



Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом
последипломного образования

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Белопасов В.В.

АДРЕНАЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Выполнила: ординатор 1го года
Айрапетова А.С.

Научный руководитель: д.м.н.,
профессор Измайлова И.Г.

Лейкодистрофии

● *Группа заболеваний, характеризующихся диффузной дегенерацией белого вещества головного и спинного мозга, в основе которых лежит генетически детерминированное нарушение метаболизма миелина с его последующим распадом*

Классификация лейкодистрофий, Poster (1965):

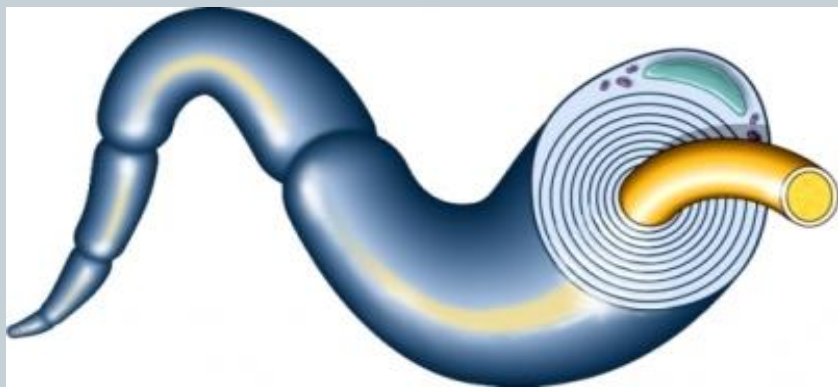
- **I – липидозы, поражающие белое вещество мозга:**
метахроматическая лейкодистрофия, глобоидно-клеточная лейкодистрофия Краббе;
- **II – суданofilные лейкодистрофии** (невоспалительные диффузные лейкоэнцефалопатии с окрашиванием продуктов распада миелина):
лейкодистрофия Пелицеуса—Мерцбахера, аденолейкодистрофия;
- **III – спонгиозная дегенерация белого вещества Канавана;**
- **IV – лейкодистрофия с диффузной волокнистой фармацией Розенталя** (болезнь Александра)

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

МКБ-10: E71.3. Нарушение обмена жирных кислот

(болезнь Шильдера, суданofilная лейкодистрофия с гиперпигментацией кожных покровов и атрофией надпочечников, диффузный периаксиальный энцефалит, болезнь Симерлинга-Крейтцфельда)

редкое наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней с X-сцепленным рецессивным типом наследования, характеризующееся сочетанным поражением периферической, центральной нервной системы и надпочечников



Второй вариант аденолейкодистрофии – *аутосомно-рецессивный, инфантильная форма* – проявляется как тяжелая энцефалопатия в детском возрасте (J. Ulrich и соавт. В 1978 г.)

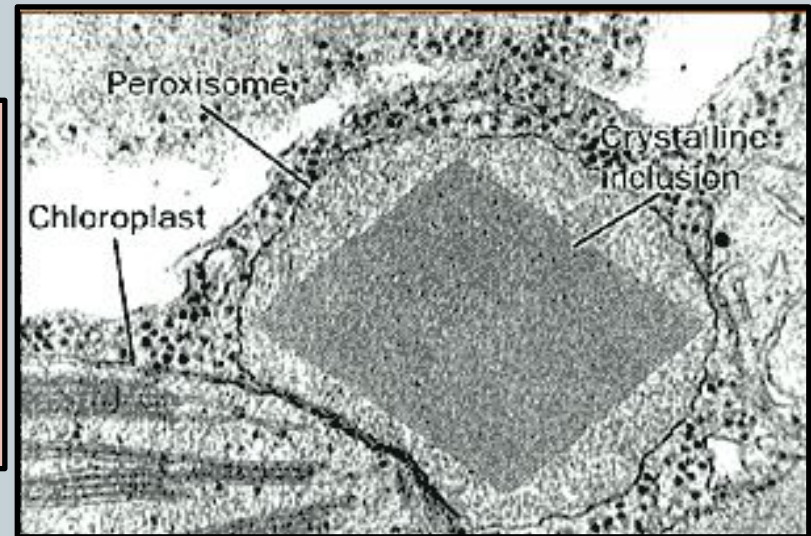
● Эпидемиология

Частота заболевания составляет 1 на 20 000 живых новорождённых мальчиков

Пероксисомные болезни

обширная группа наследственных прогрессирующих заболеваний, возникающих в результате нарушения функций пероксисом

Пероксисомы — небольшие овальные органеллы, окружённые одной мембраной. Большинство ферментов пероксисом — оксидазы. Одна из главных функций пероксисом — защита клетки от агрессивных форм кислорода

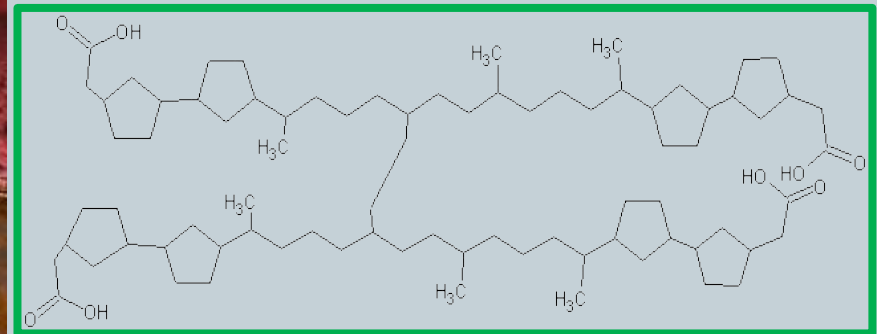
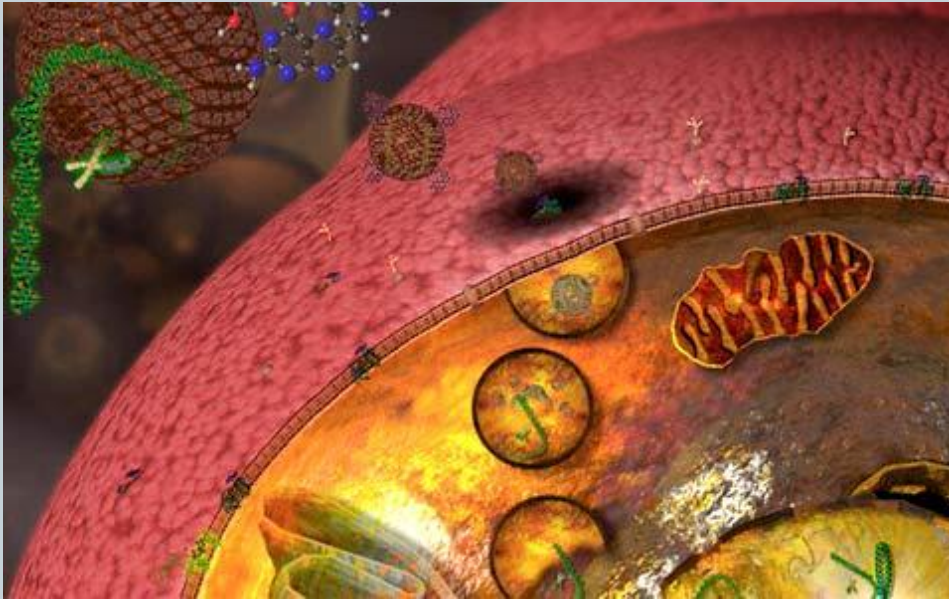


- Peroxisomes are present in all organs and play a major role in oxidation of long-chain fatty acids, dicarboxylic acids, synthesis of phospholipids, metabolism of phytanic and pristanic acids

Этиология и патогенез

Ген X-сцепленной адренолейкодистрофии находится в хромосоме Xq28.

