

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:  
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

Тема: X-сцепленная адренолейкодистрофия.

Выполнила: ординатор 2 года обучения  
кафедры нервных болезней с курсом ПО  
специальности 31.08.42 Неврология

Парамонова А.И

Красноярск 2022

## **Оглавление.**

1. Введение .....	стр. 3
2. Патогенез .....	стр. 3
3. Клиника .....	стр. 4
4. Диагностика .....	стр. 6
5. Лечение .....	стр. 7
6. Прогноз .....	стр. 7
7. Список литературы .....	стр. 8

## **Введение.**

X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-АЛД) – наследственное заболевание обмена веществ с X-сцепленным рецессивным типом наследования, характеризующееся сочетанным поражением периферической, центральной нервной системы и надпочечников. Является наиболее частой нозологической формой из группы пероксисомных заболеваний. Заболевание встречается с частотой 1:20000 живых новорожденных.

Первое описание клинического случая с характерной симптоматикой сделано докторами Haberfeld и Spieler в 1910 г., которые наблюдали двух больных братьев, первый ребенок погиб в возрасте 8 лет, у второго клинические проявления манифестировали с 6 лет, когда появились изменения поведения, нарушения памяти, координации, стало снижаться зрение, мышечный тонус повысился по спастическому типу, появилась гиперпигментация кожных покровов. При патоморфологическом исследовании мозга была выявлена демиелинизация, заболевание получило название «диффузный периаксиальный энцефалит». В дальнейшем с 1980-х годов начались активные биохимические исследования, было обнаружено патологическое повышение очень длинноцепочечных жирных кислот, связанное с пероксисомными нарушениями.

## **Патогенез.**

Для X-АЛД определен структурный ген ABCD1, локализованный в терминальном сегменте длинного плеча X-хромосомы в локусе Xq28, который был идентифицирован методом позиционного клонирования в 1993 г. Ген имеет 19 000 пар нуклеотидов, содержит 10 экзонов и кодирует пероксисомный белок ALDP (трансмембранный белок-транспортер), чье мутационное изменение приводит к нарушению транспорта очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы. Отсутствие деградации насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых *de novo* в пероксисомах, — основной пусковой механизм патогенеза болезни на молекулярном уровне. В норме максимальные концентрации ОДЦЖК содержатся в миелиновых липидах (цереброзиды и сульфатиды). Первичное нарушение  $\beta$ -окисления ОДЦЖК и их избыток приводят к дестабилизации структуры и распаду миелина, вторичной активации цитокинового ответа с привлечением в центральную нервную систему Т-лимфоцитов и макрофагов, что влечет за собой повреждение гематоэнцефалического барьера и развитие выраженной воспалительной демиелинизации. Нарушение функции коры надпочечников связано с токсическим действием холестеринных эфиров с аномальной структурой.

Селективное поражение надпочечников и спинного и головного мозга является отличительным признаком X-АЛД. При детской церебральной форме отмечается выраженная воспалительная реакция белого вещества головного мозга с поражением теменно-затылочных областей, мозолистого тела, задней части внутренней капсулы, пирамидного пути, моста и продолговатого мозга.

При гистологическом исследовании выявляется утрата миелинизированных аксонов и олигодендроцитов, реактивный астроцитоз, астроглиоз. На границе демиелинизации отмечается выраженное периваскулярное воспаление с накоплением макрофагов и лимфоцитов.

### **Клиническая картина.**

В зависимости от возраста дебюта, клинической картины и скорости прогрессирования неврологических симптомов выделяют несколько клинических форм X-АЛД:

- церебральные формы: детская, юношеская и взрослая;
- адреномиелоневропатия;
- изолированная надпочечниковая недостаточность;
- бессимптомная форма при наличии биохимических изменений;
- атипичная форма;
- X-АЛД у гетерозиготных носительниц.

