

paresis that was the only clinical manifestation of the disease, sometimes even in several family members. Only on the basis of genetic diagnosis and after identification of the causative pathogenic variant in the *ABCD1* gene, it was possible to retrospectively determine the correct diagnosis of some family members, as they had been diagnosed (or died) with multiple sclerosis, motor neurone disease, and others. The knowledge of the causative pathogenic variant is very important and it is on its basis that the risk can be determined in the family, particularly for male individuals because they are at risk of severe to fatal course of the disease due to X-linked inheritance. X-linked inheritance in the family, milder clinical manifestations in the form of spastic paraparesis in women, and manifestations of ALD, AMN, or adrenal insufficiency (Addison's disease) in male family members can all be good clues to lead one to suspect this diagnosis. The number of such families may be much higher in the Czech Republic. One of the clinical manifestations and biochemical markers of the disease are high levels of very long-chain fatty acids (VLCFA) in the blood serum which are easy to diagnose. Classic as well as novel methods of genomics are available for genetic confirmation of the diagnosis.

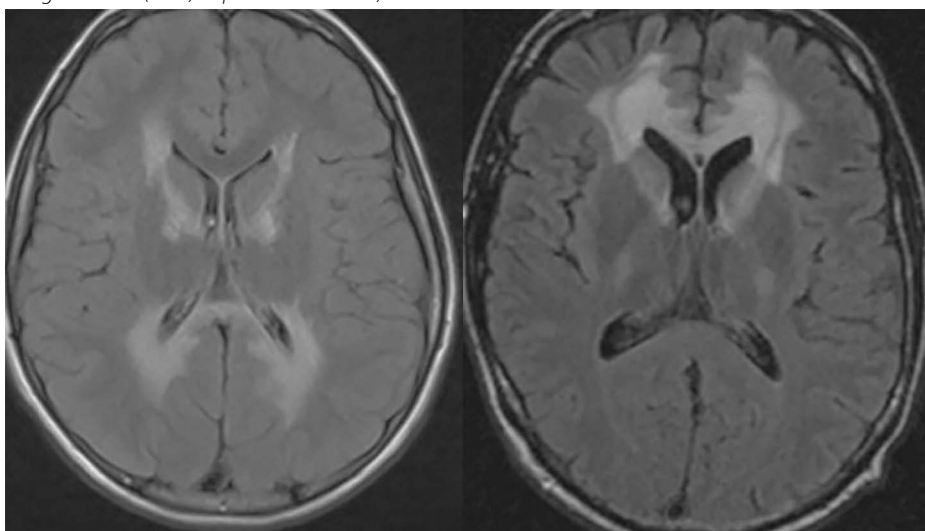
Key words: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, spastic paraparesis, *ABCD1* gene.

X-vázaná adrenoleukodystrofie (MIM 300100) je závažné dědičné neurodegenerativní onemocnění, způsobené patogenními variantami v genu *ABCD1* (dříve *ALDP*) lokalizovaném na X chromozomu. Pro onemocnění je tak charakteristická X-vázaná dědičnost, kdy postižení jsou jedinci mužského pohlaví a ženy jsou asymptomatickými přenašečkami nebo jsou u nich projevy mírnější. Odhadovaná incidence onemocnění je 1 : 17 000 narozených (Bezman et al., 2001), prevalence v populaci je 1–5 : 100 000, což řadí X-vázanou ALD mezi nejčastější peroxisomální onemocnění. Onemocnění se může manifestovat jako rychle progredující závažná až letální adrenoleukodystrofie s nástupem onemocnění v dětství či v dospělosti, nebo jako mírnější adrenomyeloneuropatie s nebo bez adrenální insuficience (Addisonova nemoc) nebo jako Addisonova nemoc samostatně. Někteří jedinci zůstávají bezpříznakoví po celý život, a to vzácně i muži. Často se u pacientů jedná o kombinaci popsaných klinických projevů.

Cerebrální forma adrenoleukodystrofie (ALD)

U 31–35 % mužů/chlapců dojde k rozvoji rychle progredující a závažné adrenoleukodystrofie se vznikem demyelinizačních ložisek v bílé hmotě (Obr. 1) s časným začátkem v dětství ve 3–11 letech. Počáteční klinická manifestace může být zprvu nenápadná, u chlapců může dojít ke zhoršení školních výsledků, neklidu, objeví se problémy s udržením pozornosti či s emoční labilitou. Postupně se zhoršuje jemná motorika a dochází k rozvoji poruch sluchu a vizu, centrální kvadruparézy tak, jak postupuje demyelinizace (Turk et al., 2020;

Obr. 1. MRI mozku s obrazem leukodystrofie, ve většině případů začíná demyelinizace v parieto-okcipitální části nebo periventrikulárně (vlevo), vzácněji ve frontální oblasti (vpravo) (FLAIR zobrazení, převzato z Engelen et al. (2012) *Orphanet J Rare Dis*)



Kemp, Berger et Auborg, 2012; Kemp et al., 2016). Cerebrální forma se může projevit u 4–7 % mužských jedinců až v adolescentním věku 11–21 let. U 20 % mužů pak dojde k rozvoji cerebrální formy v dospělosti (Mahmood et al., 2005; van Geel et al., 2001). U cerebrální formy nemoci jsou abnormality na MRI mozku viditelné dokonce již dva roky před vypuknutím a objevením se jasných neurologických příznaků (Mahmood et al., 2005; Moser, Raymond et Dubey, 2005). Progrese cerebrální formy onemocnění je velice rychlá, prognóza je nepříznivá, bez léčby končí pacienti ve vegetativním stavu nebo umírají v průměru do dvou let od vypuknutí prvních příznaků. I při podané léčbě většina chlapců/mužů umírá do deseti let od prvních příznaků. Pokud je přežívání delší, pak ve vegetativním stavu (Kemp, Berger et Aubourg, 2012; Mahmood et al., 2005; Raymond, Jones et Moser, 2007).

Adrenomyeloneuropatie (AMN)

U většiny jedinců s patogenní variantou v *ABCD1* genu se onemocnění projevuje jako mírnější, pomalu progredující adrenomyeloneuropatie (AMN). U 40–45 % mužů se rozvine progresivní adrenomyeloneuropatie (AMN) ve věku 20–40 let. V radiologickém obrazu je typická atrofie míchy, což je důležité pro diferenciální diagnostiku (např. vůči roztroušené skleróze). Jako časný příznak AMN se rozvine právě spastická chůze a spastická paraparéza, mnohdy jako první a dlouho trvající jediný klinický projev. Postupně mohou být přítomny poruchy sfinkterů a erektilní dysfunkce. Závažnost projevů může být různá, problémy s chůzí u některých mužů vedou až k invaliditě a upoutání na invalidní vozík, zatímco u některých jsou jen velmi mírné projevy až do vysokého věku (60 let a více) (Turk et al., 2020; Engelen et al., 2012). Postiženi mohou být i periferní nervy a mohou být přítom-