- X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями **гена ABCD1**, кодирующим **трансмембранный белок пероксисом ALDP**, что приводит к нарушению β -окисления в пероксисомах очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) с длиной углеродной цепи $\geq C22$



Происходит накопление жирных кислот с очень длинной цепью в различных тканях организма: **надпочечниках, нервной системе, яичках.**

Основной механизм повреждения НС — встраивание длинноцепочечных жирных кислот в мембрану миелина -> изменение его физико-химических свойств -> преждевременное разрушение

Классификация

На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости нарастания неврологических симптомов, выделено **7 фенотипов** заболевания:

- детская церебральная форма
 - ювенильная церебральная форма
 - взрослая церебральная форма
- (56%)
- адреномиелоневропатия (25%)
- изолированная надпочечниковая недостаточность
 - асимптомная форма
 - заболевание у гетерозиготных носительниц
- (19%)

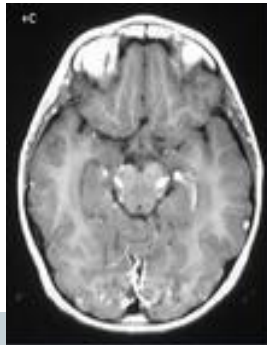
Клинические проявления адренолейкодистрофии

Сочетание надпочечниковой недостаточности и поражения нервной системы:

- бронзовый цвет кожных покровов, подострое развитие деменции, атаксии, спастического тетрапареза, эпилептических припадков, нарушения глотания, зрения, слуха.

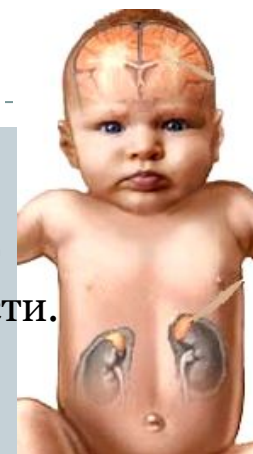


Adrenoleukodystrophy damages the white matter of the brain and impairs the adrenal glands



Церебральные формы

Характерно быстро прогрессирующее течение



- Возраст дебюта **детской церебральной формы** - $7,2 \pm 1,7$ лет.
В 86% случаев неврологические и психические расстройства предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности.
- Характеризуется поведенческими, интеллектуальными, двигательными нарушениями. Наиболее часто— гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, агрессивность, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и нарушение походки.
- Реже— нарушения зрения (гомимная гемианопсия, зрительная агнозия, острая потеря зрения, атрофия зрительных нервов) и слуха; признаки надпочечниковой недостаточности (гиперпигментация кожных покровов, общая слабость, периодические рвота и тошнота). Редко первыми симптомами бывают фокальные и мультифокальные судороги.
- По мере прогрессирования развивается **спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги не отвечающие на АЭП.**
- **Смертельный исход** - в возрасте от 1 до 15 лет после дебюта заболевания

Церебральные формы



- **Юношеская форма** манифестирует в возрасте **10–21 лет**, по клиническим проявлениям сходна с детской церебральной.
- **Взрослая церебральная форма** встречается редко - 3% от всех форм Х-АЛД. Возраст манифестации - **от 20 до 40 лет**.
- Первые признаки - прогрессирующая деменция и шизофреноподобный синдром. Часто присоединяются дисфагия и выпадения полей зрения.
- Прогноз неблагоприятный: заболевание быстро прогрессирует, приводя к смерти через несколько лет после дебюта.

Описаны «хронические формы», при которых может возникать спонтанная остановка распада белого вещества в ГМ, не наблюдается прогрессирование на протяжении десятилетий. В ряде случаев, через 10-15 лет стабилизации, возникает ухудшение с быстрым прогрессированием демиелинизации ГМ.

(Новиков П.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., 2013г.)

Адреномиелонейропатия

(взрослая спинонейропатическая форма), наиболее частая форма Х-АЛД у взрослых



- Возраст начала - от **12 до 50 лет**.
- Гиперпигментация кожных покровов иногда манифестирует в раннем детстве, опережая появление надпочечниковой недостаточности и неврологических расстройств.
В 70% случаев надпочечниковая недостаточность предшествует или совпадает с неврологической симптоматикой.
- При неврологическом обследовании на начальных этапах – **нижний спастический парапарез, снижение вибрационной чувствительности**. По мере прогрессирования развивается тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов.
- Парапарез возникает в возрасте старше 20 лет и медленно прогрессирует на протяжении всей жизни. (Moser et al.,1992)

Адреномиелонеуропатия



- У большинства пациентов с течением времени присоединяются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств. Интеллект обычно не нарушается. (Moser et al., 1992)
- У пациентов может развиваться **тестикулярная недостаточность (гипогонадизм)**, волосы становятся тонкими и редкими, нередко наблюдается **облысение в раннем возрасте.**
- Продолжительность жизни, как правило, не сокращается. (Moser et al., 1992)

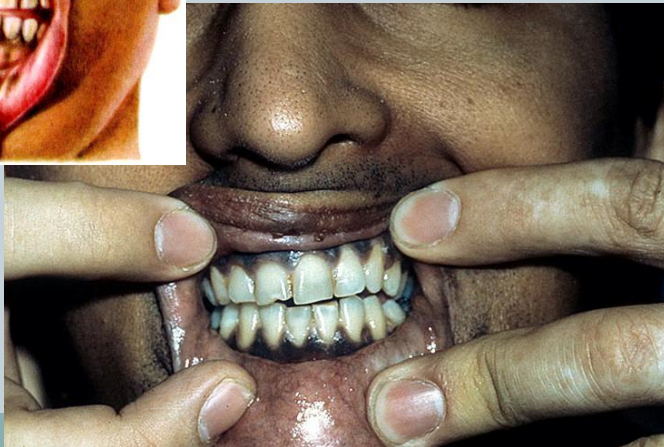


Изолированная надпочечниковая недостаточность

встречается с частотой 10% у лиц мужского пола старше 2 лет



- Характеризуется **симптомами хронической надпочечниковой недостаточности** (болезнь Аддисона)
 - соматические проявления (пигментация кожи, анорексия, тошнота, рвота, снижение веса, артериальная гипотензия)
 - неврологические проявления («Аддисонова энцефалопатия»): астения, тремор, лицевые гримасы, хореоформные гиперкинезы, психозы, нарушения сознания

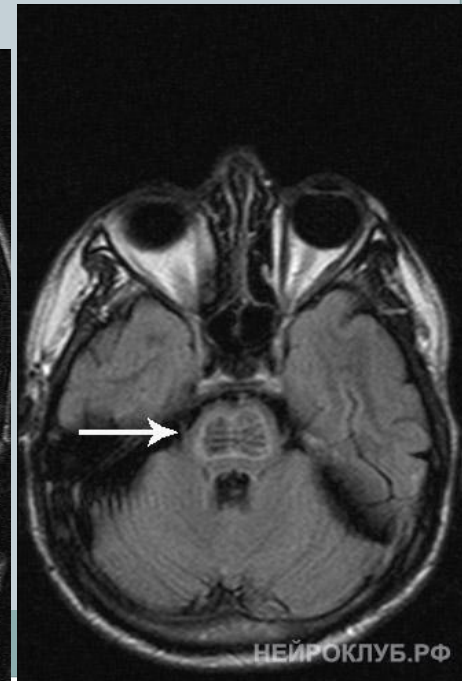
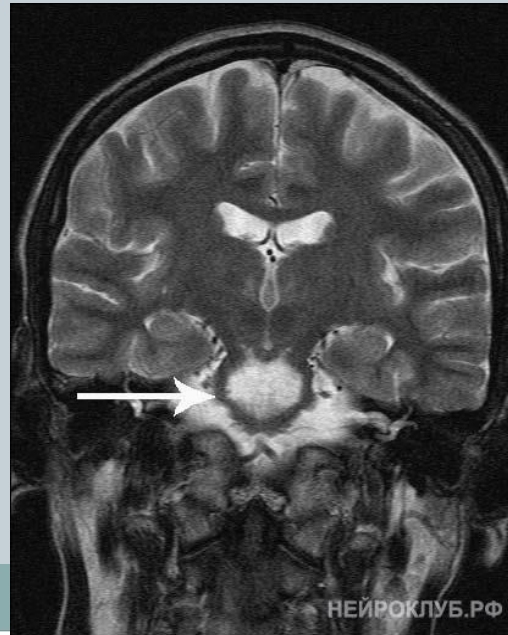


В других случаях, у пациентов с клиникой надпочечниковой недостаточности неврологические симптомы развиваются через несколько лет и десятилетий.

