.8 години в нача-

лото на проучването) с АЛД чрез скрининг за дълговерижни мастни киселини.<sup>47</sup> На всички 89 пациенти е назначена терапия с масло на Лоренцо, 2–3 mL/kg дневно, и умерено ограничение на приема на мазнини. При 66 от децата (74%) не е настъпила неврологична симптоматика и не се установяват неврологични промени при ЯМР, при 21 (24%) се установяват неврологични промени при ЯМР и при 10 (11%) се установяват неврологични нарушения, характерни за детската церебрална форма. Ограничение на проучването е отвореният му дизайн, липсата на контроли и относително краткият период на проследяване (6.9 години). При 14 пациенти е проведена ТХСК, а 12 пациенти (14%) са изгубени по време на проследяването. Маслото на Лоренцо не облекчава оксидативния стрес и пероксидацията.<sup>49</sup>

Ефектът на началната терапия с маслото на Лоренцо в ранните етапи на АЛД понастоящем се проучва в едно отворено проучване. В предварителен доклад авторите описват хода на терапията с масло на Лоренцо при 37 момчета за среден период от 1.7 години.<sup>44</sup> Участниците в това проучване са по-млади от участниците в описаното по-горе проучване – средна възраст 3.56 години в началото на проучването, и всички са асимптоматични в началото на терапията. При 34 момчета състоянието е останало в норма, а само при 3 са настъпили леки нарушения, установими на ЯМР.

Малко информация има за ефектите на маслото на Лоренцо в клиничния ход на АМН. В отворено проучване на терапията с маслото на Лоренцо при 45 възрастни пациенти с АМН, но без церебрално засягане, е наблюдавана по-бавна прогресия на болестта в сравнение с установената прогресия при пациентите без терапия.<sup>44</sup> Резултатите от това проучване насърчиха провеждането на плацебо-контролирано про-

учване, което изследва ефектите на маслото на Лоренцо при пациенти с АМН; очакват се резултатите от това проучване.

Резултатите, макар и ограничени, показват, че маслото на Лоренцо може да отсрочи прогресията на заболяването при пациенти с ранна или лека форма на АЛД, а може би и при АМН.<sup>1,44</sup> Препоръчваме терапията с маслото на Лоренцо да бъде назначавана при пациенти с пресимптоматична АЛД, тоест при наличие на лабораторни данни за АЛД, но без неврологични нарушения и ЯМР данни за такива. Ефективността на маслото на Лоренцо вероятно е значително по-ниска от тази на ТХСК. Препоръчваме внимателно проследяване на пациентите на терапия с масло на Лоренцо и обмисляне на ТХСК при развитие на признаци или симптоми на неврологично заболяване. Препоръчваме терапията с масло на Лоренцо и при пациенти с изолирана Адисонова болест и нормален ЯМР, тъй като много от тези пациенти остават безсимптомни.

### Медикаментозна терапия

Лобастатин и натриев фенилацетат редуцират нивото на дълговерижните мастни киселини във фибробластите при АЛД и могат да се използват като терапевтична алтернатива.<sup>50</sup> В предварителен доклад се съобщава, че лобастатин редуцира плазмените нива на дълговерижните мастни киселини при 12 пациенти.<sup>51</sup> Ефективността на този подход трябва да бъде потвърдена в клинични проучвания.<sup>52</sup> Фенилбутират активира АЛД-свързания ген и повишава продукцията на АЛД-свързан протеин – биохимично обяснение за потенциално благоприятните му ефекти.<sup>53, 54</sup> Активацията на алтернативните пътища за окисление на мастните киселини (омега-окисление, което иницира окислението на мастните киселини от метиловия край на молекулата, а не от карбоксилната група, както при бета-окис-

лението) може да е потенциален механизъм за повлияване на метаболизма на дълговерижните мастни киселини.<sup>55</sup> Нито една от тези терапевтични стратегии не се препоръчва за приложение извън клинични проучвания.

### Препоръки

- Агренолевокодистрофията (АЛД) е пероксидомно заболяване на бета-окислението, което води до натрупване на мастни киселини с много дълги вериги във всички тъкани. АЛД има няколко фенотипа (включително детска церебрална форма, агреномиелоневропатия и Адисонова болест), които варират с възрастта и тежестта на клиничната изява. Тези състояния са известни като като АЛД/АМН комплекс.

- АЛД е X-свързано заболяване. То се дължи на мутации в гена за АТФ-свързващата касета, субфамилия D, член 1 (ABCD1). Мутациите на ABCD1 нарушават нормалния транспорт на мастните киселини с много дълги вериги в пероксидомите, предотвратявайки бета-окислението и разграждането им. Натрупването на абнормни дълговерижни мастни киселини в засегнатите органи (централна нервна система, Лайдигови клетки на тестисите, надбъбречна кора) стои в основата на патологичния процес на АЛД.

- АЛД се изявява във възрастта между 4 и 8 години. Момчетата типично се представят с нарушение на процесите на учене и поведенчески проблеми, последвани от влошаване на неврологичната симптоматика, утежняване на когнитивните и поведенческите проблеми, слепота и развитие на квадрипареза. При около 20% от засегнатите момчета настъпват припадъци, които могат да са и първа проява на заболяването.

