

GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA¹, SŁAWOMIR BUDREWICZ², EDYTA KOWALCZYK²,
JUSTYNA KULICZKOWSKA-PŁAKSEJ¹, MAGDALENA KOSZEWICZ²

Adrenomieloneuropatia – rzadkie schorzenie peroksysomalne – opis przypadku

Adrenomyeloneuropathy – a Rare Peroxisomal Disease – Case Report

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Autorzy przedstawiają przypadek 28-letniego mężczyzny z rozpoznaniem rzadkiego schorzenia peroksysomalnego – adrenomieloneuropatii, która objawiała się dominującym zespołem uszkodzenia dróg piramidowych oraz niedoczynnością kory nadnerczy (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1335–1339).

Słowa kluczowe: adrenomieloneuropatia, peroksysomy, niedoczynność kory nadnerczy.

Abstract

The authors present a rare case of a 28-year-old man with adrenomyeloneuropathy characterised mainly by spastic tetraparesis and adrenocortical insufficiency (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1335–1339).

Key words: adrenomyeloneuropathy, peroxisome, adrenocortical insufficiency.

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest opisywana w piśmiennictwie jako składowa zespołu: adrenoleukodystrofia–adrenomieloneuropatia (ALD-AMN), zwane go także adrenoneuropatią (ANP). Nazwa określa plejotropowy zespół chorobowy o zmiennej ekspresji obejmujący: adrenoleukodystrofię (X-ALD), adrenomieloneuropatię (AMN) i chorobę Schildera (*encephalitis periaxialis diffusa*).

X-ALD jest ważną przyczyną niedoczynności nadnerczy u mężczyzn i demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego. X-ALD występuje bardzo rzadko – około 0,8–1,6 przypadków na 100 000 ludności, w tym AMN to 25–28% przypadków [1].

X-ALD należy do grupy schorzeń peroksysomalnych wywołanych defektem enzymatycznym przebiegającym bez uszkodzenia struktury peroksysomu. Istota choroby polega na gromadzeniu się długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA – *very long chain fatty acids*) w istocie białej mózgu, w nerwach obwodowych, korze nadnerczy i jądrach oraz na występowaniu kwasu-

cy. Choroba jest spowodowana mutacją punktową lub delecją genu *ABCD1* zlokalizowanego na chromosomie Xq28. Zmutowany gen wytwarza nieprawidłowe białko, które jest częścią apoenzymu lignoceryl – CoA-ligazy, co upośledza betaoksydację VLCFA, powodując ich nagromadzenie w narządach i tkankach oraz ich uszkodzenie. Nie stwierdza się zależności między rodzajem mutacji, jej lokalizacją a ciężkością stanu klinicznego. Sugeruje to istnienie kolejnego genu uczestniczącego w patogenezie X-ALD. Zmiany zapalno-demielinizacyjne obserwowane w tym schorzeniu przypominają stwardnienie rozsiane, sprzężone z genami układu HLA klasy II (*DRB1.15*). W przypadku X-ALD wykazano związek z allelami układu HLA-DRB1.16 [2].

Obraz kliniczny ALD charakteryzuje się dużą zmiennością fenotypową. Zwraca uwagę to, że w schorzeniach recesywnych sprzężonych z chromosomem X chorują chłopcy. U kobiet nosicielek nie występują zazwyczaj objawy kliniczne, jednak z powodu lionizacji część ich komórek ma allel

zmutowany na chromosomie X-aktywnym. Z tego powodu tylko u części kobiet występują objawy choroby, zwykle o niewielkim nasileniu.

