

پروتکل تشخیص و درمان

بیماری آدنوکودوسترونی

(ALDX-linked)

زمستان ۱۴۰۲

## **تدوین و تنظیم:**

- ۱- دکتر رضا توکلی زاده، فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- دکتر علی طالع فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، پژوهشگر مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک پژوهشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دکتر پروانه کریم زاده (استاد مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۴- دکتر محمودرضا اشرفی زاده (استاد مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران)
- ۵- دکتر فرزاد احمدآبادی (دانشیار مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۶- دکتر محمد وفائی شاهی عضو هیئت مدیره انجمن علمی نورومتابولیک کشور
- ۷- دکتر پرستو رستمی فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان عضو هیئات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## **تاییدیه نهایی:**

- دکتر ربانی دبیر بورده رشته فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان  
دکتر بدو رییس انجمن علمی نوروننتیک ایران  
دکتر اشرفی رییس انجمن علمی نورومتابولیک ایران  
دکتر محمدی انجمن علمی اعصاب اطفال ایران  
دکتر حریرچیان دبیر بورده رشته تخصصی نورولوژی بزرگسال

## **تحت نظر:**

- دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان**  
**مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان**

## **تحت نظارت فنی:**

- دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردها سازی و تعرفه سلامت**  
**گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت**

## الف) مقدمه:

آدرنولوکودیستروپی (ALD) یک اختلال ژنتیکی و پیش‌رونده جدی است، که غدد فوق کلیوی، نخاع و ماده سفید (میلین) سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این بیماری اولین بار در سال ۱۹۲۳ شناخته شد و به عنوان بیماری شیلدر و لوکودیستروپی سودانوفیل نیز شناخته شده است. در دهه ۱۹۷۰، نام آدرنولوکودیستروپی برای توصیف بهتر تظاهرات بیماری پیشنهاد شد.

## ب) تعریف و علت بیماری:

آدرنولوکودیستروپی یک بیماری پروکسی‌زومال X-link مغلوب می‌باشد و در اثر موتاسیون در ژن ABCD1 بوجود می‌آید. در این بیماری که غالباً در پسرها دیده می‌شود، به علت نقص متابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند (VLCFAs) در داخل پراکسیزوم، باعث تجمع VLCFA در مغز، سیستم عصبی و غدد فوق کلیوی می‌شود که باعث ایجاد مشکل در کارکرد این مناطق می‌گردد. هیچ همبستگی ژنوتیپ- فنوتیپ شناخته شده‌ای برای واریانت‌های بیماری‌زا در ژن ABCD1 وجود ندارد. این بیماری انواع متفاوتی دارد که شایع‌ترین و شدیدترین فرم آن Childhood Cerebral می‌باشد.

## ب) شیوع:

از شیوع بیماری در ایران آماری در دست نیست. شیوع جهانی حدود ۱ در ۲۰-۱۵ هزار فرد مذکر عنوان شده است. بیش از نیمی از بیماران مذکر به لوکودیستروپی پیش‌رونده ("ALD مغزی") مبتلا می‌شوند و تقریباً همه بیماران مذکر در بزرگسالی به میلو نوروپاتی آهسته پیش‌رونده (بیماری نخاعی و نوروپاتی محیطی) و نارسایی آدرنال مبتلا می‌شوند. در بیماران زن، برخلاف تصورات قبلی که این بیماری بعلت ماهیت X-linked Recessive بودن، ایجاد مشکل نخواهد کرد، میلو نوروپاتی با افزایش سن شایع است، در حالی که لوکودیستروپی و نارسایی آدرنال بسیار نادر هستند. در زنان ناقل، فراوانی علائم میلو نوروپاتی، از کمتر از 20% در زنان زیر ۴۰ سال، به تقریباً 90% در زنان بالای ۶۰ سال افزایش می‌یابد.