- Агреномиелоневропатията типично се изявява при мъже във възрастта между 20 и 40 години. Първичната изява на заболяването

е дисфункция на гръбначния мозък с прогресивна ригидност и слабост на краката (спастична пареза), нарушение на контрола върху сфинктерите и сексуална дисфункция, а при повечето пациенти – и надбъбречна недостатъчност. АМН също се представя с прогресивно церебеларно нарушение.

● Адисоновата болест е единствен симптом на АЛД при около 10% от засегнатите. Тази форма се изявява при мъже между 2-годишна и зряла възраст, но обикновено преди 7.5-годишна възраст. Повечето пациенти, които се представят с изолирана надбъбречна недостатъчност, развиват АМН в средна възраст.

● Около 50% от жените-носителки на АЛД развиват АМН-подобен синдром, представящ се с лека спастична паранареза в средна възраст или по-късно.

● Плазмената концентрация на дълговерижните мастни киселини е повишена при мъже с АЛД/АМН комплекс. Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез мутационен анализ на гена ABCD1. Всички пациенти със суспектна или потвърдена АЛД или АМН трябва да бъдат изследвани за надбъбречна недостатъчност и проследявани периодично.

● Всички пациенти с надбъбречна недостатъчност, с или без други прояви на АЛД или АМН, трябва да бъдат лекувани със заместителна терапия с кортикостероиди.

● Препоръчваме на всички пациенти с церебрална АЛД и липса или изява на малко неврологични симптоми да бъдат лекувани с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК) спрямо липсата на терапия или терапевтичен хранителен режим. Тази препоръка предполага окончателна диагноза на церебралната АЛД въз основа на доказана мутация при генетичен анализ и установяване на характерни аномалии при мозъчен ЯМР. ТХСК може да се има предвид и при пациенти с це-

ребрална АМН, но изходът в тази група не е проучен.

● Препоръчваме терапия с маслото на Лоренцо при пациенти с АЛД, но без клинични или ЯМР данни за мозъчно засягане. Това са пациенти с пресимптоматична АЛД, диагностицирана въз основа на повишените нива на дълговерижни мастни киселини и абнормен резултат от анализа за генетична мутация и/или фамилен анамнез за АЛД. Тази препоръка се основава на ограничени наблюдения, че маслото на Лоренцо може да забави прогресията на болестта при пациенти с лекостепенна изява.

● Препоръчваме терапия с маслото на Лоренцо и при пациенти с АМН или изолирана Адисонова болест. По дефиниция, тези

пациенти нямат данни за възпалятелно заболяване на мозъка. Тази препоръка се основава основно на ефектите на маслото на Лоренцо върху вторичния изход при повишени нива на дълговерижните мастни киселини; все още разполагаме с малко информация относно ефектите на тази терапия върху прогресията на болестта.

● Терапията с лобстатин може да понижи нивото на дълговерижните мастни киселини при пациенти с АЛД/АМН комплекс. Клиничната ефективност на тази терапия обаче не е достатъчна за препоръката ѝ извън контекста на клинични проучвания.

По материали от  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Реферирал: д-р Мая Живкова

#### Литература

1. Moser, HW, Raymond, GV, Dubey, P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005; 294:3131.
2. Berger, J, Gartner, J. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763:1721.
3. Linnebank, M, Kemp, S, Wanders, RJ, et al. Methionine metabolism and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2006; 66:442.
4. Moser, HW, Moser, AB. Peroxisomal disorders: Overview. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 804:427.
5. Bezman, L, Moser, AB, Raymond, GV, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49:512.
6. Mosser, J, Douar, AM, Sarde, CO, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters [see comments]. *Nature* 1993; 361:726.
7. Mosser, J, Lutz, Y, Stoeckel, ME, et al. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Hum Mol Genet* 1994; 3:265.
8. Migeon, BR, Moser, HW, Moser, AB, et al. Adrenoleukodystrophy: Evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78:5066.
9. Holzinger, A, Kammerer, S, Berger, J, Roscher, AA. cDNA cloning and mRNA expression of the human adrenoleukodystrophy related protein (ALDRP), a peroxisomal ABC transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239:261.
10. McGuinness, MC, Lu, JF, Zhang, HP, Dong, GX. Role of ALDP (ABCD1) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Cell Biol* 2003; 23:744.
11. Moser, HW, Moser, AB, Smith, KD, et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inheret Metab Dis* 1992; 15:645.
12. Hudspeth, MP, Raymond, GV. Immunopathogenesis of adrenoleukodystrophy: Current understanding. *J Neuroimmunol* 2007; 182:5.
13. Powers, JM, Pei, Z, Heinzer, AK, et al. Adreno-leukodystrophy: Oxidative Stress of Mice and Men. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:1067.
14. Oezen, I, Rossmann, W, Forss-Petter, S, et al. Accumulation of very long-chain fatty acids does not affect mitochondrial function in adrenoleukodystrophy protein deficiency. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1127.
15. Powers, JM. Adreno-leukodystrophy (adreno-testiculo-leukomyelo-neuropathic-complex). *Clin Neuropathol* 1985; 4:181.
16. Powers, JM, Liu, Y, Moser, AB, Moser, HW. The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: Cells, effector molecules, and pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51:630.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.