W przypadku najczęstszej dziecięcej postaci mózgowej, rozpoczynającej się w pierwszej dekadzie życia, rozwój chłopców początkowo przebiega prawidłowo. Następnie pojawiają się zmiany zachowania przebiegające z negatywizmem, agresją oraz zaburzeniami pamięci mogącymi osiągać stopień głębokiego otępienia. W dalszym przebiegu obserwuje się objawy uszkodzenia dróg piramidowych z zaburzeniami chodu, zanik nerwów wzrokowych, dysfagię, głuchotę, napady padaczkowe. Stopniowo dołączają się objawy niewydolności kory nadnerczy – powoli narastające osłabienie, chudnięcie, nadmierna pigmentacja skóry, hipotonia, wzmożone zapotrzebowanie na sól. W przypadku dołączenia stresu psychofizycznego lub zakażenia może nagle wystąpić przełom nadnerczowy, manifestujący się znacznym nasileniem objawów niewydolności kory nadnerczy z wymiotami, dalszym spadkiem ciśnienia tętniczego, tachykardią, hiponatremią i hiperkaliemią [2, 3].

Schorzenie ma charakter postępujący. Śmierć chorego następuje zwykle 1–10 latach od początku choroby i jest związana z postępującym, rozległym uszkodzeniem układu nerwowego.

Drugim co do częstości wariantem genotypowym adrenoleukodystrofii jest adrenomieloneuropatia, której objawy występują w drugiej dekadzie życia. Klinicznie manifestuje się paraparezą spastyczną, zaburzeniami czynności zwieraczy, ataksją mózdkową, upośledzeniem czucia, polineuropatią i objawami niedoczynności kory nadnerczy. Obserwuje się także hipogonadyzm lub impotencję. Często współistnieją objawy psychiatryczne, zwłaszcza zaburzenia pamięci z otępieniem i zaburzenia emocjonalno-osobowościowe. Podobny zespół może występować u 15% kobiet heterozygotycznych pod względem mutacji genu *ALD* [4]. Ze względu na objawy wieloogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u chorych często mylnie rozpoznaje się stwardnienie rozsiane [1].

W badaniu histopatologicznym rdzenia kręgowego w przypadkach z AMN stwierdza się zmiany demielinizacyjne oraz wsteczne o charakterze obumierania wypustek *dying-back*. W mózgu, nadnerczach i jądrach obserwuje się natomiast blaszkowate wtręty cytoplazmatyczne [2, 3].

W badaniach pomocniczych w ALD stwierdza się podwyższony poziom VLCFA w osoczu i hodowli fibroblastów skóry oraz wzrost stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Tomografia komputerowa mózgowia uwiadcza obszary o zwiększonej i zmniejszonej gę-

stości w okolicach ciemieniowo-potylicznych, a w badaniu MRI obszary demielinizacji [5].

Badanie histopatologiczne nadnerczy w warstwie kłębkowej i siatkowej ujawnia rozдуте komórki kory z prążkowaną cytoplazmą i mikrowodniczkami. W preparatach z nerwu łydkowego i jąder stwierdza się wtręty z blaszkowatych nawarstwień lipidów. Badanie mózgu wykazuje rozległą demielinizację z okołonaczyniowymi naciekami z komórek limfocytarnych i plazmatycznych [2].

W leczeniu w przypadkach niewydolności kory nadnerczy stosuje się gliko- i mineralokortykosteroidy w dawkach substytucyjnych. Leczenie przyczynowe jest nieznane. W celu zmniejszenia endogennej syntezy VLCFA niektórzy autorzy stosowali olej Lorenzo oraz restrykcyjną dietę pozbawioną kwasów tłuszczowych o długich łańcuchach. Nie obserwowano jednak wyraźnej poprawy klinicznej [1–3]. Niektórzy sądzą, że takie postępowanie ma sens tylko w okresie przedobjawowym. Istnieją doniesienia o korzystnym działaniu przeszczepu szpiku, który może zatrzymać postęp choroby [2]. Uważa się, że reakcja zapalna w ALD jest związana z nadmiarem VLCFA w lipidach mieliny w obszarze demielinizacji. Makrofagi pacjentów z X-ALD nie są zdolne do usuwania i niszczenia VLCFA. Komórki dawcy szpiku zawierające prawidłowo funkcjonujące peroksy-somy, mogą przekraczać barierę krew–mózg biorcy i korygować deficyt enzymatyczny. W leczeniu X-ALD podejmowano także eksperymentalne próby immunoterapii z zastosowaniem interferonu beta, talidomidu oraz plazmaferezy. Okazały się jednak nieskuteczne. Obiecujące są pierwsze próby terapii genowej [1, 2].

