

---

Tatjana Nišić, Jasmina Ćirić, N. Dragašević-Mišković<sup>1</sup>, Miloš Stojanović,  
Biljana Beleslin, Mirjana Stojković, Slavica Savić, Tijana Lalić,  
M. Barać, Miloš Žarković

## ADRENALOLEUKODISTROFIJA

**Apstrakt:** Adrenaloleukodistrofija (ALD) predstavlja bolesti akumulacije masnih kiselina veoma dugih lanaca u tkivima po celom telu. Najteže pogođena tkiva su mijelin u centralnom nervnom sistemu, kora nadbubrežne žlezde i Leidig ćelije u testisima. Klinički, ALD je heteroehogeni poremećaj, predstavljajući se sa nekoliko različitih fenotipova, i ne postoji jasan obrazac genotip-fenotip korelacije.

**Prikaz slučaja:** Pacijent A. A, star 50 godina, u trećoj godini života dijagnostikovao primarni hipokortizizam, od 45. godini života ima tegobe: malaksalost, glavobolje, vrtoglavice, zanošenje udesno, noćno umokranje, povremena inkontinencija urina. Razgovara sam sa sobom, godinu dana svakodnevno boravi na groblju, povremeno više nekontrolisano a da se kasnije toga ne seća.

Stanje spinocerebelarne ataksije i diskretnog levostranog piramidalnog deficita sa inkontinencijom urina i psihijatrijskim problemima zahtevalo je dodatno ispitivanje. U saradnji sa Klinikom za neurologiju sprovedena dijagnostika. Rezultati ispitivanja su pokazali da pacijent boluje od X-zavisne adrenaloleukodistrofije sa zahvaćenošću centralnog i perifernog nervnog sistema.

ALD genetski je poremećaj koji prenosi majka na sina. Posledica je mutacija u genu ABCD1 smještenom na X hromozomu, što dovodi do nedostatka ili disfunkcije transmembranskog proteina ALDP (prenosi VLCFacyl-CoA estrazu iz citosola u peroksidom i time učestvuje u beta oksidaciji). Metabolički poremećaj se karakteriše narušenom beta oksidacijom masnih kiselina veoma dugih lanaca (C>22), pri čemu se one nagomilavaju u plazmi i tkivima. Akumulacija masnih kiselina veoma dugačkog lanca deluje toksično jer: ima disruptivni efekat na strukturu, stabilnost i funkciju ćelijske membrane, smanjuje oslobađanje kortizola iz humanih adrenokortikalnih ćelija, destruiše astrocite i oligodendrocite, uzrokuje oksidativni stres i oštećuje proteine, aktivira mikrogliju i apop-

---

<sup>1</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije; Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, nisictanja@gmail.com

tozu. Narušava sposobnost oligodendrocita i Švanovih ćelija da zadrže aksonalni integritet, što rezultuje oštećenjem aksona.

**Zaključak:** Kod našeg pacijenta hipokortizam dijagnostikovao u ranoj životnoj dobi je bio prvi znak bolesti i rana manifestacija X-vezane adrenaloleukodistrofije. Kod pacijenta muškog pola sa hipokorticismom treba razmotriti i adrenaloleukodistrofiju kao uzrok primarnog hipokortizma.

**Ključne reči:** adrenaloleukodistrofija, Addisonova bolest, X-vezano recesivno nasleđivanje.

## **UVOD**

Adrenaloleukodistrofija je recesivni, vezan za X hromozom, genetski poremećaj izazvan abnormalnošću u ABCD1 gena na X hromozomu. Ovaj poremećaj utiče na belu masu nervnog sistema i koru nadbubrega. Neki oboleli imaju insuficijencije nadbubrežne funkcije, što znači smanjenje lučenja hormona kao što su adrenalin i kortizol, ali i drugih hormona, pa oni imaju poremećaje krvnog pritiska, srčane frekvence, seksualnog razvoja i reprodukcije. Neke, od tih uticaja dovode do ozbiljnih neuroloških problema koji mogu uticati na mentalne funkcije i dovode do invalidnosti i smanjenja životnog veka. ALD je kategorisan u šest tipova na osnovu simptoma i starosti početka bolesti: cerebralnom ALD u detinjstvu, adolescentni tip cerebralne ALD, adrenomijeloneuropatija, cerebralne ALD kod odraslih, izolovana adrenalna insuficijencija i ALD koji se javlja kod žena.

