

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/281405830>

# PEROXIZOMAL DYSFUNCTION: CAUSE OF LETHAL ADRENO-GENITAL LEUKOMYELONEUROPATHY

Dimitrovski Chedomir, Gordana Pemovska, Brankica Krstevska, Risto Ljapchev

Article in *Macedonian Medical Review* · January 2001

CITATIONS

0

READS

38

1 author:



**Brankica Krstevska**

Saints Cyril and Methodius University of Skopje

84 PUBLICATIONS 398 CITATIONS

SEE PROFILE



изразена хиперпигментација на кожата, букалната лигавица и гингивите. Косата е проретчена и млека. Фацијална и телесна влакнавоост е ретка, а пубичната е од женски тип. Пенисот нормален, адултен. Орхидометријата (ad modum Prader) покажа тестикуларен волумен од 10 cm<sup>3</sup> за секој тестис (нормалните адултни вредности се: 15-25 cm<sup>3</sup>).

#### Биохемиски и хормонски тестирања

Хематограмот, протеинограмот, липидограмот, ензимите, електролитите и другите рутински биохемиски тестови, сите беа во нормални граници.

Базалното ниво на кортизолот во серумот беше 102 nmol/L (н.в. 150-550 nmol/L), а на АСТН > 1990 pg/ml (н.в. 0-75 pg/ml). Дневно-ноќниот ритам на кортизолемијата беше абнормален. Долгиот АСТН стимулативен тест не доведе до адекватно покачување на кортизолемијата.

Базалното серумско ниво на FSH беше 22.5 miu/ml (н.в. 4.5-20), на LH 25.5 miu/ml (н.в. 4.5-20) и на тестостеронот 12.5 nmol/L (н.в. 11-32). Пациентот не беше во состојба по пат на мастурбација да остави ејакулат за анализа.

Врз основа на анамнезата, физикалниот наод и лабораториските тестирања, беше поставена дијагноза на М. Addisonii и парцијален примарен хипогонадизам. Пропишана беше орална супституциона терапија со глукокортикоид, минералокортикоид и парентерално тестостерон.

По две години (1993 година) пациентот беше повторно хоспитализиран на нашата клиника поради доминантни невро-психијатриски тегоби: нестабилно одење („како пијан“) со зафрлање на нозете, бизарно однесување, тешкотии во зборувањето и изразена заборавеност. Невролошкиот преглед (клинички, EMG и СТ на мозокот) покажа дека кај пациентот постои комбинирана лезија како на централниот така и на периферниот моторен неврон од типот на демиелинизација во склоп на тоа - психооргански синдром од типот на деменција.

Поради оправдано сомнение дека пациентот боледува од X-врсана адреномиелоневропатија, а во нашата држава не постоеше лабораторија за одредување на масни киселини со многу долги синцири (МКМДС), венска крв (плазма) за анализа беше испратена на два пати (1994 и 1995 година) во Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands.

Лабораториските наоди покажаа абнормални плазма профили на МКМДС (табела 1) со што се потврди сомнението дека Адисоновата болест, хипогонадизмот и невролошкото нарушување се поврзани и предизвикани од дисфункција на пероксизомите.

Масни киселини	Година		Нормални вредности (μmol/L)
	1994	1995	
C22:0	59	76	41-119
C24:0	99	109	33-84
C26:0	4.01	4.24	0.45-1.32
Односи:			
C24:0/C22:0	1.69	1.43	0.57-0.92
C26:0/C22:0	0.07	0.06	<0.01

МКМДС - масни киселини со многу долги синцири  
C22:0 - бехенична киселина  
C24:0 - тетракозаноична киселина  
C26:0 - хексакозаноична киселина

Табела 1. Плазма профили на МКМДС кај нашиот пациент

#### Дискусија

Од клиничката анализа на нашиот случај евидентно дека кај него постоела хронична аденокортикална инсуфициенција (Адисонова болест), примарен хипогонадизам и бавно прогресивна но летална леукомиелоневропатија. Во нашиот случај би бил опишан „бронзена енцефаломиелопатија“ или „кафеава М. Schilder“. Денес повеќето невролози се согласуваат дека епонимот М. Schilder требал да се избегнува за вакви случаи, а да се држи за случаи на дифузна миелинокластичка склероза (3).

Ваквата комплексна симптоматологија најлесно би можеле да ја објасиме со акумулација на масни киселини со многу долги синцири (МКМДС). Акумулацијата на МКМДС е асоцирана со демиелинизација на ЦНС и смалена стероидогенеза во адреналниот кортекс и тестисот. Нивото на високи плазма нивоа на МКМДС кај нашиот пациент ги потврди нашите сомневања.

Нарушувањата на функцијата на пероксизомите се класифицирани во три групи (4).