Autorzy przedstawiają przypadek młodego mężczyzny z rozpoznaniem rzadkiego zespołu AMN ze względu na możliwe trudności diagnostyczne oraz dla podkreślenia konieczności ścisłej współpracy specjalisty neurologa i endokrynologa w prowadzeniu chorego.

Opis przypadku

28-letniego mężczyznę hospitalizowano w Klinice Neurologii AM we Wrocławiu w grudniu 2003 r. (nr hist. chor. 18543/03). Na podstawie wywiadu stwierdzono od około 7 lat postępujące pogorszenie sprawności chodu z towarzyszącym uczuciem sztywności mięśni podudzi. W rodzinie chorego nie obserwowano schorzeń układu nerwowego oraz zaburzeń hormonalnych. W marcu 2001 r. pacjenta obserwowano na oddziale neurologicznym z powodu podejrzenia stwardnienia rozsianego, którego ostatecznie nie potwierdzono. Od sierpnia 2001 r. narastało u niego osłabienie,

brak łaknienia z utratą masy ciała oraz ciemnienie skóry. Wystąpił także incydent nagłego zasłabnięcia z wymiotami i głęboką hipotonią. Chory został przyjęty na oddział wewnętrzny, gdzie na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych, w tym szczególnie hiponatremii – 124 mEq/l i hiperkaliemii – 6,4 mEq/l oraz niskiego profilu kortyzolu (godz. 6:00 – 28 ng/ml; godz. 20:00 – 26 ng/ml przy normie 94–260 ng/l rano i 18–127 ng/ml wieczorem) rozpoznano niedoczynność kory nadnerczy. W marcu 2002 r. w czasie hospitalizacji na oddziale neurologii stwierdzono podwyższone stężenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) do wartości charakterystycznych dla chorych X-ALD/AMN.

W październiku 2003 r. chory był hospitalizowany w Klinice Endokrynologii i Diabetologii AM we Wrocławiu w celu wykonania kontrolnych badań hormonalnych i ewentualnej optymalizacji leczenia substytucyjnego. Z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono jedynie cisawą skórę. Wartości ciśnienia tętniczego kształtowały się w granicach 110/60–120/80 mm Hg. Z odchyień w badaniach dodatkowych stwierdzono wysokie stężenie ACTH – 1002 pg/ml (norma 0,0–46 pg/ml) przy prawidłowych stężeniach sodu i potasu w surowicy, podwyższonym wydalaniu wolnego kortyzolu z moczem do 242,2 ng/24 h (norma: do 85 ng/24 h) oznaczanym w czasie przyjmowania 30 mg hydrokortyzonu i 0,05 mg Cortineffu na dobę oraz obniżone wydalanie aldosteronu do 2,54 µg/24h (norma: 6–2 µg/24 h). Stwierdzono także obniżone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) we krwi do 28,7 µg/dl (norma: 80–560 µg/dl). Stężenie prolaktyny było nieznacznie podwyższone do 27,4 ng/ml (norma: 2,5–17 ng/ml). Stężenia gonadotropin, testosteronu, hormonu wzrostu, tyreotropowego, hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwciężkowców: antymikrosomalnych i antytyreoglobulinowych były prawidłowe. Oznaczono także stężenia w surowicy witaminy B₁₂, wapnia, fosforu i parathormonu, uzyskując wartości mieszczące się w granicach normy. Badanie rezonansowe wykazało prawidłowy obraz przysadki i struktur okołosiodłowych.