*Детская церебральная форма:* характеризуется поведенческими, интеллектуальными и двигательными нарушениями. Возраст дебюта приходится в среднем на период 5-8 лет, при этом у большинства детей неврологические и психические расстройства развиваются раньше, чем клинические и биохимические маркеры надпочечниковой недостаточности. Наиболее частые ранние симптомы – гиперактивное или аутистическое поведение, эпизоды агрессивности, снижение памяти, появляются сложности обучения в школе. Вскоре присоединяются прогрессирующая деменция, нарушения походки, слуха и зрения (в виде острой потери зрения, гомонимной гемианопсии, зрительной агнозии, атрофии зрительных нервов). Позднее могут присоединиться признаки надпочечниковой недостаточности – гиперпигментация кожных покровов, общая слабость, периодически возникающая рвота и тошнота. Редко в дебюте заболевания могут наблюдаться фокальные и мультифокальные судороги. Для данной формы характерно медленное прогрессирование в начальной фазе с последующим резким ухудшением. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, резистентные к

противоэпилептической терапии. Смертельный исход наступает в период от 1 года до 15 лет от дебюта заболевания.

*Юношеская церебральная форма:* манифестирует в возрасте от 10 лет до 21 года, по клиническим проявлениям сходна с детской формой.

*Взрослая церебральная форма:* встречается редко, составляет около 3% всех случаев Х-АЛД, возрастной диапазон манифестации варьируется в широких пределах, в среднем в промежутке от начала третьего до пятого десятилетия жизни. Часто первыми симптомами являются выраженные психиатрические нарушения по типу шизофреноподобного синдрома, быстро прогрессирующая деменция. Также могут присоединяться зрительные нарушения с выпадением полей зрения, дисфагия.

*Взрослая форма с аденомиелонейропатией:* наиболее частая форма заболевания у взрослых, в среднем манифестирует в промежутке от 15 до 50 лет, при этом часто надпочечниковые нарушения в виде гиперпигментации кожи могут наблюдаться с раннего детства. Надпочечниковая недостаточность предшествует или появляется одновременно с неврологической симптоматикой. При неврологическом исследовании на начальных этапах выявляют нижний парапарез, снижение вибрационной чувствительности. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов. У большинства пациентов со временем присоединяются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств.

*Изолированная надпочечниковая недостаточность:* встречается в 10% случаев, характерны типичные симптомы хронической надпочечниковой недостаточности.

*Бессимптомная форма (с наличием биохимического дефекта):* может наблюдаться среди родственников больных, однако не исключено, что данное состояние относится к досимптомной стадии болезни.

*Атипичная форма:* характеризуется изолированными мозжечковыми симптомами без надпочечниковой недостаточности.

У *гетерозиготных носительниц* также могут проявляться неврологические симптомы, в тяжелых случаях схожие с церебральной формой, однако чаще протекающие как аденомиелонейропатия. Редко может сочетаться с надпочечниковой недостаточностью.

## Диагностика.

Диагностика Х-АЛД заключается в комплексной оценке нейрофизиологических, нейрорадиологических, биохимических и молекулярно-генетических данных.

При исследовании зрительных, слуховых, соматосенсорных вызванных потенциалов снижается скорость проведения нервного импульса, на электроэнцефалограмме также регистрируются нарушения.

Результаты нейрорадиологических исследований головного мозга (компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ)) на начальных стадиях заболевания при церебральных формах демонстрируют гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном изображении (T2W) в области валика мозолистого тела. На этой стадии накопления внутривенно введенного контрастного препарата в измененном белом веществе не наблюдается. При прогрессировании Х-АЛД происходит симметричное диффузное поражение затылочных и заднетеменных отделов и прилежащего субкортикального белого вещества, нарастает воспаление в очагах демиелинизации, что ведет к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и, как следствие, накоплению контрастного вещества в этих зонах. Наличие демиелинизации в каудальных отделах большого мозга соответствует корковым нарушениям зрения и слуха у больных. Интенсивность сигнала в T2W свидетельствует о распаде миелина, а также о наличии воспалительной реакции. Аденомиелонейропатия протекает медленно по сравнению с церебральными формами и сопровождается демиелинизацией спинного мозга и периферических нервов.