## ج) علائم و نشانه‌ها:

علائم و نشانه‌های بیماری حتی در بین اعضای یک خانواده می‌تواند بسیار متفاوت باشد. برخی از افراد در دوران یا کودکی دارای عوارض جدی هستند در حالی که برخی دیگر در بزرگسالی علائم را نشان می‌دهند و برخی از افراد تا بزرگسالی هم علائمی پیدا نمی‌کنند. پیشرفت این اختلال نیز می‌تواند متفاوت باشد. بطور کلی ALD با ۳ سندرم بالینی اصلی مشخص می‌شود: میلو نوروپاتی به آرامی پیش‌رونده (درگیری نخاعی)، لوکودیستروپی التهابی به

سرعت پیشرونده ("ALD مغزی") و نارسایی آدرنال اولیه. علائم بیماری می تواند شامل علائم اختلال غده فوق کلیوی، علائم نورولوژیک و رفتاری باشد.

تشخیص آدرنولوکودیستروپی باید در موارد بالینی ذیل در تشخیص های افتراقی در نظر گرفته شود:

۱. پسران با علائم اختلال توجه، که علاوه بر آن شواهدی از افت مهارت های شناختی، اختلال رفتاری، اختلال بینایی و شنوایی جدید، اختلال گفتاری، ناهماهنگی حرکات یا سایر اختلالات عصبی داشته باشند.
۲. همه پسران و مردان جوان یا میانسال با اختلالات پیشرونده راه رفتن، سفتی یا ضعف پا، ناهنجاری های کنترل اسفنکتر و اختلال عملکرد جنسی، با یا بدون نارسایی آدرنال یا نقص شناختی یا رفتاری
۳. همه پسران و مردان جوان و میانسال مبتلا به نارسایی اولیه آدرنال، با یا بدون شواهدی از ناهنجاری عصبی
۴. زنان میانسال یا مسن تر با پاراپارازی پیشرونده، ناهنجاری های کنترل اسفنکتر و اختلالات حسی که عمدتاً پاها را تحت تأثیر قرار می دهند. ممکن است تشخیص آدرنولوکودیستروپی در یک زن با سابقه خانوادگی منفی دشوار باشد. تشخیص بر اساس وجود علائم بالینی که شایع ترین آنها پاراپارازی اسپاستیک پیشرونده است، و پانلی از تست های آزمایشگاهی انجام می پذیرد.

## یافته های بالینی:

### ه) غربالگری نوزادی:

در بعضی کشورها و به روش MS/MS انجام می پذیرد. در صورت مثبت شدن غربالگری، تست های تشخیصی بعدی جهت تایید بیماری ضروری هستند. اضافه شدن آن به برنامه غربالگری فعلی کشوری توصیه می شود.

### و) یافته های تشخیصی:

در صورت وجود شک بالینی بر اساس علائمی که قبلاً ذکر شد، اقدامات تشخیصی زیر مفید هستند:

#### ۱. پانل VLCFA های سرم:

- در مردان علامت دار، پانل VLCFA برای تشخیص ALD بسیار حساس است و اولین قدم مناسب در تشخیص است. VLCFA ها معمولاً به شکل C26:0 کل پلاسما و نسبت C26:0/C22:0 تعیین می شوند. با این حال، C26:0-LPC احتمالاً دارای مزایای بیشتری است (مثبت کاذب کمتر در نمونه های غیرناشتا خون)

- در زنان، پانل VLCFA پلاسما (مقدار C26:0 کل و نسبت C26:0/C22:0) حساسیت کمتری دارد و ۱۵ درصد ناقلین نتایج طبیعی دارند. آزمایش C26:0-LPC در مقایسه با پانل معمول VLCFA ها، سازگارتر و قابل اعتمادتر است و تقریباً تمام زنان مبتلا را تشخیص می دهد.

#### ۲. ارزیابی ژنتیک (ABCD1 analysis):

اگرچه ترکیبی از ویژگی‌های بالینی و افزایش قابل توجه سطح VLCFA برای تشخیص اولیه ALD در اکثر مردان مبتلا کافی است، از آزمایش ژنتیک برای تأیید تشخیص و همچنین مشاوره ژنتیک برای افراد و نسل‌های دیگر خانواده بیمار میتوان استفاده کرد. در زنان، آزمایش ژنتیک ضروری است، زیرا تنها در ۸۵ درصد از زنان بیمار، VLCFA های پلاسما بالا هستند، البته در زمانی که C26:0-LPC در دسترس نباشد.