Całokształt obrazu klinicznego, w tym dobre samopoczucie chorego, dobre ciśnienie tętnicze krwi oraz prawidłowa natremia i kaliemia pozwalają stwierdzić, że stosowana substytucja hormonalna była właściwa i powinno się ją kontynuować. Zgłaszane stopniowo nasilające się trudności przy poruszaniu spowodowały przyjęcie chorego do Kliniki Neurologii. W badaniu przedmiotowym stwierdzano niedowład czterokończynowy z przewagą w kończynach dolnych, ze wzmożonym spastycznie napięciem mięśni, wygórowanymi odruchami głębokimi i obustronnie dodatnim objawem

Babińskiego. Poza tym obserwowano hiperlordozę lędźwiową. Badanie MRI uwidocznilo prawidłowy obraz mózgowia i przestrzeni płynowych wewnątrzczaszkowych. W zapisie EEG opisano nieregularną czynność podstawową obu półkul, grupy fal theta 6–7 c/s w okolicy ciemieniowo-skroniowo-potylicznej lewej. Latencje wzrokowych potencjałów wywołanych mieściły się obustronnie na górnej granicy normy; amplituda odpowiedzi była prawidłowa. Audiogram wykazał niedosłuch przewodzeniowy do 35 dB po stronie prawej. W badaniu słuchowych pniowych potencjałów wywołanych stwierdzono obustronnie wydłużone latencje składowych II – V oraz interlatencje międzyszczytowe I – III, III – V i I – V. Wynik badania dna oka był prawidłowy. W elektroneurografii obserwowano obustronne zmiany korzeniowe, lędźwiowo-krzyżowe z przewagą po stronie prawej; współczulna reakcja skórna (SSR – *sympathetic skin response*) charakteryzowała się obustronnie niską amplitudą i prawidłowymi latencjami. W badaniu psychologicznym nie stwierdzono zaburzeń funkcji poznawczych ani zmian emocjonalno-osobowościowych.

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny oraz wyniki badań pomocniczych z podwyższonym stężeniem długołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych, rozpoznano czystą postać AMN o skąpoobjawowym przebiegu klinicznym.

W leczeniu kontynuowano zaleconą przez endokrynologa substytucję hormonalną oraz włączono leki miorelaksacyjne.

Omówienie

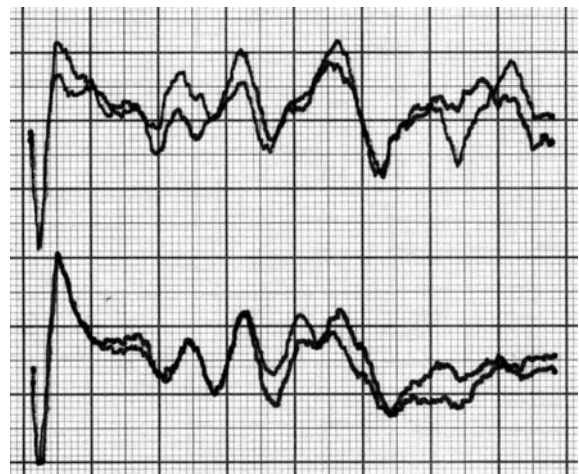
Dla obrazu klinicznego adrenomieloneuropatii jest charakterystyczne współistnienie objawów demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego i przewlekłej niedoczynności kory nadnerczy [6]. Zaburzenia neurologiczne obejmują rozsiane objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (zespół mózdkowy, piramidowy, zaburzenia czucia głębokiego i czynności zwieraczy) z zaburzeniami osobowości i pamięci oraz uszkodzenie obwodowego układu nerwowego (polineuropatia) [1].

W badaniu TK obserwuje się zmniejszenie gęstości istoty białej mózgu, pasmowate obszary o zwiększonej i zmniejszonej gęstości w okolicach ciemieniowo-potylicznych. W badaniu MRI są widoczne zmiany typowe dla leukodystrofii – symetryczne obszary demielinizacji obejmujące istotę białą okołokomorową płatów potylicznych, częściowo ciemieniowych i płat ciała modelowatego. Zmiany stopniowo rozprzestrzeniają się w kierunku czołowym. Przyjmuje się, że w około 10% przypadków X-ALD demielinizacja rozpoczyna

się w płatach czołowych. W obrazach T2-zależnych wyróżnia się dwie strefy aktywności choroby: strefę tylną, która wykazuje bardzo hiperintensywny sygnał, odpowiadając obszarowi całkowicie zdmielinizowanemu oraz strefę przednią, która wykazuje sygnał o mniejszej intensywności, stanowiąc strefę aktywnej demielinizacji bez cech procesu zapalnego. Po podaniu środka kontrastowego wzmacnia się obszar odpowiadający strefie zapalenia, oddzielający dwie wyżej opisane strefy [2, 5].

