

Адренолейкодистрофия, сцепленная с X-хромосомой: клинический случай

В. С. Леднева¹

А. С. Иванникова²

М. В. Попова³

О. И. Кияткина⁴✉

А. А. Тихонова⁵

Н. С. Корчагина⁶

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, lvsmmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, ivannikoff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3664-6394>

³ Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия, palfped@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9042-1798>

⁴ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, mossulum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1334-258X>

⁵ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, tikhonova420@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0656-7780>

⁶ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, nadia-nadezda-2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0164-7207>

Резюме

Введение. Адренолейкодистрофия — орфанное наследственное заболевание, связанное с тяжелым нарушением обмена веществ. Учитывая позднее появление симптомов заболевания с необратимым прогрессированием, актуально внедрение методов ранней диагностики в период новорожденности для своевременного назначения эффективной терапии до появления клинических признаков заболевания.

Цель работы. Описание клинического случая семейной X-сцепленной адренолейкодистрофии.

Материалы и методы. Проведен анализ историй развития ребенка, медицинских карт амбулаторного и стационарного больного трех сиблингов с X-сцепленной адренолейкодистрофией.

Результаты. В данной статье рассмотрен клинический случай семейной адренолейкодистрофии у трех сиблингов. У старшего симптомы заболевания появились в раннем возрасте в виде задержки физического и психомоторного развития, необъяснимых приступов гипертоничности, мышечных подергиваний. С трех лет нарастали симптомы надпочечниковой недостаточности. После проведенного обследования в условиях стационара была диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, назначена заместительная гормональная терапия. Генетическое исследование, позволившее поставить диагноз X-сцепленной адренолейкодистрофии, было проведено только в шестилетнем возрасте в связи с ухудшением состояния пациента и нарастанием неврологической симптоматики. У двух младших сиблингов отмечалось более благоприятное течение заболевания.

Заключение. Описанный семейный случай X-сцепленной адренолейкодистрофии наглядно показал необходимость разработки методов ранней диагностики заболевания, определяющих не только эффективность своевременного лечения и улучшение качества жизни больных, но и возможность рождения здоровых детей.

Ключевые слова: адренолейкодистрофия, дети, надпочечниковая недостаточность

Для цитирования: Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Кияткина О. И., Тихонова А. А., Корчагина Н. С. Адренолейкодистрофия, сцепленная с X-хромосомой: клинический случай. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 61-64. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.010>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

X-linked adrenoleukodystrophy: a clinical case

Vera S. Ledneva¹

Anna S. Ivannikova²

Marina V. Popova³

Olga I. Kiyatkina⁴✉

Anastasiya A. Tikhonova⁵

Nadezhda S. Korchagina⁶

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, lvsmmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, ivannikoff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3664-6394>

³ Regional Children's Clinical Hospital No. 2, Voronezh, Russia, palfped@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9042-1798>

⁴ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, mossulum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1334-258X>

⁵ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, tikhonova420@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0656-7780>

⁶ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, nadia-nadezda-2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0164-7207>

Abstract

Background. Adrenoleukodystrophy (ALD) is an orphan hereditary disease associated with severe metabolic disorders. Taking into account the late appearance of symptoms of the disease with irreversible progression, it is relevant to introduce methods of early diagnosis in the newborn period for the timely appointment of effective therapy before the appearance of clinical signs of the disease.

Objective. The aim of the study was to describe a clinical case of familial X-linked adrenoleukodystrophy.

Materials and methods. The analysis of the child's development histories, medical records of an outpatient patient, and medical records of an inpatient patient of three siblings with X-linked adrenoleukodystrophy was carried out.

Results. This article discusses a clinical case of familial adrenoleukodystrophy in three siblings. The older sibling developed symptoms of the disease from an early age in the form of delayed physical and psychomotor development, unexplained bouts of hyperexcitability, and muscle twitching. From the age of three, the symptoms of adrenal insufficiency increased. After a hospital examination, primary adrenal insufficiency was diagnosed and hormone replacement therapy was prescribed. A genetic study that made it possible to diagnose X-linked adrenoleukodystrophy was conducted only at the age of 6 years due to the deterioration of the patient's condition and the increase in neurological symptoms. Two younger siblings had a more favorable course of the disease.