### ۳. ارزیابی عملکرد آدرنال:

عملکرد آدرنال در مردان باید با اندازه‌گیری سطح ناشتای هورمون کورتیزول و آدرنوکورتیکوتروپیک پلاسما (ACTH) و فعالیت رنین و الکترولیت‌های سرم و تست تحریکی آدرنال (سطح کورتیزول پلاسما به دنبال تحریک با ACTH) ارزیابی شود. اگر آزمایش اولیه آدرنال طبیعی باشد، آزمایشات بعدی باید هر ۳ تا ۶ ماه یکبار از سن شش ماهگی تا ۱۰ سالگی انجام شود و پس از آن هر سال یک بار تکرار شوند. معمولاً عملکرد آدرنال در زنان طبیعی است و نیازی به انجام این بررسی‌ها ندارند.

### ۴. تصویربرداری عصبی:

#### یافته‌های تصویربرداری مغز (MRI):

بصورت افزایش سیگنال در ماده سفید مغزی و بطور شایع‌تر در نواحی خلفی (اکسیپیتال) که حاشیه آن پس از تزریق ماده حاجب بارزتر می‌گردد. با پیشرفت بیماری سایر قسمت‌های ماده سفید مغز نیز درگیر می‌شود. در موارد نادرتر درگیری سایر قسمت‌های مغز مخصوصاً نواحی فرونتال ممکن است در ابتدا دیده شود. همه مردان بدون علامت عصبی با ALD تایید شده، باید از دو سالگی تحت تصویربرداری با MRI مغز قرار گیرند. MRI مغز اغلب در بیمارانی که فقط میلونوروپاتی و/یا نارسایی آدرنال دارند طبیعی است. از آنجایی که تغییرات MRI مقدم بر علائم عصبی است، انجام MRI سریال امکان تشخیص زودهنگام شروع درگیری مغزی را فراهم می‌کند و ممکن است تصمیم‌گیری برای درمان با پیوند سلول‌های هماتوپوئیتیک (HCT) را تسهیل کند. بر اساس آخرین راهنمای جهانی ۲۰۲۲، توصیه انجام MRI های سریال به این صورت است:

- ◆ در سن ۲ سالگی: انجام MRI پایه بدون ماده حاجب
- ◆ سن ۲ تا ۱۲ سال: انجام MRI با کنتراست هر شش ماه یکبار
- ◆ سن بالای ۱۲ سال: انجام MRI سالانه (با کنتراست در صورت تشخیص ضایعه)

### ۵. تست‌های الکترودیآگنوستیک:

در برخی موارد درگیری اعصاب محیطی ممکن است ملاحظه شود. الکترومیوگرافی و مطالعات هدایت عصبی (EMG-NCV) می‌تواند در این موارد مفید باشد.

### (ز) مدیریت درمان:

درمان بر حسب علائم بالینی و یافته های پاراکلینیک به شرح ذیل می باشد:

۱. بیماری که در شروع علائم نورولوژیک است- افزایش VLCFA دارد و درگیری در MRI در ماده سفید مغز نشان می دهد که سریعاً باید اقدامات لازم جهت پیوند سلول های بنیادی انجام شود.
۲. بیماری که علائم نورولوژیک ندارد- MRI مغز نرمال است و افزایش VLCFA دارد که میتواند تحت درمان Lorenzo oil قرار گیرد تا VLCFA کاهش یابد
۳. بیماری که علائم نورولوژیک ندارند- MRI مغز نرمال است و VLCFA هم نرمال است، فقط ژنتیک مثبت است که follow می شوند و سالیانه MRI مغز تکرار می شود و هر شش ماه VLCFA بررسی می شود.
۴. بیمارانی که فقط مبتلا به آدیسون هستند و MRI مغز نرمال است که باید سالیانه MRI مغز و هر شش ماه VLCFA و عملکرد آدرنال بررسی شود.
۵. بیمارانی که مبتلا به آدرنومیلونوروپاتی هستند و معمولاً MRI مغز نرمال است و MRI نخاع درگیری نشان می دهد و VLCFA بالاست که follow می شوند و تحت اقدامات توانبخشی قرار می گیرد.
۶. بیماران Adult x-linked ALD که در سن بالاتر درگیری مغز در MRI و افزایش VLCFA وجود دارد و این بیماران هم معمولاً از Lorenzo oil سود می برند.
۷. بیماران Female ALD که هتروزیگوت های علامت دار هستند (۵۰٪) که معمولاً follow می شوند .