Надпочечниковая недостаточность

Гипофункция коры надпочечников может быть обусловлена несколькими причинами: идиопатическая болезнь Аддисона; вторичная гипофункция при туберкулёзном поражении, амилоидозе и др.; длительном применении стероидов; а также в картине аденолейкодистрофии

- Известны ситуации, когда идиопатическая болезнь Аддисона (идиопатическая атрофия коры надпочечников) сочетается с *очаговыми неврологическими симптомами*, что необходимо помнить при дифференциальном диагнозе с аденолейкодистрофией
 - 1) Повреждение мозга во время гипогликемических состояний при аддисоновых кризах
 - 2) *Центральный понтинный миелолиз*, который развивается при быстром восстановлении натрия в сыворотке во время аддисонового криза



Диагностика



- **Исследование ЦСЖ**

При церебральных формах Х-АЛД в цереброспинальной жидкости повышается содержание иммуноглобулинов G.

- **Стволовые вызванные потенциалы**

Исследование ЗВП, СВП, ССВП регистрирует снижение скорости проведения нервного импульса.

- **Электронейромиография**

При адреномиелонейропатии регистрируются признаки демиелинизирующей и вторично-аксональной сенсомоторной полинейропатии.

- **Исследование гормонального профиля и электролитов крови**

Вне криза надпочечниковой недостаточности уровень электролитов крови и кортизол остается в пределах нормы, АКТГ может быть повышен.

Диагностика



● *Нейрорадиологические методы*

На МРТ у больных с церебральными формами X-АЛД на начальных стадиях выявляют гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном (T2W) и FLAIR режимах, гипоинтенсивный в T1W изображении в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, который по мере прогрессирования быстро распространяется в затылочные и задние теменные отделы.

На МРТ складывается **картина симметричной перивентрикулярной демиелинизации в теменно-затылочной** (иногда — в лобной) **области**.

Наличие демиелинизации в каудальных отделах головного мозга коррелирует с корковыми нарушениями зрения и слуха у пациентов.

MRC14417

A_H

LDC MIBS ASTRAXHAN

R.Ph., Abbazov

Mar 17 1980 M 046107

Acc: C:

2015 Mar 18

Acq Tm: 13:44:49.002500

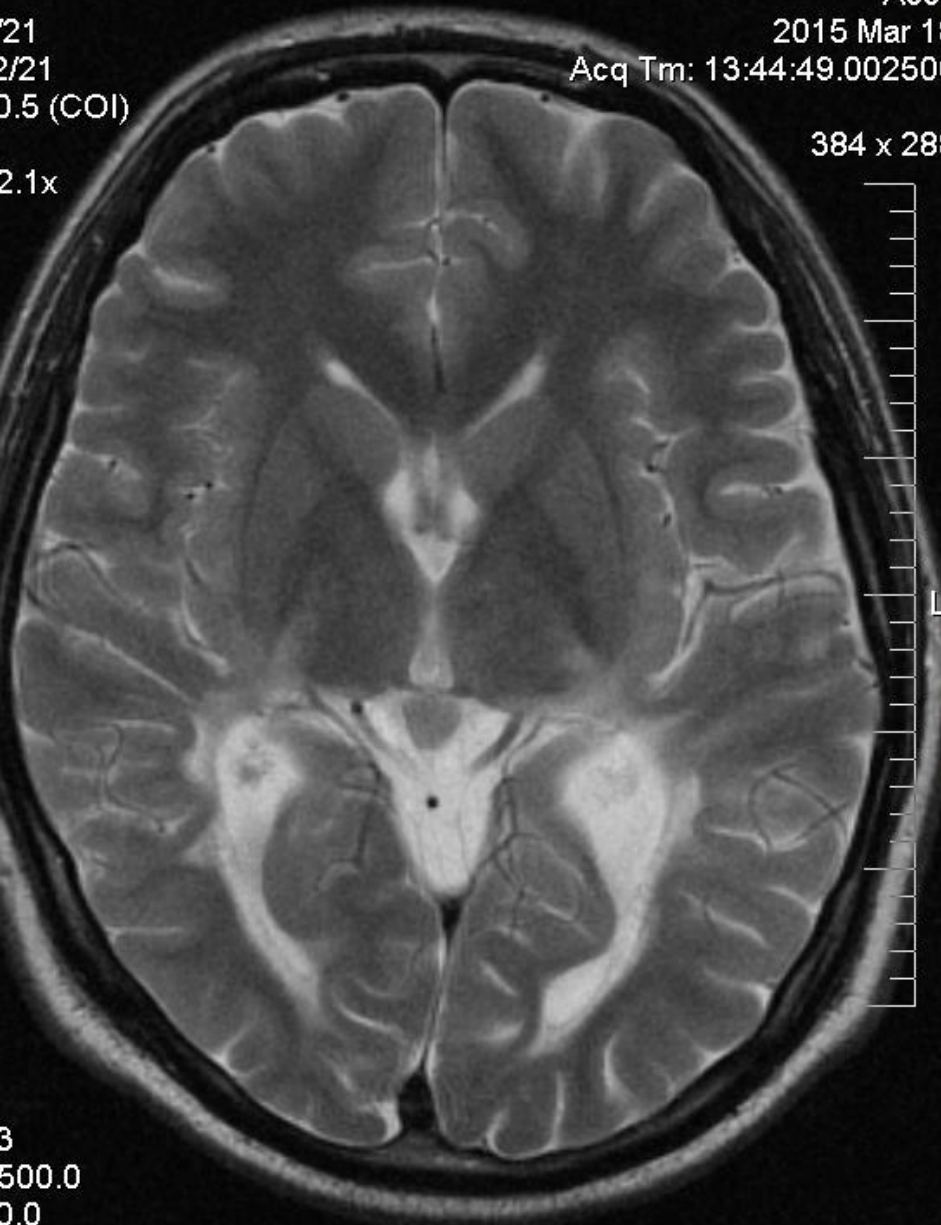
brain

21

2/21

0.5 (COI)