ALD je najčešći uzorak leukodistrofija, čini oko polovine svih leukodistrofija. Prevalencija je oko 1 / 20,000–1 / 50.000 porođaja, a većina onih koji su pogođeni su osobe muškog pola. Oko polovine svih žena koje nose abnormalno ABCD1 gen će razviti neke simptome ALD.

Addison-ova bolest je redak poremećaj nadbubrežne žlezde. U većini slučajeva uzrok nije poznat. Simptomi mogu biti rezultat hronične i progresivne hipofunkcije kore (korteksa) nadbubrežne žlezde i dovodi do nedostatka hormona: kortizola i aldosterona. Nedostatak ovih hormona dovodi do niskog nivoa natrijuma i hlorida i visokih nivoa kalijuma (elektrolitni disbalans) u krvi. Neravnoteža elektrolita uzrokuje povećano lučenje vode, nizak krvni pritisak (hipotenziju) i nenormalno nizak nivo vode u telu (dehidracija). Glavni simptomi Addison-ove bolesti mogu: umor, slabost, gubitak apetita (anoreksija), često mokrenje, gastrointestinalne nelagodnosti i promene u pigmentacije kože.

Koncentracija veoma dugih masnih kiselina (VLFA) u krvnoj plazmi povišen je u 99% muškaraca sa ALD, a u oko 85% žena nosilaca abnormalnog ABCD1 gena. Molekularna testiranja za ABCD1 gen su dostupna i pre svega se koriste za potvrdu dijagnoze ako druga testiranja nisu konačna, potrebno je obezbediti genetsko saveto-

vanje sa članovima porodice i za prenatalnu dijagnostiku. Patološki testovi za funkciju nadbubrega se registruju kod 90% dečaka sa ALD koji imaju neurološke simptome i kod oko 70% muškaraca sa adrenomijeloneuropatijom.

Lečenje se odnosi na supstitucionu terapiju abnormalne adrenalne funkcije. Transplantacija koštane srži bila je uspešna kod pojedinaca koji su dijagnostikovani u ranim fazama ALD. Preporučuje se tretman kod psihologa, pedagoga, fizioterapeuta, urologa, a za porodicu i pomoć stručnih savetnika. Genetsko savetovanje se preporučuje sa obolelim osobama i članovima njihove porodice.

### ***PRIKAZ SLUČAJA***

Pacijent A. A. star 50 godina, hospitalizovan zbog malaksalosti, glavobolja, vrtoglavica, zanošenjem udesno pri hodu, noćnog umokravanja, povremene inkontinencije urina. Od drugih tegoba heteroanamnestički se saznaje da razgovara sam sa sobom, godinu dana unazad svakodnevno boravi na groblju, povremeno više nekontrolisano a da se kasnije toga ne seća. Pacijent je u trećoj godini života oboleo od TBC pluća, nakon čega je ubrzo dijagnostikovana i Addisonov-a bolest (na Institutu za majku i dete), gde se kontrolisao do 16. god. od postavljanja dijagnoze na supstituciji Hydrocortizonom 10+10+5 mg 1991. god. (u 28. god), samoinicijativno prekinuo supstituciju i bio bez terapije 10 godina. U tom periodu se dobro osećao, čak i pored perioda gripa sa febrilnošću (nije bilo malaksalosti, niti je koža potamnela više nego ranije). Terapija ponovo uvedena u decembru 2002. god kada se javio lekaru zbog glavobolja. Koža je tamnije prebojena od detinjstva. Od 20. godine kosa se difuzno proređuje. Od 2004. godine ima potiljačne glavobolje koje su vremenom spontano prestale. Od istog perioda ima i zanošenje pri hodu uglavnom udesno, naročito pri naglom uspravljanju, ali i bez naglih promena položaja tela. U ličnoj anamnezi: u detinjstvu operacija krajnika. TBC pluća u 3. god. života. U porodičnoj anamnezi: majka je lečena na Klinici za neurologiju 1992. godine (u svojoj 64. godini života) zbog trnjenja u nogama, otežanog i nesigurnog hoda. Dg: Hereditarna spastična parapareza. Tetka, majčina sestra, imala je problema sa hodom koji su se javili oko 40. godine, nema detalja o bolesti. Inače je oženjen, ima dva sina.