- پیوند سلول های هماتوپوئیتیک (HSCT) آلورژنیک: درمان استاندارد ALD مغزی است و می تواند پیشرفت بیماری را متوقف کند. معیارهای واجد شرایط بودن برای HCT مشخص شده است و شامل ملاکهایی از (معاینه عصبی) و ملاکهایی از (MRI با کنتراست) میشود. مهم اینست که قبل از پیشرفت بیماری، بیماران برای این درمان موثر، اقدام کنند. بعید است که HCT برای میلونوروپاتی یا نارسایی آدرنال تأثیر گذار باشد، هرچند اطلاعات در این مورد هنوز محدود است.
- درمان نارسایی آدرنال: تحت نظر اندوکرینولوژیست آشنا با این بیماری انجام میشود. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها انجام میشود و مینرالوکورتیکوئیدها در درمان اولیه جایی ندارند، هرچند لازم است اختلال مینرالوکورتیکوئیدی هم در نظر باشد و ارزیابی دوره ای انجام پذیرد. درمان جایگزین گلوکوکورتیکوئید برای طولانی مدت، با اختلال در سلامت استخوان همراه است با این وجود، ارزیابی روتین سلامت استخوان با اندازه گیری جذب سنجی اشعه ایکس با انرژی دوگانه (DEXA) در پسران مبتلا به نارسایی آدرنال که درمان جایگزینی گلوکوکورتیکوئید دریافت میکنند.
- اقدامات حمایتی: برای بیماران با علائم نورولوژیک بکار میروند که شامل کنترل درد، درمانهای اسپاسمولیتیک، اقدامات توانبخشی، درمان تشنج، دیستونی، اختلالات رفتاری و .... میباشد که نیاز به همکاری نورولوژیست، روانپزشک، تیم توانبخشی و ... است.

- روغن لورنزو: بر اساس شواهد محدود موجود، به نظر نمی رسد مداخلات غذایی (از جمله روغن لورنزو) در پیشگیری یا کند کردن پیشرفت بیماری در ALD موثر باشد. پیشنهاد شده تا زمانی که داده های جدیدی در دسترس نیست به طور معمول از این مداخلات استفاده نشود.
- علیرغم اثربخشی کاملاً ثابت نشده، برخی از خانواده ها و یا پزشکان ممکن است انگیزه بالایی برای استفاده از روغن لورنزو داشته باشند و روغن لورنزو را به پسران دارای علامت ALD پیشنهاد دهند. در صورت استفاده از روغن لورنزو، شمارش پلاکت و آزمایشات عملکرد کبد باید به طور مرتب کنترل شوند. علاوه بر این، همانطور که قبلاً بحث شد، بیماران باید از نظر شروع درگیری مغزی به دقت تحت نظر باشند زیرا پیوند سلول های خونساز (HSCT) درمان ارجح برای ALD اولیه مغزی است.
- روغن لورنزو (اسید اولئیک [C18:1] و اسید اروسیک [C22:1]) در ترکیب با یک رژیم غذایی کم چرب، سطح C26:0 پلاسما را در اکثر بیماران به مقادیر (نزدیک به) نرمال کاهش می دهد، اما آزمایشات بالینی کنترل شده نتیجه ای از بهبود شرایط بیماران را نشان نمی دهند.
- دوز Lorenzo oil در صورت استفاده، 2-3cc/Kg/day است که نباید حرارت ببیند و در غذایی بدون هرگونه روغن دیگر مصرف می شود

### ز) فارماکوتراپی:

- درمانهای مختلف برای شرایط اختصاصی هر بیمار، شامل گلوکوگورتیکوئیدها، ضددردها، ضدتشنجها، داروهای روانپزشکی و ....
- درمان تشنج، دیستونی، اختلال رفتاری می تواند جداگانه صورت گیرد.

