



X-LIITELINE ADRENOLEUKODÜSTROOFIA (X-ALD)

ORPHA: 43 OMIM #300100

Esinemissagedus: X-ALDi hinnanguline esinemissagedus on 1 : 17 000 (mehed ja naised koos).

Ülevaade

X-ALD on kõige sagedasem pärilik peroksüsomaalne häire. Kõrvalekalded esinevad peroksüsomaalses rasvhapete ainevahetuses, põhjustades väga pika ahelaga rasvhapete kuhjumist kudedes. Need muutused viivad eelkõige närvisüsteemi valgeaine kahjustuse ja neerupealiste puudulikkuseni. Meestel kahjustuvad ka Leydigi rakud, mis võib avalduda impotentsuse, viljatuse ja puberteediea hilistumisena. Haiguse kliiniline pilt on väga varieeruv, ulatudes asümptomaatilisest seisundist kuni varajase surmani.

Tekkepõhjused

X-ALD on põhjustatud muutustest X-kromosoomil asuvas *ABCD1* geenis, mis kodeerib adrenoleukodüstroofia valku (ALDP). See valk osaleb väga pika ahelaga rasvhapete (VLCFA) transpordil peroksüsoomidesse, kus need tavaliselt lagundatakse. Peroksüsoomid on justkui rakusisesed puhastusjaamad, kus toimub erinevate ühendite kahjutuks muutmine ja väga pika ahelaga rasvhapete lagundamine. Muutused *ABCD1* geenis põhjustavad ALDP funktsiooni kao, mis viib VLCFA kuhjumiseni rakkudes, kuna nende transport peroksüsoomidesse ja seeläbi nende lagundamisprotsess on takistatud.

Kliiniline pilt

X-ALD mõjutab nii mehi kui ka naisi. Haiguse avaldumine, kulg ja sümptomid on väga varieeruvad, sõltuvalt patsiendi soost ja vanusest.

Meespatsientidel ilmneb haigus sageli lapsepõlves neerupealiste puudulikkusena (80% enne 18. eluaastat) või kiiresti progresseeruva leukodüstroofiana (40% enne 18. eluaastat, eluaegne levimus 60%). Leukodüstroofia on aju valgeaine kahjustus, mis algab kliiniliselt peidetuna, kuid kahjustuse progresseerudes ilmnevad neuropsühhiaatrilised häired, fokaalsed neuroloogilised sümptomid nagu hemiparees ehk ühe kehapoole halvatus, kuulmisagnoosia ehk aju suutmatus helide tähendusi tõlgendada/ mõista ning mõnikord ka epileptilised hood. Laste puhul võivad esmased sümptomid olla tähelepanu- ja õpiprobleemid, käitumishäired, kõne-, nägemis- ning koordinatsioonihäired.

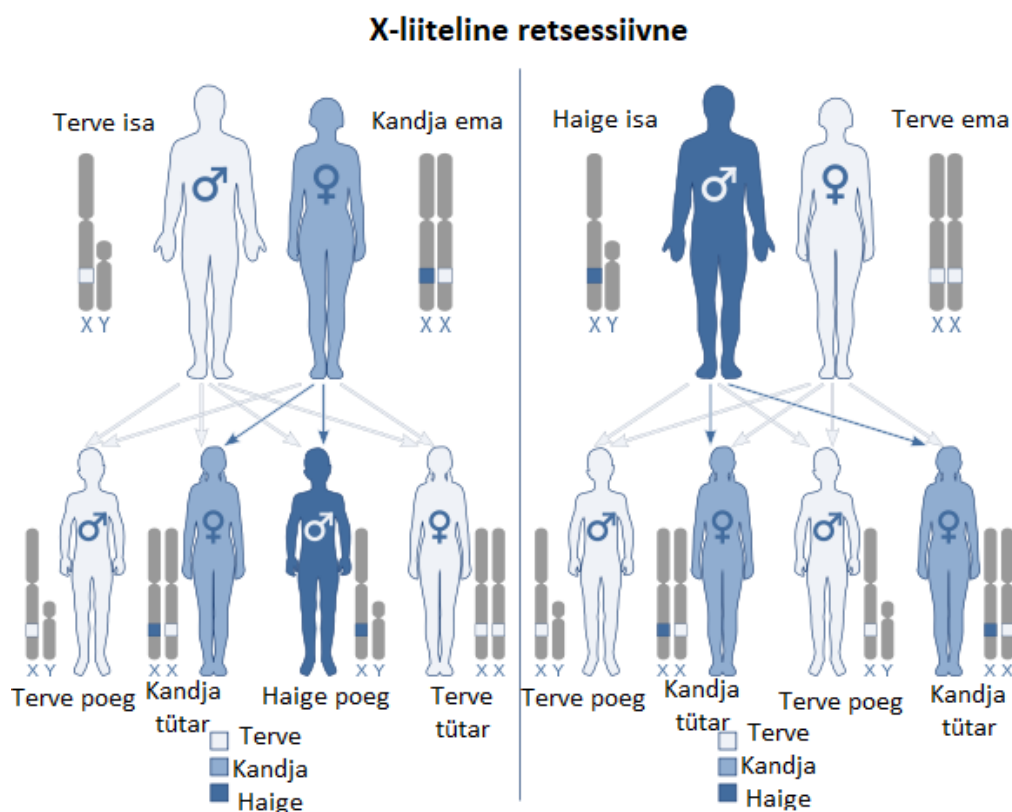
X-ALD täiskasvanuea vorm meestel ehk adrenomüeloneuropaatia on haiguse sagedaim esinemisvorm – seda iseloomustab progresseeruv alajäsemete nõrkus ja jäikus, sulgurlihaste talitlushäired ning seksuaalfunktsiooni langus. Neid ilminguid põhjustab müelopaatia ehk seljaaju pitsumine, mis kujuneb aeglaselt aastate jooksul, kuid selle esinemine on peaaegu vältimatu. Neerupealiste puudulikkus võib esineda ka ilma neuroloogiliste sümptomiteta. Selle sümptomiteks on järsku tekkivad nõrkushood, minestamine, väsimus, segasus ning naha ja limaskestade hüperpigmentatsioon (tumedaks muutumine).