Conclusion. The described family case of X-linked adrenoleukodystrophy clearly showed the need to develop methods for early diagnosis of the disease, which determine not only the effectiveness of timely treatment and improvement of the quality of life of patients, but also the possibility of having healthy children.

Keywords: adrenoleukodystrophy, children, adrenal insufficiency

For citation: Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Kiyatkina O. I., Tikhonova A. A., Korchagina N. S. X-linked adrenoleukodystrophy: a clinical case. *Lechaschi Vrach*. 2025; 2 (28): 61-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.010>

Conflict of interests. Not declared.

Адренолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зимерлинга – Крейтцфельда, меланодермическая лейкокодистрофия) – орфанное наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования (что определяет его развитие преимущественно у пациентов мужского пола), относящееся к группе пероксисомных болезней и проявляющееся преимущественно поражением белого вещества головного мозга и коры надпочечников. Встречается с частотой 1:17 000 живорожденных мальчиков.

Причиной возникновения АЛД являются патогенные варианты в гене *ABCD1*, кодирующем трансмембранный белок ALDP, вызывающие прогрессирующее нарушение обмена веществ и характеризующиеся тремя основными клиническими синдромами: медленно прогрессирующей аденомиелонейропатией, быстро прогрессирующей воспалительной лейкокодистрофией (церебральная АЛД, наиболее тяжелая форма заболевания) и первичной надпочечниковой недостаточностью [1].

Каждый синдром может встречаться изолированно. Церебральная АЛД и надпочечниковая недостаточность

требуют раннего выявления, начала заместительной терапии и постоянного клинического наблюдения для лучшего контроля над заболеванием. Для пациентов с АЛД разработаны методы терапии путем аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до появления первых клинических признаков заболевания [2]. Также в последнее время идет активная разработка генно-инженерной терапии при помощи лентивирусной генной коррекции CD34-позитивных стволовых клеток *ex vivo*, показывающая значимые результаты [3]. По данным иностранных источников, основанных на результатах скрининга новорожденных за рубежом, предполагается, что АЛД может встречаться чаще, чем было описано ранее [4]. В связи с этим включение АЛД в программу массового неонатального скрининга позволит своевременно диагностировать заболевание, ведь раннее начало заместительной терапии способно дать значительные результаты.

Целью данной работы было описание клинического случая семейной X-сцепленной АЛД. В данной статье рассмотрен клинический случай X-сцепленной аденолейкодистрофии у трех сиблингов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ историй развития ребенка, медицинских карт амбулаторного и стационарного больного трех сиблингов с X-сцепленной АЛД, находящихся на обследовании и лечении в БУЗ ВО ОДКБ № 2.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 7 лет, первый ребенок в семье, был планово госпитализирован в паллиативное отделение БУЗ ОДКБ № 2 в 2015 г. Диагноз: «Адренолейкодистрофия, X-сцепленная, церебральная форма. Хроническая надпочечниковая недостаточность. Органическое астеническое расстройство. Когнитивные нарушения. Угрожаемый по надпочечниковой недостаточности. Нарушение функции тазовых органов».

При поступлении активная жалоба со стороны матери на сильное беспокойство, отсутствие самостоятельного глотания. Состояние тяжелое по роду заболевания.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных самостоятельных родов. С раннего возраста отмечалась задержка физического и психомоторного развития, необъяснимые приступы гиперактивности, мышечные подергивания. С трех лет нарастали симптомы надпочечниковой недостаточности — рвота, диарея, общая слабость. После обследования в условиях стационара была диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В 2014 г. был заподозрен диагноз АЛД в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу присоединения острой почечной недостаточности, было проведено исследование очень длинноцепочечных жирных кислот. Выявлено повышение концентрации C24 (139,4 мМ/мл), C26 (4,9 мМ/мл) и соотношения C24/C22 (1,72 мМ/мл) и C26/C22 (0,06 мМ/мл). Данные изменения характерны для пероксисомной патологии. ДНК-тестирование подтвердило наличие заболевания: методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *ABCD1* (X-сцепленная АЛД). В 1-м экзоне пробында обнаружена неописанная мутация р. Glu292Asp (с.876G> T).