Na podstawie obrazu MRI mózgu rozróżnia się dwa podtypy AMN: typ *pure* – z prawidłowym obrazem mózgowia, z zanikiem rdzenia piersiowego oraz typ *cerebral* – z obecnością ognisk demielinizacyjnych w zakresie dróg długich lub rozległą demielinizacją istoty białej półkul mózgu [1].

W opisanym przez autorów przypadku stwierdzano cechy tetraparezy kończyn z wyraźną przewagą w kończynach dolnych oraz zaburzenia słuchu. Nie obserwowano objawów uszkodzenia innych części układu nerwowego, w tym mózdzku, drogi wzrokowej oraz obwodowego układu nerwowego. W badaniu psychologicznym nie stwierdzano zaburzeń funkcji poznawczych. Zaobserwowana wcześniej przewlekła niewydolność kory nadnerczy była dobrze substytuowana hydrokortyzonem w dawce 30 mg dziennie oraz fludrokortyzonem w dawce 0,05 mg dziennie. Świadczyło o tym dobre samopoczucie chorego i dość dobra wydolność fizyczna, prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, prawidłowa natremia i kaliemia oraz właściwa aktywność reninowa osocza. Obniżone stężenie DHEA-S, jednego z głównych steroidów nadnerczowych, występujących u osób zdrowych w stosunkowo wysokich stężeniach, potwierdza jedynie istnienie przewlekłej niedoczynności nadnerczy i skłania do ewentualnego włączenia substytucji dehydroepiandrosteronem (DHEA). Ma on słabe właściwości androgenowe i jest równocześnie prekursorem do wydzielania innych androgenów – androstendionu i testosteronu, które w niewielkich ilościach są także wydzielane przez zdrowe nadnercza [6]. W przeważającej większości androgeny u mężczyzn są wytwarzane w jądrach. Stężenie testosteronu we krwi u opisywanego chorego było prawidłowe, co wraz z właściwym stężeniem gonadotropin świadczy o prawidłowej funkcji osi podwzgórze–przysadka–jądra. Nie ma do tej pory wśród badaczy jednoznacznego stanowiska odnośnie do konieczności włączania substytucji za pomocą dehydroepiandrosteronu u chorych na przewlekłą niedoczynność kory nadnerczy [6, 9]. Od kilku lat panuje nie całkiem udowodniony pogląd, że substytucja DHEA stosowana także u zdrowych ludzi z obniżonymi stężeniami tego hormonu, co



Ryc. 1. H.H., lat 28, wydłużone latencje składowych II–V oraz interlatencje słuchowych pniowych potencjałów wywołanych