По ЭНМГ обнаруживаются изменения, сходные с таковыми при аксональной, сенсорной полинейропатии.

Своевременная диагностика болезни возможна при случайном нейрорентгенологическом скрининге у детей с начальными изменениями валика мозолистого тела и у sibсов больных Х-АЛД как с наличием, так и без наличия накопления контрастного препарата.

Лабораторная диагностика Х-АЛД включает использование биохимических и молекулярно-генетических методов. В плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов обнаруживается повышение ОДЦЖК. Для диагностики Х-АЛД определяют количество докозановой (C22), тетракозановой (C24) и гексакозановой (C26) кислот, а также соотношения C24/C22 и C26/C22. Гетерозиготное носительство родственников пробанда по материнской линии определяют путем количественного определения ОДЦЖК в плазме крови. Повышение уровня

ОДЦЖК в плазме крови и мембранах эритроцитов не зависит от возраста и является одним из основных маркеров пероксисомных заболеваний.

При проведении ДНК-диагностики мутации в гене ABCD1 обнаруживаются во всех случаях обследования больных X-АЛД с биохимически верифицированным диагнозом. К настоящему времени представлена информация о более 800 различных мутантных вариантах гена ABCD1. Для этой патологии характерен низкий процент одинаковых мутаций, уровень мутаций de novo составляет 8–9 %.

### **Лечение.**

Одним из подходов к лечению X-АЛД является низкожировая диета с целью нормализации содержания ОДЦЖК в плазме. Для этого ранее использовалось глицеротриолеатное масло, при назначении которого уровень ОДЦЖК снижался на 30–40 %. Смесь эруковой и олеиновой кислот в соотношении 1:4 (масло Лоренцо), назначавшееся пациентам с X-АЛД во многих медицинских центрах, дает положительный результат на доклинической стадии болезни, тогда как для больных с выраженными неврологическими нарушениями прием этого диетического продукта имеет низкую эффективность. Пациентам с надпочечниковой недостаточностью показана стероидная терапия под контролем уровня гормонов и электролитов.

Основным методом лечения на сегодняшний день является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) больным X-АЛД с детской и юношеской церебральными формами с незначительным или умеренно выраженным поражением центральной нервной системы. При этом наблюдается улучшение психических функций и обратное развитие аномалий, выявляемых на КТ/МРТ. Однако высокий риск тяжелых инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде ограничивает широкое применение данного метода. Разрабатываемые методы генотерапии в будущем будут представлять альтернативу трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### **Прогноз.**

При церебральных формах исход заболевания неблагоприятный, детский и юношеский варианты заканчиваются летальным исходом в период от 1 года до 15 лет от дебюта заболевания. Взрослая форма также быстро прогрессирует и приводит к глубокой инвалидизации и смертельному исходу через несколько лет после возникновения первых симптомов заболевания.

Более мягкий прогноз носит адреномиелонейропатия, в зависимости от тяжести клиники и степени прогрессирования продолжительность жизни различна.

### **Список использованных источников:**

1. Жан Айкарди. Заболевания нервной системы у детей / Жан Айкарди – М.: Бином, 2013 г, том 1, стр 366-367.
2. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. – М.: Литтерра, 2019, стр. 284-293.
3. Еремина Е. Р. X-сцепленная адренолейкодистрофия: некоторые сведения о заболевании. / Еремина Е.Р. – Улан-Удэ: Вестник бурятского государственного университета, 2015г, вып. 12, стр. 57-62.
4. Волкова А.Р., Лискер А.В., Остроухова Е.Н. Адренолейкодистрофия у больного с первичным гипокортицизмом. – Санкт-Петербург: Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019, том 8, №1, стр. 63-66.