Pacijent uobičajene osteomuskularne građe, BMI 19,3kg/cm<sup>2</sup>, afebrilan, eupnoičan, acijanotičan, anikteričan, difuzno lako tamnije prebojene kože, bukalna sluznica normalno prebojena, gingive diskretno tamnije, palmarne brazde tamnije pigmentisane. Uredno hidriran bez periferne limfadenopatije i znakova hemoragijskog sindroma. Aktivno pokretan, hod ataksičan. Kosa difuzno proređena, nalaz na plućima uredan. Srčana radnja ritmična, tonovi jasni, šumova nema. TA 110/75mmHg, puls 61/min. Trbuh u ravni grudnog koša palpatorno bolno neosetljiv bez organomegalije. Noge bez edema.

U neurološkom nalazu: pacijent svestan, orijentisan, kranijalni nervi: nalaz bez ispada. Vrat slobodan, Meninegalni znaci negativni. Na gornjim i donjim ekstremitetima: trofiko, tonus uredni. Gruba mišićna snaga: pronacija leve ruke. Obe noge lako tonu, gruba mišićna snaga: ispitano po grupama mišića uredno MTR pojačan. Plantarni odgovor je levo babinski. Proba peta koleno, umerena ataksija, a na gornjim ekstremitetima blaga ataksija. Hod ataksičan. Povremeno se registruju pokreti koji bi mogli odgovarati horeičnim. Dg: Sy Cervicalle. Ataxia. Hemiparesis lat. sin. Laboratorijske analize: krvna slika, hepatogram, renalni parametri, elektrolitni status u granicama normale, zapaljenski sindrom negativan. Urin b.o. Hormonski status štitne žlezde u granicama normale. ACTH visok (1800), Hidrokortizonska kriva ukazuje na adekvatnu supstituciju. Aldosteron nizak, PRA u granicama normale. Testosteron u granicama normale. TU marker u granicama normale. EKG sinusni ritam, SF 65/min, PR 0,16 sec, kompletni blok desne grane, bez patoloških promena u ST segmentu i T talasu. RTG pluća i srca: obostrano hilobazalno vidi se pojačan plućni crtež. Senka srca normalne veličine. Bronhopneumonička infiltracija se ne vidi. MDCT glave: stara ishemijska lezija u projekciji cerebeluma levo. Stara ishemijska lezija u projekciji moždanog stabla sa desne strane. Izraženi znaci cerebelarne atrofije. Supratentorijalno su ventrikularni sistemi i subarahinodalni prostori prošireni kao znak izraženih reduktivnih promena. Konsultacija sa psihijatrom, Prema CT nalazu, pacijent psihoorganski izmenjen. Objektivno: ispravno orijentisan, bez psihičkih distonija u sferi percepcija, urednog mišljenja. Pregled magnetnom rezonancom endokranijuma, nalaz je ukazao na znake simetrične leukoencefalopatije/demijelinizacije u projekciji splenijuma korpusa kalozuma, periventrikularnoj beloj masi biparijentalno-okcipitalno, zadnjeg kraka kapsule interne, kortikospinalnog trakta, cerebelarno obostrano asociране sa olivo-ponto-cerebelarnom atrofijom, diferencijalno dijagnostički u prvom redu u sklopu Adrenalnoleukodistrofije.

Zbog sumnje na adrenalnoleukodistrofiju pacijent se prevodi na Kliniku za neurologiju radi daljeg ispitivanja. Elektromijelografija (EMG) nalaz: ukazuje na postojanje simetrične, umereno jake, senzomotorne i aksonalno demijelinizirajuće polineuropatije. Doppler krvnih sudova vrata je bio uredan. Transkranijalni doppler: indeksi pulsabilnosti su globalno viši (izraženije u vertebrobazilarnom slivu), što ukazuje na povišen otpor u nivou malih krvnih sudova. Pregledom parenhima: nema patoloških heterogenosti u regijama SN, povećan je dijametar III komore, ostali nalazi uredni. Standardni EEG u trajanju od 20 minuta – uredan nalaz. Paraneoplastična antitela su bila uredna. U serumu je hitotriozidaza bila u granicama normale. Vrednosti masnih kiselina veoma dugih lanaca u serumu: C26: 0 = 0,27ug/ml (0,14–0,86); C26/C22 = 0,010 (0,014–0,086); C24/C22 = 0,49 (0,74–1,627). Neuropsihološko testiranje-primetne su smetnje u egzekutivnom funkcionisanju. Termin „egzekutivne funkcije” odnosi se na skup veština ili postupaka potrebnih za efikasno rešavanje problema, planiranje i organizovanje,

samokontrolisanje, iniciranje, ispravljanje grešaka i regulisanje ponašanja. Skoro sve teorije o egzekutivnom funkcionisanju nastale su iz želje da se shvati uloga frontalnog režnja u kogniciji.