Fig. 1. H.H., 28-year-old man, the prolonged II–V and interlatents of BAEP

fizjologicznie postępuje wraz z wiekiem, hamuje postęp miażdżycy i innych schorzeń degeneracyjnych oraz poprawia jakość życia [7, 8]. Stwierdzone u opisywanego chorego stężenie ACTH ponad 20-krotnie przekraczające górną granicę normy jest związane z niedostatecznym hamowaniem funkcji adrenokortykotropowej przysadki w następstwie niedoboru endogenego kortyzolu. Nie stwierdzono cech gruczolaka w przysadce, który mógłby wydzielać ACTH. Należy uznać, że wysokie stężenie ACTH jest typowym hormonalnym objawem choroby Addisona. Dobry stan kliniczny chorego, w tym szczególnie prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, stężenia sodu i potasu we krwi przemawiają za tym, że stosowana substytucja hormonalna jest optymalna i nie wymaga zwiększenia. Stężenie ACTH nie jest wykładnikiem wyrównania hormonalnej funkcji nadnerczy, jednakże stwierdzone w tym przypadku bardzo wysokie jego wartości w przyszłości będą wymagać wykonania kontrolnego badania obrazowego pod kątem obserwacji w kierunku autonomizacji komórek adrenokortykotropowych i możliwości pojawienia się gruczolaka. Stwierdzone nieznacznie podwyższone stężenia prolaktyny w surowicy jest najpewniej następstwem pobudzenia jej wydzielania przez wysokie stężenie ACTH. Ponieważ przewlekła niedoczynność nadnerczy, która najczęściej ma podłoże immunologiczne może współistnieć z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, a szczególnie z chorobą Hashimoto, niedokrwistością złośliwą Addisona-Biermera, hipogonadyzmem lub niedoczynnością przytarczyc, jako tzw. autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogrzuczołowej [9], wykonano

no stosowne badania w kierunku diagnostyki tych schorzeń. Nie wykazano w opisywanym przypadku cech współistnienia innych endokrynopatii, a także chorób o podłożu immunologicznym.

Opisany przypadek własny charakteryzuje się stosunkowo skąpoobjawową manifestacją neurologiczną oraz nieobecnością zmian w badaniach obrazowych ośrodkowego układu nerwowego, co można tłumaczyć dużą zmienną fenotypową schorzenia oraz jego powolną progresją. Przypadek należy sklasyfikować jako tak zwaną postać *pure*, o czym świadczy prawidłowy obraz mózgowia

w kolejnym badaniu MRI. Nie stwierdzono także elektrofizjologicznych cech uszkodzenia drogi wzrokowej oraz objawów polineuropatii. Odnotowano natomiast objawy uszkodzenia drogi słuchowej, co potwierdzono w badaniu słuchowych pniowych potencjałów wywołanych (ryc. 1). Zgodnie z piśmiennictwem, w takich przypadkach istnieją wskazania do powtarzania badań obrazowych, ponieważ stwierdzono, że pojawienie się lub nasilenie zmian opisanych w tych badaniach poprzedza rozwój choroby i wystąpienie kolejnych objawów uszkodzenia układu nerwowego [3, 4].

Piśmiennictwo

- [1] **Drozdowski W:** AMN – późna postać adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X. *Neurol Neurochir Pol* 2004, 38 (2), 143–146.
- [2] **Marszał E et al.:** Leukodystrofie oraz inne choroby ośrodkowego układu nerwowego z uszkodzeniem istoty białej u dzieci i młodzieży. Śl. AM, Katowice 1998.
- [3] **Rowland LP et al.:** *Neurologia Meritta*. Urban & Partner, Wrocław 2004.
- [4] **Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW:** AMN: A neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000, 59 (2), 89–102.
- [5] **Bekiesińska-Figatowska M:** Choroby istoty białej. W: *Neuroradiologia*. Pod red. Walecki J, wydanie I, Upowszechnianie Nauki-Oświata „UN-O”, Warszawa 2000, 147–147.
- [6] **Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB:** Glukokortykosteroidy i androgeny nadnerczowe. W: *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Red.: Greenspana FS, Gardnera DG, wydanie I polskie, CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2004, 363–406.
- [7] **Svec F, Porter JR:** Dehydroepiandrosterone and the endocrine aging process. *Curr Opin Endocrinol Diabet* 1996, 3, 117–124.
- [8] **Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B:** Decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82, 2396–2402.
- [9] **Bednarek-Papierska L:** Niedoczynność kory nadnerczy. *Endokrynol Pol* 2003, 54, 5, 616–622.
- [10] **Bednarek-Tupikowska G:** Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej. *Wiad Lek* 1994, 47, 3–4, 135–137.

Adres do korespondencji:

Grażyna Bednarek-Tupikowska
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM
ul. L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 1.02.2005 r.

Po recenzji: 24.06.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 24.06.2005 r.

Received: 1.02.2005

Revised: 24.06.2005

Accepted: 24.06.2005