Данные осмотра при госпитализации: общее состояние тяжелое по роду заболевания. В ясном сознании, контакту не доступен. Питается через зонд. Кожные покровы чистые. Лимфатические узлы не пальпируются, менингеальные знаки отсутствуют. Кожа чистая, обычной окраски. Видимые слизистые розовые, чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 104 удара в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Неврологический статус: движения глазных яблок в полном объеме, взгляд фиксирует, но за предметом не следит. Тонус мышц повышен по спастическому типу с акцентом в левых конечностях. Сила мышц снижена — центральный тетрапарез. Патологические стопные знаки с двух сторон. Чувствительность сохранена. Сухожильные рефлексы асимметричные высокие. Не сидит, не стоит, голову не держит, переворачивается с боку на бок, речь отсутствует, тазовые функции не контролирует. Судорог нет.

Динамика состояния во время стационарного лечения: периодически отмечаются приступы психомоторного возбуждения, во время которых пациент кричит, выглядит беспокойным. На 2-е сутки после поступления отмечалась лихорадка до 38 °С. Пациент отказывался от еды, в связи с чем была проведена консультация челюстно-лицевого хирурга, который определил наличие обострения хрони-

ческого периодонтита. Проведено удаление двух зубов под местной анестезией, назначено антибактериальное лечение. Через день температура тела нормализовалась, аппетит улучшился.

Через 3 месяца нахождения пациента в отделении неврологом был определен парез лицевого нерва. Питание продолжали через зонд. Через 4 месяца при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) была обнаружена гепатомегалия. В течение госпитализации периодически отмечались рвота, задержка стула, судорожные подергивания икроножных мышц.

За время четырехмесячного пребывания в стационаре ребенку проводилось динамическое исследование общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, включая электролитный состав, отклонений не выявлено. УЗИ ОБП визуализировало гепатомегалию, реактивные изменения в поджелудочной железе. При проведении видеоэлектроэнцефалографии отмечались умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга; замедление частоты основного ритма; доминирование диффузной медленноволновой активности тета-диапазона с амплитудным акцентом в правой гемисфере; регистрировались единичные полифазные острые волны биокципитально, независимо с двух сторон, заостренные тета-потенциалы в правых теменно-центрально-височных отведениях, с нарастанием индекса представленности на фоне проведения функциональных проб.

Мальчик был проконсультирован офтальмологом: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Умеренно сужены артерии. Вены не изменены. Ход сосудов не нарушен. Сетчатка без патологии.

В стационаре ребенок получал ЗГТ гидрокортизоном в дозе 5 мг 2 раза в день, противосудорожную терапию вальпроевой кислотой и карбамазепином. Выписан домой с рекомендациями о продлении противосудорожной и заместительной гормональной терапии. В последующие годы состояние пациента ухудшалось, ребенок неоднократно находился на плановом обследовании и лечении в отделении паллиативной помощи БУЗ ВО ОДКБ № 2. Мальчик умер дома от адреналового криза в возрасте 12 лет.

Сиблинг с АЛД. В 2018 г. в возрасте 7 лет в отделение паллиативной помощи был планово госпитализирован младший брат описанного выше пациента. Ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных самостоятельных родов. На момент поступления основной жалобой со стороны матери было отставание в психоречевом развитии. Первые проявления АЛД у данного ребенка возникли в возрасте 4 лет с эпизодов гиперактивности, симптомов надпочечниковой недостаточности, был назначен гидрокортизон. В отличие от старшего брата, у данного пациента не наблюдалось церебральной формы АЛД, вследствие чего заболевание переносилось в более легкой форме. Диагноз при выписке: «АЛД X-сцепленная. Хроническая надпочечниковая недостаточность». После выписки из стационара было рекомендовано продолжить ЗГТ гидрокортизоном.

Известно, что у третьего сиблинга также была диагностирована X-сцепленная АЛД, но клиническая симптоматика в возрасте четырех лет характеризовалась только задержкой психоречевого развития и гиперактивностью.

В стационаре и на дому трем мальчикам оказывалась необходимая патогенетическая и симптоматическая терапия в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АЛД [5].