### ح) اندیکاسیون های بستری:

- جهت درمان انتخابی (HSCT)
- در صورت بدحالی یا علائم اختصاصی در هر بیمار، مثلاً در اثر نارسایی آدرنال (کریز آدرنال) یا بروز علائم شدید عصبی مانند تشنج یا عوارض ثانویه بیماری مانند آسپیریشن و غیره ممکن است بستری لازم شود.
- در صورت بدحالی یا عوارض درمانی در صورت آسپیریشن و غیره بستری ممکن است لازم شود

### ط) تداخل دارویی:

بسته به نوع داروهای تجویزی، که لازم است توسط پزشک تجویز کننده ارزیابی شود.

### ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

- ارزیابی عوارض HCT
- ارزیابی دوره ای کارکرد آدرنال
- ارزیابی عوارض درمان طولانی مدت با گلوکوگورتیکوئیدها
- عوارض Lorenzo oil شامل شکایات گوارشی، التهاب لثه، ترومبوسیتوپنی و اختلال کارکرد کبد است که لازم است ارزیابی دوره های (مثلاً ماهیانه، با CBC و LFT) انجام شود.

## ک) توصیه های ضروری به بیمار:

ترومای شدید سر به عنوان محرک احتمالی ALD مغزی گزارش شده است. بیماران مذکر باید در مورد ارتباط احتمالی بین آسیب سر و شروع بیماری مغزی مشاوره شوند تا بتوانند شیوه زندگی آگاهانه ای را انتخاب کنند.

## ل) نکات مهم:

نارسایی غدد جنسی در پسران و مردان مبتلا به ALD توصیف شده است. اگر علائم بالینی این نارسایی ظاهر شود، ارزیابی عملکرد گنادها باید با آزمایش بیوشیمیایی (تستوسترون اول صبح، FSH، LH) ارزیابی شود. در پسران، تاخیر بلوغ (حجم بیضه کمتر از ۴ میلی لیتر و/یا عدم مشاهده نشانه ای از بلوغ تا سن ۱۴ سالگی) می تواند نشان دهنده نارسایی غدد جنسی باشد. بجز موارد تاخیر بلوغ پسران و علائم بالینی نارسایی گنادها در مردان، غربالگری آزمایشگاهی هورمونی در افراد مذکر مبتلا به ALD توصیه نشده است. در صورت تشخیص نارسایی گناد، درمان با هورمون جایگزین تحت نظر اندوکرینولوژیست انجام میشود.

## م) منابع:

1. Ronald JA Wanders, Marc Engelen, Clinical features, evaluation, and diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy, UptoDate, Aug 30, 2023. (<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-x-linked-adrenoleukodystrophy>) & ([Management and prognosis of X-linked adrenoleukodystrophy - UpToDate](#))
2. Hugo W Moser, M.D., Ann B Moser, B.A., Steven J Steinberg, Ph.D. and Stephan Kemp, Ph.D., Diagnosis of ALD ([Clinical & Diagnosis | adrenoleukodystrophy.info](#)) Last modified: 2023-02-23
3. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, van Trotsenburg ASP, Mochel F, Sevin C, Regelman MO, Tritos NA, Halper A, Lachmann RH, Davison J, Raymond GV, Lund TC, Orchard PJ, Kuehl JS, Lindemans CA, Caruso P, Turk BR, Moser AB, Vaz FM, Ferdinandusse S, Kemp S, Fatemi A, Eichler FS, Huffnagel IC. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 2022 Nov 22;99(21):940-951. doi: 10.1212/WNL.000000000201374. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175155; PMCID: PMC9687408.
4. National Organization for Rare Disorders. (<https://rarediseases.org/rare-diseases/adrenoleukodystrophy>). Accessed 10/04/2023
5. Karimzadeh P. Atlas of Neurometabolic Disorders. UK. Cambridge scholars publishing. 2020
6. Karimzadeh P, Jafari N, Nejad Biglari Hb, Jabbehdari S, Alizadeh M, Alizadeh Gh, Nejad Biglari Hm, Sanii S. The Clinical Features and Diagnosis of Adrenoleukodystrophy: A Case Series of Iranian Family. *Iran J Child Neurol*. Winter 2016; 10(1):61-64.