2.1x



384 x 288

1.5T MRC14417

A_H

LDC MIBS ASTRAXHAN

R.Ph., Ab

Mar 17 1980 M 0

Ex: 1

T2 tra brain

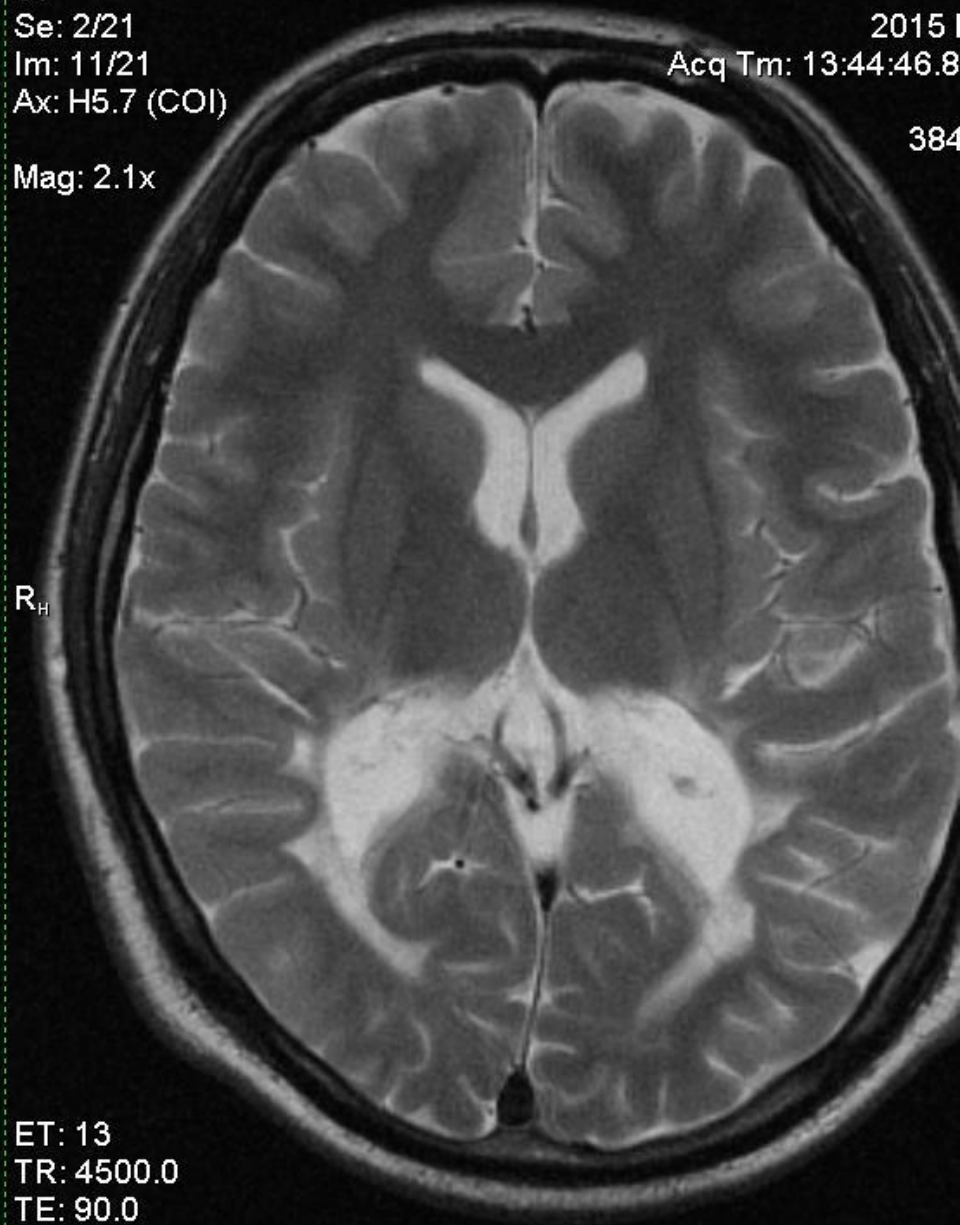
C:

Se: 2/21

Im: 11/21

Ax: H5.7 (COI)

Mag: 2.1x



384

2015

Acq Tm: 13:44:46.8

L_F R_H

3

500.0

0.0

/0.5sp

M / J in: DCM / Id: ID

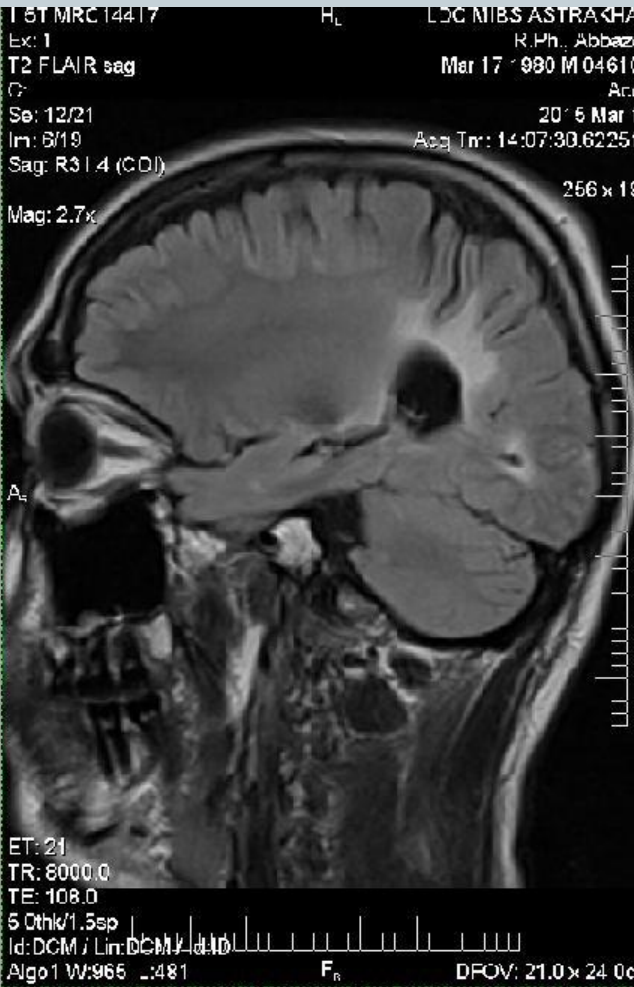
ET: 13

TR: 4500.0

TE: 90.0

5.0thk/0.5sp

Id:DCM / Lin:DCM / Id:ID



Диагностика



- По мере прогрессирования, на фоне выраженной воспалительной реакции в очагах демиелинизации, нарушения проницаемости ГЭБ, выявляется **накопление контраста**.
- В большинстве случаев, при аденомиелонейропатии в головном мозге патологических изменений не обнаруживают, заболевание протекает медленно и сопровождается демиелинизацией спинного мозга, периферических нервов.

Ретроспективно было показано, что в 20% случаев через 10 лет от появления первых симптомов аденомиелонейропатии может возникать поражение белого вещества ГМ, подобное взрослой церебральной форме Х-АЛД.

- При **РКТ** головного мозга могут наблюдаться участки кальцификации.

Диагностика



- **Биохимическая диагностика**

обнаружение в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов повышенного уровня ОДЦЖК, особенно **тетракозановой (C24:0)** и **гексакозановой (C26:0)** кислот и их соотношений C24:0/C22:0 и C26:0/C22:0.



- **Молекулярно-генетическая диагностика**

У детей с адренолейкодистрофией обнаруживают мутации гена **ABCD1**, среди которых встречаются точковые мутации, делеции одного и нескольких нуклеотидов, а также крупные делеции.

У больных не выявлено корреляций между тяжестью течения заболевания и мутацией в гене **ABCD1**.

Дифференциальный диагноз



Дифференциальный диагноз проводят с:

- первично-прогрессирующей формой рассеянного склероза
- семейной спастической параплегией Штрюмпеля,
- шейной миелопатией
- опухолью спинного мозга

Семейная спастическая параплегия Штрюмпеля

Может начинаться в любом возрасте от детского до пожилого.