Во првата група се нарушувања кои се јавуваат поради дефект во формирањето на пероксизомната мембрана. Пероксизомите се отсутни или со силно редуциран број (н.п. Sy Zellweger и фантилната М. Refsum). Во втората група се нарушувања каде пероксизомите се интактни, но дефицит/дисфункција на повеќе од еден ензим (н.п. синдромот сличен на Zellweger и ризомелната форма на chondrodysplasia punctata).

Во третата група се нарушувања каде пероксизомите се интактни, но постои дефицит/дисфункција на еден единствен ензим (н.п. адренолеукострофија и адреномиелоневропатија. Локусот АДД генот се наоѓа на хромозомот Xq28. во

зина на генот за хемофилија А и слепило за бои). Во оваа група спаѓа и нашиот случај. Основата на X-врзаната аденолеукодистрофија и аденомиелоневропатија ја чини дефицитната активност на пероксизомниот ензим **lignoceryl-CoA ligase** (5). Овој ензим е одговорен за  $\beta$ -оксидацијата на заситените масни киселини со многу долги синџири. Како последица на дефицитната активност на овој ензим се јавува покачување на тетракозаноична киселина (C24:0) и хексакозаноична киселина (C26:0) во серумот и акумулација на нивните хексакозаноични естери и ганглиозиди во клетките мембрани на различни ткива, а особено белата супстанција на нервниот систем, адrenalниот кортекс и интерстициумот на тестисот (6, 7). Таложењето на МКМДС во мембраните на адренокортикалните клетки и Leydig-овите клѐтки ги прави тие мембрани ригидни, а тоа интерферира со рецепторското врзување на АСТН, FSH и LH. Како последица на тоа се намалува секрецијата на адrenalните и тестикуларни хормони (8).

X-врзаната аденолеукодистрофија се јавува кај едно на 10.000 новородени машки деца (9). Фенотипски најчесто се изразува како церебрална форма (инфантилна и адултна), потоа како аденомиелоневропатија, изолирана Адисонова болест и ретко може да постои асимптоматски.

Адисоновата болест може да претходи, да се јави во тек или по зафаќањето на нервниот систем (10). Во нашиот случај таа им претходеше повеќе години пред да се манифестира тестикуларното и церебралното зафаќање.

Појавата на супклинички или клинички хипогонадизам е чест наод кај овие пациенти, но обично на тоа не се мисли (11, 12). Базалните нивоа на плазма-тестостеронот најчесто се во нормални граници, но тестирањата на хипоталамо-хипофизно-тестикуларната оска покажуваат абнормалности кои укажуваат на постоење на примарен хипогонадизам. Нашиот случај ги потврдува наодите на холандските автори кои нашле симптоми и знаци на хипогонадизам кај 20 од нивните 26 пациенти со аденомиелоневропатија (11).

Невролошката симптоматологија се должи на демиелинизација на церебралната и спиналната бела супстанција. Најверојатно дека во тој процес е инволвиран и имуниот систем (12). Постморталните испитувања покажуваат најчесто лезии на темпоралните и постериорните париетални лобуси (13). Невролошките појави најчесто се заменуваат со некоја друга демиелинизациона болест, а појавата на демиелијата - со Алцхајмеровата бо-

лест (14). Искуството од нашиот случај ги потврдува тешкотиите во коректното дијагностицирање на церебралните форми на пероксизомалните нарушувања.

За да ја потенцираме доминантната дисфункција на две ендокрини жлезди (адrenalен кортекс, тестис) и невролошкиот систем за ова пероксизомално нарушување, го преферираме името адрено-гонадална леукомиелоневропатија.

Лекувањето на пероксизомните нарушувања е тешко и, за жал, неуспешно. Засега нема специфичен лек. Адrenalниот и тестикуларниот дефицит универзално и ефикасно се третираат со глюкокортикоидна и андрогена супституција. Така беше третиран повеќе години и нашиот пациент. За жал, оваа терапија не дејствуваше на невролошките аспекти на ова заболување. Правени се обиди да се сопре или забави невролошката болест со диетална рестрикција на МКМДС, но без успех. Акумулацијата на МКМДС е само делумно од диетално потекло и, главно, потекнува од микросомалната синтеза de novo од масни киселини со куси синџири (15).

Оралното давање на масна микстура на глицерол триолеат и глицерол триерукат (популарно позната како „Лоренцово масло“) може да доведе до нормализација на плазма-нивоото на МКМДС во тек на шест недели, но и оваа терапија не ја запира прогресијата на невролошката болест (16).

Правени се обиди на лекување со карнитин, клофибрат, ловастатин, плазмафереза, имunosупресија со циклофосфамид, имуноглобулини, бетаинтреферон и талидомид, но сите тие беа без поголем успех. Охрабрувачки резултати се добиени со примена на трансплантација на коскена срцевина, особено ако се изведе во рана возраст (17).

Од искуството на многу автори, а и од нашето сопствено, како заклучок се наметнува потребата кај секое момче или адултен маж со M. Addisonii да се одреди плазма-нивоото на МКМДС, поради прогностички импликации, потреба од генетско советување и потенцијална корист од терапевтски интервенции.