## **DISKUSIJA**

Adrenololeukodistrofija (ALD) genetski je poremećaj koji prenosi majka na sina. Posledica je mutacija u genu ABCD1 smještenom na X hromozomu, što dovodi do nedostatka ili disfunkcije transmembranskog proteina ALDP (prenosi VLCFAcyl-CoA estrazu iz citosola u peroksizom i time učestvuje u beta oksidaciji). Metabolički poremećaj se karakteriše narušenom beta oksidacijom masnih kiselina veoma dugih lanaca (C>22), pri čemu se one nagomilavaju u plazmi i tkivima. Akumulacija masnih kiselina veoma dugačkog lanca deluje toksično jer: ima disruptivni efekat na strukturu, stabilnost i funkciju ćelijske membrane, smanjuje oslobađanje kortizola iz humanih adrenokortikalnih ćelija, destruiše astrocite i oligodendrocite, uzrokuje oksidativni stres i oštećuje proteine, aktivira mikrogliju i apoptozu. Narušava sposobnost oligodendrocita i Švanovih ćelija da zadrže aksonalni integritet, što rezultuje oštećenjem aksona. Najčešće su oštećeni: mijelin u CNS-u, adrenalni korteks i Lajdigove ćelije u testisima. Kod ADL u vlaknu nervne ćelije nema mijelina, a bez mijelina nervne ćelije ne mogu normalno da funkcionišu (mijelinska opna deluje kao izolator i omogućava brzo provođenje električnih impulsa duž nervnih vlakana, kada je mijelin prekinut blokiran je prolaz jona i rastvora). Mijelin se ne može nadoknaditi pa se bolest s vremenom pogoršava. Dolazi do odumiranja funkcije organa i nemogućnosti kretanja (paralize). Incidenca ALD je 1: 17000 novorođenčadi. Moguće fenotipske prezentacije X-ALD kod osoba muškog pola: CEREBRALNA FORMA: dečija, adolescentna, adultna forma.

ADRENOMIONEUROPATIJA (AML), SPINOCEREBELARNA FORMA (selektivno zahvatanje cerebelarne bele mase – veoma retko), SAMO ADISONOVA BOLEST, ASIMPTOMATSKI ili PRESINTOMATSKI pacijenti. Dečija cerebralna ALD najbrže progresivna, najteže kliničke slike, najčešće počinje u detinjstvu (nikada pre 2,5 godine) sa deficitom kognitivnih sposobnosti: kompromitovano vizuospacijalno i vizuomotorno funkcionisanje ili pažnja i rezonovanje inicijalno: lošiji uspeh u školi, često se postavlja pogrešna dg ADHD. Dalje napredovanje bolesti dovodi da je bolesnik vezan za postelju, slep, u nemogućnosti da priča ili odgovara, hrani se preko nazogastrične sonde. Smrt obično nastupa 2 do 4 godine od početka simptoma. Rapidno neurološko pogoršanje je uzrokovano teškim inflamatornim procesom demijelinizacije koja primarno zahvata moždane hemisfere.

Adolescentna i adultna forma su ređe, simptomi slični kao kod dece, ali inicijalna progresija je sporija. Kod odraslih, retko je prepoznat početak kognitivne deterioracije od strane porodičnog ili radnog okruženja. Psihijatrijski poremećaji mogu imitirati

šizofreniju ili psihozu. Nekada: nagli početak i nakon perioda stabilnosti 10–15 godina. Trauma glave ili moždani udar mogu biti „okidači” za cerebralnu demijelinizaciju kod pacijenata sa X-ALD.