Клиническая картина складывается из медленно прогрессирующей слабости в ногах и спастичности с нарастающей дисбазией без ремиссий

Изолированная наследственная спастическая параплегия.

- Первые жалобы - скованность в ногах, стягивающие судороги в мышцах ног, быстрая утомляемость ног при ходьбе и беге, больные начинают задевать носком ступеньки, спотыкаться, падать.
- По мере прогрессирования формируется типичная спастическая походка с затруднением сгибания ног в суставах, отрывания ног от пола, ходьба требует значительных усилий.
- Характерной особенностью - **преобладание спастического мышечного тонуса над парезами**. Спастичность в ногах в положении лежа выражена значительно меньше чем при ходьбе.
- В неврологическом статусе выявляется резкое повышение сухожильных рефлексов в ногах, клonusы, стопные патологические рефлексы.

На МРТ выявляются атрофические изменения на всем протяжении спинного мозга

Наследственные спастические параплегии «плюс»

спастическая параплегия сочетается с другими неврологическим и экстраневрольными проявлениями

- Наследственная спастическая параплегия с нарушением зрения

Дегенерация сетчатки с атрофией зрительных нервов, умственная отсталость, дистальные амиотрофии, дизартрия, глухота, нистагм

- Наследственная спастическая параплегия с сенсорной нейропатией

Дистальные нарушения болевой, температурной, тактильной, вибрационной и мышечно-суставной чувствительности, ланцинирующие боли в ногах, безболевые трофические язвы

- Другие формы осложненной наследственной спастической параплегии

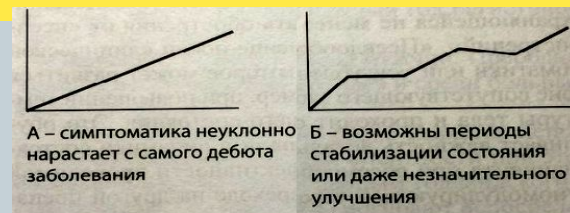
Сочетание спастической параплегии с: экстрапирамидными нарушениями, мозжечковой атаксией, псевдобульбарным параличом, нарушением кожной пигментации и др.

Первично-прогрессирующая форма РС

Встречается в 10 – 15% случаев.

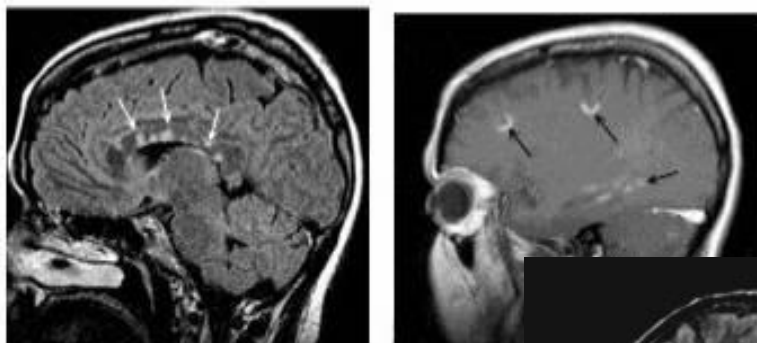
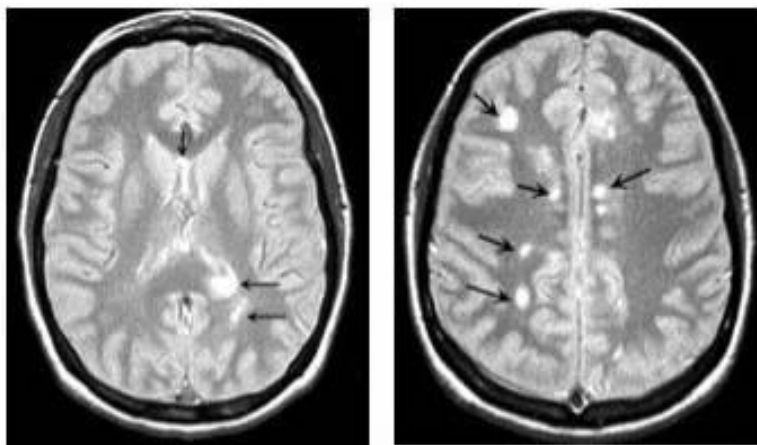
Неуклонное нарастание симптоматики с самого начала заболевания

- Начинается в более позднем возрасте (около 40 лет), не наблюдается преобладания женщин.
- Скорость прогрессирования до тяжелой степени инвалидизации в среднем **6 лет**.
- В клинике превалирует спинальная симптоматика – нижний спастический парапарез с проводниковыми расстройствами чувствительности.
- На МРТ головного мозга лишь *небольшие изменения*, нет очагов демиелинизации, накапливающих контраст.
- На МРТ спинного мозга – атрофия

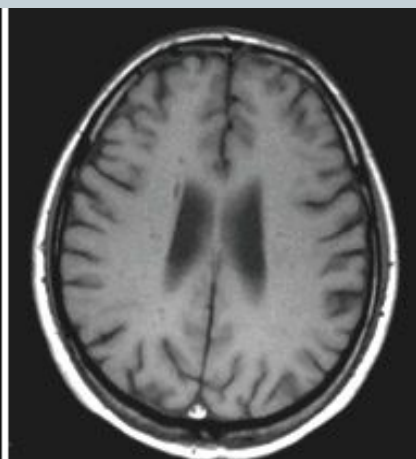
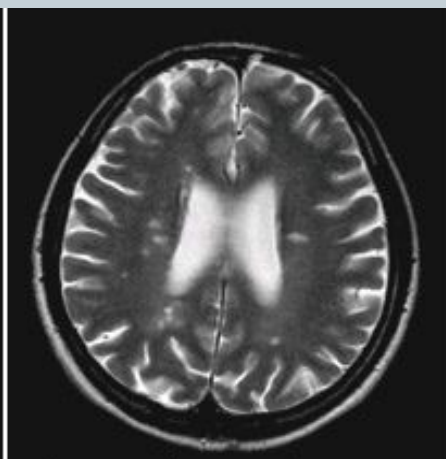
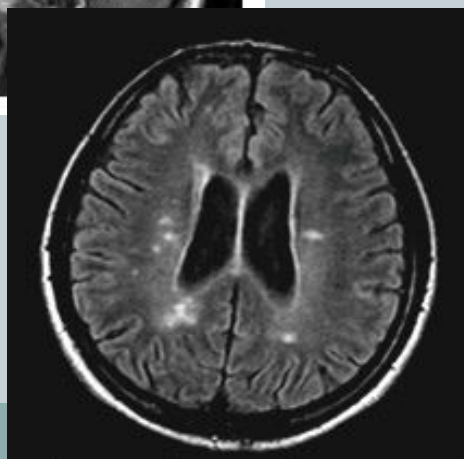
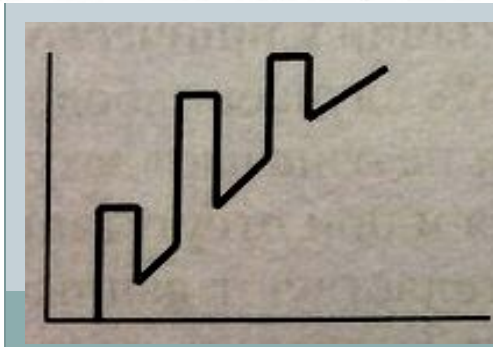


более выражен нейродегенеративный процесс с повреждением аксонов, чем воспалительный (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012г)

Прогрессирующее течение с обострениями характеризуется прогрессированием симптомов с начала заболевания, на фоне которого наступают обострения