Naispatsientidel ei esine tavaliselt ei leukodüstroofiat ega neerupealiste puudulikkust, kuid umbes 90%-l neist areneb pärast 40. eluaastat aeglaselt progresseeruv müelopaatia ja

perifeerne neuropaatia. Perifeerne neuropaatia on ajust (ja seljaajust) väljaspool asuvate närvide kahjustus. Sümptomid on tavaliselt käte ja jalgade nõrkus, tuimus ja valu. Häiritud võib olla ka seedekulgl ja kuseteede talitus. Enamasti on naised siiski sümptomitevabad või neil ilmneb ainult hilise algusega jalgade spastiline nõrkus.

Pärandumine

X-ALD pärandub X-liitelise retsessiivse mustri järgi. (vt joonis 1). Naistel on kaks X-kromosoomi, meestel üks X- ja üks Y-kromosoom. Mehed, kellel on üks X-kromosoom, on haiguse suhtes vastuvõtlikumad, kuna neil puudub teine X-kromosoom, mis võiks kompenseerida defektse geeni mõju. Naised võivad olla haiguse kandjad st et neil endil sümptomid puuduvad, kuid nad võivad haigustpõhjastava muutuse edasi pärandada oma lastele. Mõnel juhul avalduvad naistel kerged sümptomid.



Joonis 1. X-liiteline retsessiivne pärandumine. Modifitseeritud. Wikipedia, 2023

Jälgimine ja ravi

Haiguse diagnoosimiseks on olemas spetsiifiline metaboolne uuring - väga pika ahelaga rasvhapete kvantitatiivne määramine. Määratakse C26:0 kontsentratsiooni ja suhteid C24:0/C22:0 ning C26:0/C22:0. Naistel võivad biokeemilised markerid olla normis, mistõttu on vajalik geneetiline testimine, eriti *ABCD1* geeni muutuste osas. Enamasti on *ABCD1* geenis tegemist punktmutustega e muutunud ainult üks DNA ühik. Kirjeldatud on ka eksonite

deletsioone ehk osa geneetilise materjali kustumist. Lisaks on vajalik MRT uuring ajust. Neerupealiste puudulikkust saab diagnoosida ACTH stimulatsioonitestiga.

Testimine X-ALDi suhtes on soovitatav kõigil meestel, kellel avaldub neerupealiste puudulikkus.

Peamine ravimeetod on neerupealiste puudulikkuse ravi hüdrokortisooniga ja vajadusel ka fludrokortisooniga. Ravi määrab ja jälgib endokrinoloog. Progresseeruva müelopaatia jaoks puudub hetkel haiguse kulgu aeglustav ravi. Leukodüstroofiat saab haiguse varajases staadiumis ravida hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega, kuid täiskasvanueas alanud vormide korral on siirdamise tulemuslikkus veel väheuuritud. Lisaks on katsetatud ka geeniteraapiat, mis on andnud häid tulemusi, kuid ravi on kallid ja seotud riskidega (nt tahtmatu onkogeenide aktivatsioon ehk kasvaja tekke soodustamine, immuunvastus viiruskandja vastu jt).

Prognosis

Diagnoosimine sümptomitevabas perioodis võimaldab jälgida neerupealiste puudulikkuse ja neuroloogiliste sümptomite avaldumist. Kui ravi alustatakse õigeaegselt, saab vältida raskeid tüsistusi ja pikendada eluiga. Hetkel puudub ravi, mis takistaks müelopaatia teket või progresseerumist. Siiski on sobiva toetava raviga elulemus normilähedane, ravita elavad haiged tavaliselt mõne aasta pärast esmaste sümptomite teket.

Kasutatud kirjandus

Entry - #300100 - ADRENOLEUKODYSTROPHY; ALD – OMIM

<https://www.omim.org/entry/300100?search=%23300100&highlight=300100>

X-linked adrenoleukodystrophy: MedlinePlus Genetics

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/x-linked-adrenoleukodystrophy/>

X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency – PMC

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10687143/>