ВЫВОДЫ

Описанный семейный случай X-сцепленной АДД наглядно показал необходимость разработки методов ранней диагностики заболевания, определяющих не только эффективность своевременного лечения и улучшение качества жизни больных, но и возможность рождения здоровых детей при условии грамотного планирования беременности. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Корчагина Н. С.

Концепция и дизайн исследования — Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Корчагина Н. С.

Написание текста — Тихонова А. А., Кияткина О. И.

Сбор и обработка материала — Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Корчагина Н. С.

Анализ материала — Тихонова А. А., Кияткина О. И.

Редактирование — Тихонова А. А., Кияткина О. И.

Утверждение окончательного варианта статьи — Леднева В. С., Иванникова А. С.

Contribution of authors:

Concept of the article — Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Korchagina N. S.

Study concept and design — Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Korchagina N. S.

Text development — Tikhonova A. A., Kiyatkina O. I.

Collection and processing of material — Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Korchagina N. S.

Material analysis — Tikhonova A. A., Kiyatkina O. I.

Editing — Tikhonova A. A., Kiyatkina O. I.

Approval of the final version of the article — Ledneva V. S., Ivannikova A. S.

Литература/References

- Engelen M., van Ballegoij W. J. C., Mallack E. J., Van Haren K. P., Köhler W., Salsano E., van Trotsenburg A. S. P., Mochel F., Sevin C., Regelman M. O., Tritos N. A., Halper A., Lachmann R. H., Davison J., Raymond G. V., Lund T. C., Orchard P. J., Kuehl J. S., Lindemans C. A., Caruso P., Turk B. R., Moser A. B., Vaz F. M., Ferdinandusse S., Kemp S., Fatemi A., Eichler F. S., Huffnagel I. C. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 2022; 99 (21): 940–951. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201374. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175155; PMCID: PMC9687408.
- Eng L., Regelman M. O. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 27 (1): 47–55. DOI: 10.1097/MED.0000000000000515. PMID: 31789721.
- Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020; 80 (1): 52–72. DOI: 10.1002/jdn.10003. Epub 2020 Jan 26. PMID: 31909500; PMCID: PMC7041623.
- Videbaek C., Melgaard L., Lund A. M., Gronborg S. W. Newborn screening for adrenoleukodystrophy: International experiences and challenges. *Mol Genet Metab*. 2023; 140 (4): 107734. DOI: 10.1016/j.mgme.2023.107734. Epub 2023 Nov 10. PMID 37979237.
- Воинова В. Ю., Школьников А. М., Николаева Е. А. Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной адренолейкодистрофии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (2): 104–107. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107>.
Voinova V. Yu., Shkolnikova M. A., Nikolaeva E. A. New genome editing technologies in the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2020; 65(2): 104–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107>.

Сведения об авторах:

Леднева Вера Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmmed@yandex.ru

Иванникова Анна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ivannikoff@mail.ru

Попова Марина Владимировна, заведующая отделением паллиативной помощи детям, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Областная детская клиническая больница № 2»; Россия, 394024, Воронеж, 45-й Стрелковой дивизии, 64; palfped@mail.ru

Кияткина Ольга Игоревна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; mossulum@gmail.com

Тихонова Анастасия Алексеевна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; tikhonova420@gmail.com

Корчагина Надежда Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; nadia-nadezda-2014@yandex.ru

Information about the authors:

Vera S. Ledneva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Pediatrics and Palliative Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmmed@yandex.ru

Anna S. Ivannikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics and Palliative Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; ivannikoff@mail.ru

Marina V. Popova, Head of the Pediatric Palliative Care Unit, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region Regional Children's Clinical Hospital No. 2; 64 45th Strelkovoi Divisiii str., Voronezh, Russia, 394024; palfped@mail.ru

Olga I. Kiyatkina, 5th year student of the Faculty of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; mossulum@gmail.com

Anastasiya A. Tikhonova, 5th year student of the Faculty of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; tikhonova420@gmail.com

Nadezhda S. Korchagina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; nadia-nadezda-2014@yandex.ru

Поступила/Received 08.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.05.2024

Принята в печать/Accepted 20.05.2024