Проявлением многоочагового демиелинизирующего процесса является сочетание **центрального паралича с гиперрефлексией, клонусами, патологическими знаками** и одновременно выраженной **гипотонией** из-за поражения задних канатиков спинного мозга и/или проводников мозжечка (вариант синдрома *клинической диссоциации*)



Шейная миелопатия



- Представляет собой серьёзное осложнение цервикального спондилёза или, реже, кальцификации задней продольной связки на шейном уровне, особенно если они сочетаются с врождённым сужением позвоночного канала.
- Миелопатия развивается примерно у 5—10 % больных с шейным спондилёзом. Так как при этом поражаются преимущественно боковые и задние столбы спинного мозга, то **типичные жалобы сводятся к онемению и неловкости рук, ухудшению тонких двигательных функций и постепенному ухудшению походки.**



Шейная миелопатия

варианты клинических проявлений:

- 1) синдром поперечного поражения с вовлечением коритикоспинальных, спино-таламических трактов и проводников задних столбов спинного мозга с выраженной спастичностью, сфинктерными нарушениями и симптомом Лермитта;
- 2) синдром вовлечения передних рогов и пирамидных трактов с парезами, выраженной спастичностью, но без чувствительных расстройств (синдром БАС);
- 3) синдром поражения спинного мозга с двигательными и сенсорными нарушениями с преимущественной слабостью в руках и спастичностью в ногах;
- 4) синдром Броун-Секара;
- 5) брахиалгия с симптомами вовлечения нижнего моторного нейрона (передних рогов) на руках. Многие больные отмечают также боли в области шеи.
- Тазовые нарушения встречаются не часто. Первым и неуклонно прогрессирующим симптомом является дисбазия.

Энцефалит при ветряной оспе

Возбудителем ветряной оспы является *Varicella zoster*



Страдают преимущественно дети от 2-3 до 6 лет.

Поражение нервной системы при ветряной оспе протекает в **двух клинических формах**

- Первая - на 1-3 день болезни, на фоне тяжелого течения с резкой общей интоксикацией и обильными высыпаниями на коже. Неврологическая симптоматика складывается из общемозговых симптомов, очаговых – гемипарезы различной степени выраженности. Часто - летальные исходы на фоне развившегося отека мозга.
- Более типичный вариант – доброкачественный, с наличием статико-атактического синдрома. Нарастание неврологической симптоматики в течение 2-5 дней , после чего состояние стабилизируется в течение 1 месяца.

Энцефалит при ветряной оспе



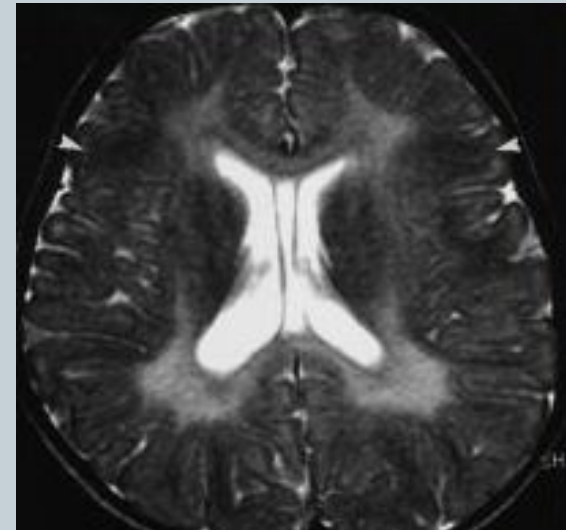
- В результате первичного инфицирования вирусы в 100% случаев пожизненно персистируют в нейронах спинальных ганглиев или ЧМН. Они сохраняют способность к реактивации и могут обусловить развитие опоясывающего лишая, а в редких случаях — острого менингоэнцефалита, миелита, венитрикулита, васкулопатии и васкулита с возможностью развития инсультов.
- Ветряная оспа вызывает осложнения со стороны ЦНС менее чем в 1% случаев.
- Продвижение возбудителей от поврежденных ганглиев по задним корешкам может привести к картине поперечного миелита на соответствующем уровне.
- Энцефалит развивается остро - головная боль, рвота, менингеальные симптомы, нарушение сознания. Могут возникать психомоторное возбуждение, делирий, галлюцинации. Присоединяются очаговые симптомы с развитием центральных парезов и поражением ядер ЧМН. Судорожный синдром не характерен, мозжечковые нарушения редки.
- При развитии энцефалита поражается как кора, так и белое вещество ГМ. Максимум изменений - в области ствола мозга с формированием очагов демиелинизации, дистрофически-дегенеративным поражением нейронов. Возможно присоединение геморрагий и инфарктов ГМ.
- **Для ветряночного энцефалита и других неврологических осложнений ветряной оспы характерна обратимость процесса.**

Глобоидно-клеточная лейкодистрофия Краббе – Бенеке

- связана с недостаточностью фермента **галактоцереброзидазы**, приводящим к накоплению в участках демиелинизации – крупных шарообразных (глобоидных) клетках, галактоцереброзида.
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Формы:

- инфантильная (с 3-6 месяцев);
- поздняя инфантильная (с 6-18 месяцев);
- ювенильная
- взрослая



Основные клинические проявления – спастические парезы, атрофия зрительного нерва, снижение скорости проведения по периферическим нервам.

Взрослая форма (редкая) начинается с постепенного снижения зрения, затем наступает амавроз, присоединяются снижение интеллекта и двигательные нарушения.

Диагноз устанавливают на основании снижения активности галактозилцерамидазы в лейкоцитах крови или в культуре фибробластов кожи.

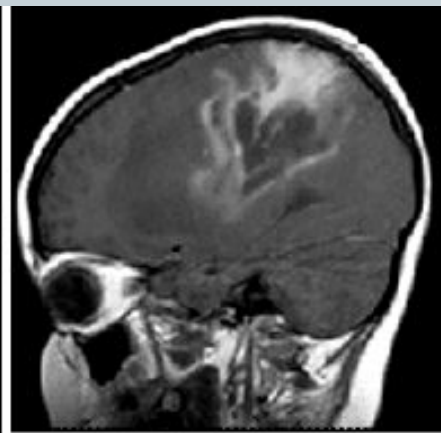
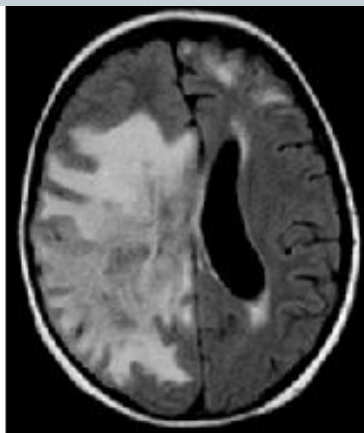
Подострый склерозирующий лейкоэнцефалит

В группу входят формы хронических и подострых энцефалитов с прогрессирующим тяжёлым течением (энцефалит с включениями Даусона, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта, узелковый панэнцефалит Петте-Деринга). Т.к. различия в их клинической картине и морфологии относительно, в настоящее время их трактуют как одно заболевание - «подострый склерозирующий панэнцефалит»

- **Этиология** - персистирующая вирусная инфекция (коревая, энтеровирусная, вирус клещевого энцефалита и др.)
- Заболевают дети и подростки **от 2 до 15 лет**, иногда - в зрелом возрасте. Начало подострое.
- В течении выделяют **3 стадии**:
 - I стадия** - преобладают изменения личности, отклонения в поведении, дефекты высших мозговых функций, гиперкинезы, судорожные припадки.
 - II стадия** (через 2-3 мес.) нарастают экстрапирамидные нарушения тонуса и расстройства вегетативной центральной регуляции. Нередко - статическая и локомоторная атаксия лобного происхождения по типу астазии, абазии.
 - III стадия** - кахексия и полная декортикация. Возникают спастические моно-, геми- и тетрапарезы.