Исто така, кај секое момче или маж, пероксизомно нарушување треба да се вклучи во диференцијалната дијагноза на примарен хипогонадизам од непознато потекло.

Изразуваме голема благодарност на Dr. Schutgens и Dr. Wanders од Academisch Medisch, Amsterdam, The Netherlands за нивната љубезност да ги одредат МКМДС на нашиот пациент во нивната лабораторија.

### Литература:

1. Moser, HW.: Peroxisomal diseases. *Advances in Human Genetics*, 21:1, 1993.
2. Siemerling, E., Creutzfeldt, HC.: Bronzekrankheit und sklerosierende Ecephalomyelitis (diffuse Sclerose). *Arch. Psychiatr.*, 68:217-244, 1923.
3. Martin, JJ., Guazzi, GC.: Schilder's diffuse sclerosis. *Developmental Neuroscience*, 13 (4-5): 267-73, 1991.
4. Brown, FR., Voight, R., Singh, A., Singh, I.: Peroxisomal disorders. Neurodevelopmental and biochemical aspects. *Amer. J. Dis. Chil.*, 15:625, 1993.
5. Lazo, O., Contreras, M., Hashmi, M., Stanly, W., Irazu, C., Singh, I.: Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in childhood adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:7647-7651, 1988.
6. Igarashi, M., Schaumburg, HH., Powers, J., Kishimoto, Y., Kolodny, E., Suzuki, K.: Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J. Neurochem.*, 26:851-860, 1976.
7. Powers, JM.: Adreno-leukodystrophy (adreno-testiculo-leuko-myeloneuropathic complex). *Clinical Neuropathology*, 4, 181-199, 1985.
8. Whitcomb, RW., Linehan, WM., Knazek, RA.: Effect of long-chain, saturated fatty acids on membrane microviscosity and adrenocorticotropin responsiveness of human adrenocortical cells in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 81, 185-188, 1988.
9. Sereni, C., Paturneau-Jouas, M., Aubourg, P., Baumann, N., Feingold, J.: Adrenoleukodystrophy in France: an epidemiological study. *Neuroepidemiology*, 12, 229-233, 1993.
10. Moser, HW., Bergin, A., Naidu, S., Landeson, PW.: Adrenoleukodystrophy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 20, 297-317, 1991.
11. Assies, J., Gooren, L.J.G., Geel Van B., Barth, P.G.: Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *International Journal of Andrology*, 20:315-321, 1997.
12. Powers, JM., Liu, Y., Moser, AB., Moser, HW.: The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenic implications. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 51, 630-643, 1992.
13. Powers, JM., Schaumburg, HH., Gaffney, CL.: Kluver-Bucy syndrome caused by adrenoleukodystrophy. *Neurology (NY)*, 30:1131-1132, 1980.
14. Moser, HW., Moser, AE., Singh, I., O'Neill, BP.: Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis, and therapy. *Ann. Neurol.*, 16:628-641, 1984.
15. Bourre, JM., Daudu, O., Baumann, N.: Nervic acid biosynthesis by erucyl-CoA elongation in normal and quaking mouse brain microsomes. *Biochem Biophys. Acta*, 424:1, 1976.
16. Aubourg, P., Adamsbaum, C., Lavallard-Roussau, MC., Rocchiccioli, F.: A two-year trial of oleic and erucic acids („Lorenzo's oil“) as treatment of adrenomyeloneuropathy. *N. Engl. J. Med.* 329:745-751, 1993.
17. Aubourg, P., Blanche, S., Jambaque, I., Rocchiccioli, F., Kalifa, G., Naud-Saudreau, C., Rolland-MO., Debre, M., Chaussain, JL., Griscelli, C., Fischel, A., Bougneres, PF.: Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 322:1860-1866, 1990.

ИНСТИТУТ ЗА РАДИОЛОГИЈА, КЛИНИКА ЗА АБДОМЕНАЛНА ХИРУРГИЈА КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

## КАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИК - LINITIS PLASTICA СО МЕТАСТАЗИ НА ОВАРИУМИ - KRUKENBERG ТУМОР: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ -

А. ГЛИГОРИЕВСКИ, А. КАРАЃОЗОВ, К. ГОРЕСКИ

*Прикажуваме пациентка на возраст од 45 години, која се јавила на лекар поради болки во желудничкиот, гадење, повраќање и губиток на телесна тежина за повеќе од 20 килограми. Направени се клинички, биохемиски, ендоскопски, патиохистолошки, радиолошки и imaging испитувања.*

*Радиолошките преглед е направен на апарат Shimadzu RS-110, со примена на моноконјурасјан двојноконјурасјан техника. Ултразвучни (US) преглед е направен на апаратот Toshiba sonol er alfa-SSA-250A со конвексна сонда од 3,75 Mhz, примена на стандардна техника на преглед.*