Skoro svi pacijenti sa X-ALD koji dožive odraslo doba razviju AML (adrenomioneropatija) u 30-im ili 40-im godinama života. Inicijalni simptomi su limitirani na kičmenu moždinu i periferne nerve. Pacijent razvija postepeno progresivnu spastičnu paraparezu, senzornu ataksiju sa narušenim vibratornim senzibilitetom, disfunkcijom sfinktera, bolom u nogama i impotencijom. Polineuropatija koja se elektrofiziološki verifikuje kod većine pacijenata je aksonopatija. Pre pojave MRI, AML je često pogrešno dijagnostikovana kao multipla skleroza ili hereditarna spastična parapareza. Sporo progresivan fenotip prouzrokuje tešku motornu nesposobnost donjih ekstremiteta i manju ili nesignifikantnu slabost ruku.

Sporo progresivan fenotip prouzrokuje tešku motornu nesposobnost donjih ekstremiteta i manju ili nesignifikantnu slabost ruku. 70% AML pacijenata ima adrenokortikalnu i testikularnu insuficijenciju. Kosa im je tanka i počinje da se proređuje u ranom odraslom dobu.

U odsustvu biomarkera koji bi mogli da nagoveste evoluciju bolesti, MRI endokranijuma ostaje jedino oružje da se detektuje evolucija u ranom stadijumu. Biohemijska dijagnostika: skrining novorođenčadi kvantifikacijom C26:0 lizofosfatidilholina u kapi krvi – identifikuje presimptomatske pacijente sa X-ALD. Određivanjem koncentracije masnih kiselina veoma dugih lanaca – elevacija vrednosti u plazmi – potvrđuje se dijagnoza kod pacijenata sa Adisonovom bolešću. 15% žena sa X-ALD ima normalne nivoe VLCFA u plazmi, te je metoda dijagnostičkog izbora. Molekularna – analiza mutacije ABCD1 gena. Na ALD treba misliti kada su u pitanju: mlađe muške osobe sa Adisonovom bolešću. Osobe sa kognitivnim ili neurološkim simptomima koji se pojačavaju, sa lezijama bele mase na MRI. Odrasli koji imaju fenotipsku prezentaciju hronične mijelopatije – povišene vrednosti VLCFA mogu da ukažu na druge poremećaje peroksizoma.

Važno je praćenje pacijenata zbog rane detekcije: adrenokortikalne insuficijencije i cerebralne ALD da bi se sprovela terapija. Uprkos značajnom stepenu rizika od mortaliteta, alogena transplantacija kostne srži ostaje jedina terapijska intervencija koja može da zaustavi progresiju cerebralne demijelinizacije kod bolesnika sa X-ALD-om, ako se procedura dovoljno rano sprovede.

Dečacima, ili odraslima, obolelima koji nemaju Adisonovu bolest, potrebna je jedanput godišnje kontrola kod endokrinologa. Dečaci bez neurološkog deficita: pratiti radiološke znake cerebralne ALD: MRI mozga svakih 6 meseci kod dece uzrasta 3 do 12 godina. Posle 12. godine incidenca dečije cerebralne forme opada, ali MRI treba raditi jedanput godišnje. Zbog mogućnosti rapidne

progresije bolesti, savetuje se da, čim se primete MRI abnormalnosti, treba raditi transplantaciju kostne srži.

Lorencovo ulje nije pokazalo da zaustavlja progresiju bolesti, čak i ako normalizuje nivo masnih kiselina u plazmi, ali kod presimptomatskih dečaka odlaže početak neuroloških simptoma.

## ***ZAKLJUČAK***

Pacijentu A. A. je u detinjstvu dijagnostikovao primarni hipokorticism, tada se smatralo da je hipokorticism nastao kao posledica tuberkuloznog procesa. Pacijent od 45. godine života ima neurološke tegobe koje je zanemarivao. U vreme hospitalizacije na našoj klinici, neurološke tegobe značajno narušavaju kvalitet života. Stanje spinocerebelarne ataksije i diskretnog levostranog piramidalnog deficita sa inkontinencijom urina i psihijatrijskim problemima zahtevao je dodatno ispitivanje. Pacijentu je u saradnji sa Klinikom za neurologiju sprovedena dijagnostika. Rezultati ispitivanja su pokazali da pacijent boluje od X-zavisne adrenaloleukodistrofije sa zahvaćenošću centralnog i perifernog nervnog sistema. Hipokorticism dijagnostikovao u ranoj životnoj dobi je bio prvi znak bolesti i rana manifestacija X-vezane adrenaloleukodistrofije.