Подострый склерозирующий лейкоэнцефалит

- Течение неуклонно прогрессирующее и всегда заканчивается летально. Длительность заболевания от 6 мес до 2-3 лет. Смерть наступает в состоянии полной обездвиженности, кахексии.
- В диагностике - диффузность (а не одноочаговость) поражения, отсутствие внутричерепной гипертензии, смещения срединных структур мозга при ЭхоЭС, МРТ, патогномоничная картина ЭЭГ.
- Диагноз подтверждают молекулярно-генетически, иммунологически и методами нейровизуализации.



НИЖНИЙ СПАСТИЧЕСКИЙ ПАРАПАРЕЗ



- Нижний спастический парапарез развивается при

двустороннем поражении верхних моторных нейронов (в области парацентральных долек полушарий головного мозга)

ИЛИ

при поражении пирамидного тракта на уровне подкорковых отделов, ствола головного мозга, либо спинного мозга (чаще)

Диагностические исследования при нижнем спастическом парапарезе



1. МРТ головного мозга, позвоночника и кранио-вертебрального перехода;
2. Миелография;
3. Исследование ликвора;
4. ЭМГ;
5. Вызванные потенциалы разных модальностей;
6. Общий анализ крови;
7. Биохимический анализ крови;
8. Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции и сифилиса;
9. Определение уровня В12 и фолиевой кислоты в крови;
10. Консультация генетика;
- 11 . Онкопоиск

Основные причины нижнего спастического парапареза:



А. Компрессионные поражения

1. Экстрamedулярные и интрамедулярные опухоли спинного мозга
2. Поздняя травматическая компрессия спинного мозга
3. Эпидуральный абсцесс и другие процессы в области спинного мозга
4. Грыжа диска грудного отдела позвоночника
5. Другие болезни позвоночника
6. Мальформация Арнольда-Киари

В. Наследственные болезни

1. Семейная спастическая параплегия Штрюмпеля
2. Спиноцеребеллярные дегенерации

С. Инфекции

1. Спирохетные инфекции (нейросифилис, болезнь Лайма)
2. Вакуольная миелопатия (СПИД)
3. Тропический спастический парапарез
4. Поперечный миелит (в т.ч. острый демиелинизирующий)

Основные причины нижнего спастического парапареза:



Д. Сосудистые болезни

1. Окклюзия передней спинальной артерии
2. Эпидуральная и субдуральная геморрагия
3. Лакунарное состояние
4. Шейная миелопатия

Е. Другие причины

1. Парасагитальная опухоль или (редко) корковый атрофический процесс
2. Рассеянный склероз
3. Сирингомиелия
4. Первичный боковой склероз
5. Радиационная миелопатия
6. Шая-Дрейджера синдром
7. Недостаточность витамина В12
8. Латиризм
9. Адренолейкодистрофия
10. Паранеопластическая миелопатия
11. Аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, синдром Шегрена)
12. Героиновая (или иная токсическая) миелопатия
13. Миелопатия неизвестной этиологии

Другие причины нижнего спастического парапареза

- ***Первичный боковой склероз*** редкий вариант болезни мотонейрона с преимущественным поражением верхнего мотонейрона (при отсутствии клинических признаков поражения нижнего мотонейрона), проявляется сначала нижним спастическим парапарезом, а затем — тетрапарезом, далее — с вовлечением орофарингеальных мышц.
- Сенсорные нарушения отсутствуют.
- Многие исследователи считают его формой бокового амиотрофического склероза (Голубев В.Л., Вейн А.М., 2014)

Лечение

В настоящее время разработано несколько подходов к лечению адренолейкодистрофии в зависимости от клинической формы заболевания:

- 1) Диетотерапия в сочетании с применением масла Лоренцо
- 2) Медикаментозная коррекция надпочечниковой недостаточности
- 3) Симптоматическая терапия
- 4) Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при церебральных формах заболевания
- 5) Генотерапия

Лечение

1) Диетотерапия в сочетании с применением масла Лоренцо

Масло Лоренцо (Lorenzo's oil) - смесь мононенасыщенных жирных кислот - эруковой (C22-1) и олеиновой в соотношении 1:4
(производитель - SHS International Ltd, компания «Нутриция»)

Смесь апробирована во многих центрах, но её эффективность оценить весьма сложно. Был получен **положительный эффект на доклинической стадии церебральной формы и при аденомиелоневропатии.**

Назначение масла Лоренцо пациентам в **клинической стадии церебральных форм** и **с выраженными неврологическими нарушениями неэффективно** (Moser H.W. et al., 2005).

Масло Лоренцо не влияет на темпы прогрессирования заболевания у детей с церебральной формой (Moser H.W. et al., 1992)



Лечение

2) Коррекция надпочечниковой недостаточности



- Всем пациентам с надпочечниковой недостаточностью показано назначение **стероидной терапии** под контролем уровня гормонов (АКТГ, кортизол), электролитов и глюкозы в крови, наблюдение эндокринолога.

3) Симптоматическая терапия неврологических расстройств при церебральных формах и аденомиелонейропатии

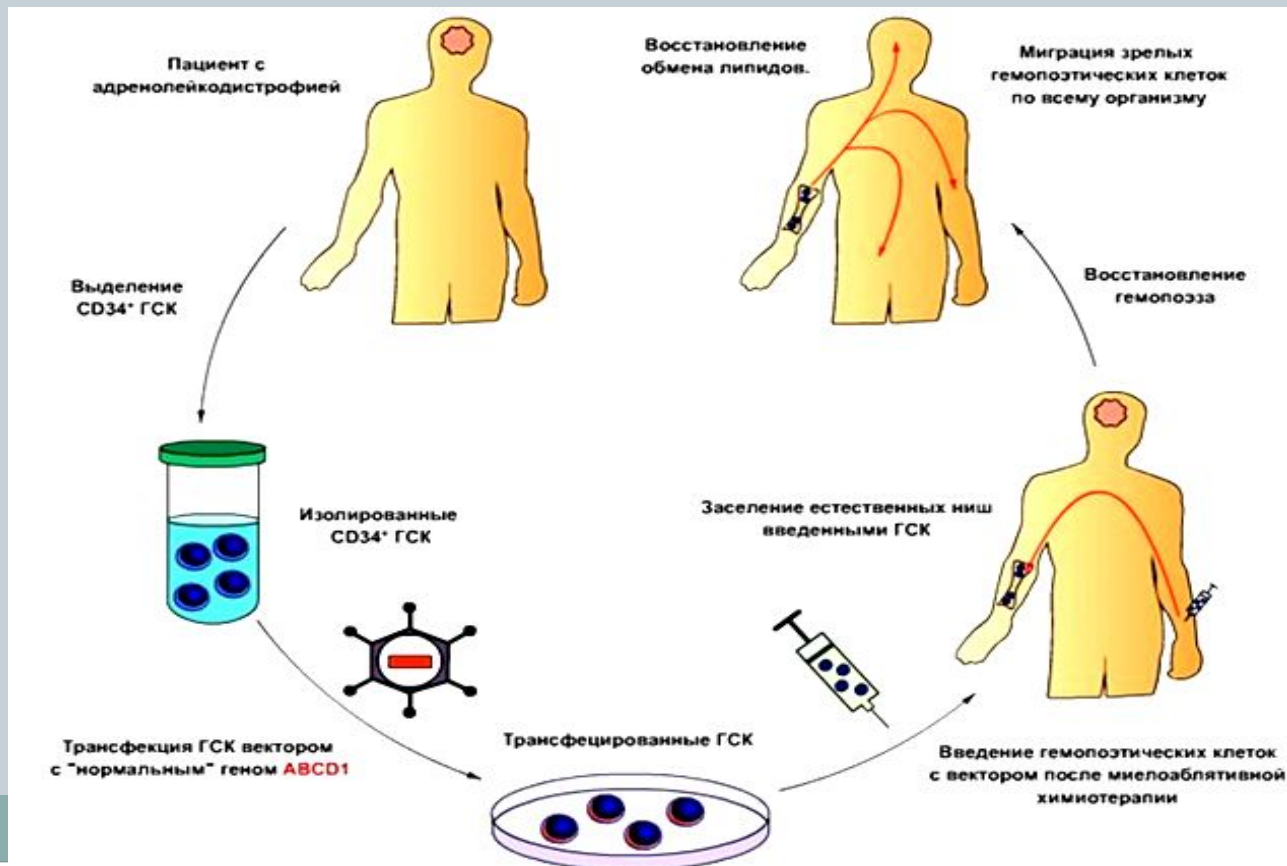
- Проводится посиндромная терапия в зависимости от выявляемых неврологических нарушений.

Симптоматическая терапия спастичности включает миорелаксанты (баклофен, мидокалм), ботулинотерапию, кинезиотерапию

Лечение

4) Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при церебральных формах заболевания

- Трансплантация костного мозга — основной метод лечения X-сцепленной адренолейкодистрофии в настоящее время



Трансплантация костного мозга



- Для отбора пациентов на проведение ТГСК должны быть проведено тщательное неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, которое включает тестирование **по шкале Векслера**, а также МРТ головного мозга с контрастированием.
- В настоящее время отсутствуют биомаркеры, свидетельствующие о тяжести Х-АЛД и скорости ее прогрессирования.
- В 1994 году **Loes** с соавторами предложили 34-бальную систему оценки тяжести поражения головного мозга по данным МРТ для больных с церебральными формами Х-АЛД и установили корреляции со скоростью прогрессирования заболевания.
- Данная шкала **применяется при подборе больных для проведения ТГСК** только с преимущественным поражением теменно-затылочных областей головного мозга и **для динамического контроля за проводимым лечением**.

По шкале Loes **общая сумма баллов составляет 34 балла, что соответствует тяжелой стадии распада миелина головного мозга**. Например, очень ранней стадии заболевания соответствует количество баллов от 1 до 3; ранней стадии - от 4 до 8 баллов; поздней стадии от 9 до 13 баллов; очень поздней стадии - выше 13 баллов.

Лечение

5) Генотерапия



- В будущем планируется проведение генотерапии с применением *лентивирусного вектора*, что будет являться альтернативным методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.



Диспансерное наблюдение за пациентами с Х-АЛД



Схема 1. Мониторинг пациентов с Х-АЛД. * При обнаружении накопления контрастного вещества при МРТ головного мозга - повторное исследование необходимо выполнить через 3 месяца

Диспансерное наблюдение за пациентами с X-АЛД

Лица мужского пола с X-АЛД находятся под наблюдением невролога, эндокринолога, психиатра.



Диспансерное наблюдение за пациентами мужского пола с X-АЛД является очень важным, поскольку позволяет осуществить:

- раннее выявление надпочечниковой недостаточности;
- раннее обнаружение церебральной формы X-сцепленной адренолейкодистрофии для решения вопроса о возможности проведения ТГСК.

Профилактика



Пренатальная диагностика Х-АЛД проводится с использованием биохимических методов (определение уровня ОДЦЖК в плазме крови) и методов ДНК - анализа.

Рекомендуется проведение **обследования родственников по материнской линии**

Прогноз

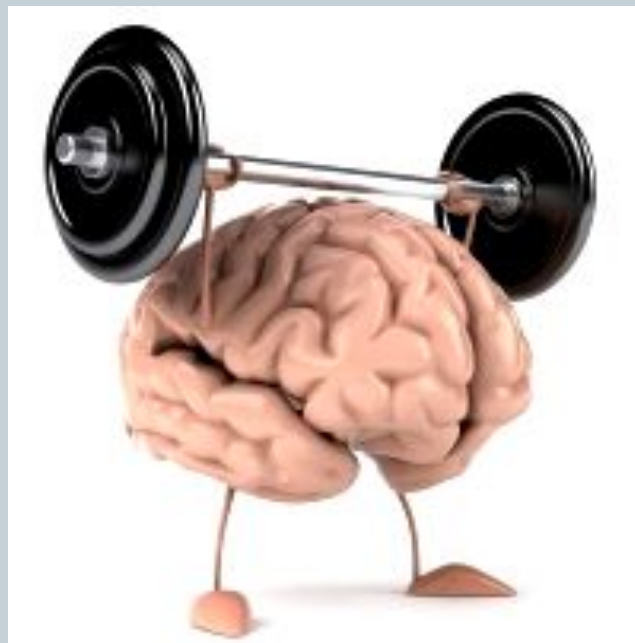


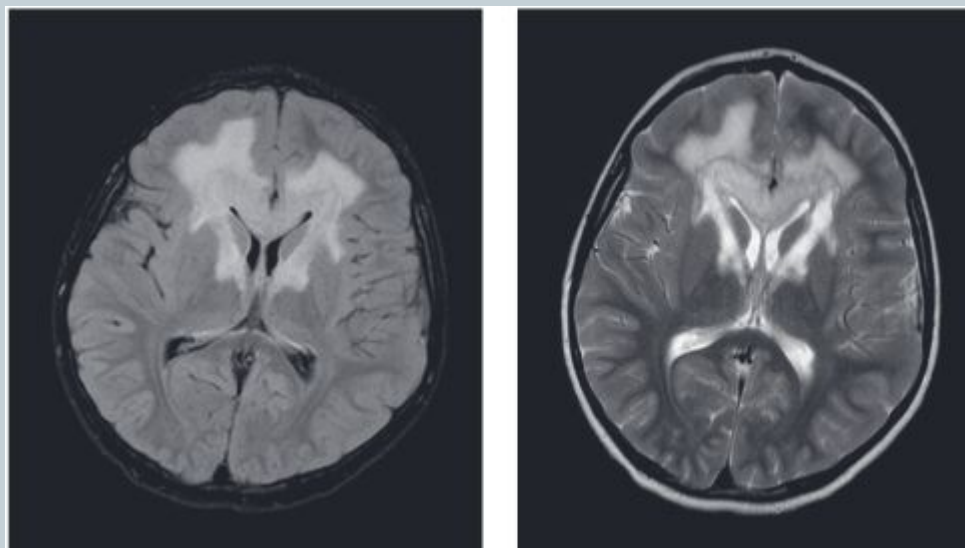
- **При адреномиелонейропатии** Продолжительность жизни, как правило, не сокращается (Moser et al.,1992)
- **При церебральных формах** - неблагоприятный. Состояние больных прогрессивно ухудшается с переходом в вегетативное состояние или смертью в среднем через 3 года после дебюта, как правило, от кризов адреналовой недостаточности. (Moser et al.,1992)

БЛАГОДАРЮ

ЗА

ВНИМАНИЕ!!!





МРТ головного мозга пациента А., 9 лет, апрель 2011 г.

АДЛ у гетерозиготных носительниц

Возраст манифестации в 30-40 лет.



- При тяжелой форме симптоматика сходна с церебральной формой, при умеренно тяжелой – с адреномиелонейропатией.
- Наиболее часто развивается подобная адреномиелонейропатии форма с сенситивной атаксией, нарушением функции тазовых органов, болью в ногах
- В 1% случаев неврологическая симптоматика сочетается с надпочечниковой недостаточностью.