

buněk ve zmíněných oblastech nadledvin, což se projeví sníženou produkcí kortikosteroidních hormonů. Jsou sníženy hladiny kortizolu a aldosteronu, naopak hladiny ACTH (adrenokortikotropního hormonu) v plazmě jsou zvýšeny. Stejně biochemické změny a patologické procesy jako v buňkách kůry nadledvin byly zjištěny i v Leydigových buňkách varlat. Muži proto mohou mít klinické nebo subklinické příznaky hypogonadismu, ačkoliv plodnost může být zachována (Powers et Schaumberg, 1974).

VLCFA jsou zvýšené u většiny mužů a u 80 % žen nesoucích jednu patogenní variantu v genu *ABCD1*. U 20 % žen, které nesou patogenní variantu v genu *ABCD1*, mohou být hladiny VLCFA v plazmě normální (Moser et al., 1999). Genetická diagnostika tak zůstává u těchto 20 % žen jediným diagnostickým nástrojem.

### Gen *ABCD1* a dědičnost onemocnění

Gen *ABCD1* je lokalizován na chromozomu X (Xq28), má 10 exonů (kódujících úseků) a kóduje 745 aminokyselin. Gen je evolučně vysoce konzervovaný napříč organismy, dokonce až k rostlinám (Zolman, Silva et Bartel, 2001). Gen *ABCD1* je u člověka exprimován ve všech tkáních. Bylo v něm dosud popsáno 726 patogenních variant všech typů: missense (vedoucí k záměně aminokyseliny v proteinu), nonsense (způsobí předčasné zařazení stop kodonu a předčasné ukončení syntézy proteinu), varianty sestřihové (tzn. splice-site; ovlivňují správný sestřih RNA), byly popsány i malé delece nebo inserce (tzv. frame shift varianty, také způsobí předčasné zařazení stop kodonu a předčasné ukončení syntézy proteinu) a byly popsány i velké delece v genu. U většiny pacientů se vyskytují varianty zděděné od jednoho z rodičů, jen v minimálním počtu (u cca 4,1 %) jsou varianty de novo vzniklé (Wang et al., 2011). Znalost kauzální patogenní varianty v genu *ABCD1* je v rodině velice důležitá pro stanovení rizika rozvoje onemocnění u dalších členů rodiny a genetickou diagnostiku u nich. U jedinců s diagnostikovanou patogenní variantou lze zahájit včasnou léčbu či preventivní opatření. Znalost kauzální varianty dále umožní využít dostupných nástrojů prenatální, případně preimplantační diagnostiky.

Pro gen *ABCD1* platí pravidla X-vázané dědičnosti. Muži s patogenní variantou jsou hemizygoti, neboť mají jen jeden chromozom X,

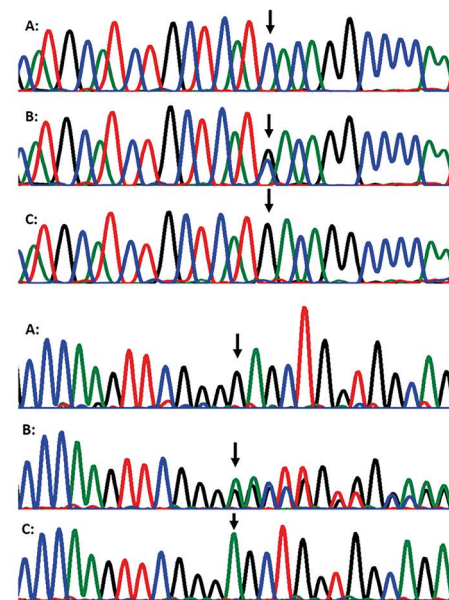
a proto jsou obecně závažněji postiženi než ženy. Ty jsou v naprosté většině heterozygotky, nesou pouze jednu patogenní variantu v genu *ABCD1* na jednom z X chromozomů. Podle genu *ABCD1* na druhém X chromozomu vzniká normálně funkční protein ATP-binding cassette sub-family D member 1, a proto jsou ženy postiženy mírněji. Velice vzácně se může vyskytnout i žena homozygotka se dvěma patogenními variantami v genu *ABCD1* na obou X chromozomech, pokud jsou oba rodiče nosiči nějaké varianty v genu *ABCD1* (Hershkovitz et al., 2002).

Muži s patogenní variantou v genu *ABCD1* předají tuto variantu všem dcerám a žádnému ze svých synů. Všichni synové postiženého muže budou tedy zdraví a nebudou předávat variantu do dalších generací. Všechny dcery postiženého muže budou heterozygotkami, věk nástupu onemocnění u nich bude pozdější a projevy onemocnění mírnější, některé mohou zůstat asymptomatickými po celý život. Ženy heterozygotní nosičky patogenní varianty v genu *ABCD1* předají tuto variantu s 50% pravděpodobností každému ze svých potomků bez rozdílu pohlaví. U synů, kteří zdědí od matky heterozygotky patogenní variantu, se projeví některý z výše popsaných klinických projevů, věk nástupu a závažnost projevů nelze predikovat. Pro dcery, které zdědí patogenní variantu, platí totéž, co pro dcery postiženého muže.

### Možnosti diagnostiky

Kvůli nejednotnosti klinických příznaků může být cesta k definitivní diagnóze dlouhá. Zatímco dětská cerebrální forma bývá rozpoznána časně, pacienti s AMN nebo pacienti s adrenálními projevy mohou být vedeni (i dlouhodobě) pod jinou diagnózou. Jednoznačné potvrzení diagnózy představuje molekulárně genetické vyšetření genu *ABCD1* a nalezení kauzální patogenní varianty (Obr. 3). Gen *ABCD1* je možné vyšetřit klasickým Sangerovým sekvenováním nebo pomocí sekvenování nové generace (tzv. NGS). Gen *ABCD1* by vždy měl být součástí panelu genů spojovaných s hereditárními spastickými paraparézami. Velké delece genu *ABCD1* jsou diagnostikovatelné i z dat NGS, ale lze je také vyšetřit metodou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).

**Obr. 3.** Patogenní varianty v genu *ABCD1* (Sangerovo sekvenování). Nahoře: varianta c.1515C > G, p.(Ile505Met), dole: varianta c.799delG, p.(Glu267Serfs\*69). A: zdravý jedinec; B: heterozygotní žena (překrývají se dva signály); C: hemizygotní muž (přítomna pouze jedna alela genu s patogenní variantou; nahoře: záměna C > G, dole: delece jednoho nukleotidu) (modrá: C, černá: G, zelená: A, červená: T)



Běžným, rychlým a nejčastěji používaným vyšetřením je biochemické stanovení hladin VLCFA v krevním séru nebo v plazmě. U určitého procenta žen heterozygotek ale může být výsledek falešně negativní (viz výše). Vyšší hladiny VLCFA jsou detekovatelné dokonce i prenatálně v buňkách choriových klků nebo kultivovaných amniocytech plodu, pro prenatální diagnostiku je však třeba potvrdit diagnózu molekulárně geneticky, pokud je známá kauzální mutace v rodině.

Na základě zjištěné hladiny VLCFA nelze predikovat vývoj či rychlost progresu onemocnění. Totéž nelze predikovat ani na základě typu kauzální varianty (ve smyslu missense, frameshift, sestřihová atp.). Stejná kauzální varianta může vést k rozdílným klinickým projevům i v rámci jedné rodiny.

Stanovení hladin VLCFA je široce používaný diagnostický standard, senzitivnější biochemickou diagnostikou je však stanovení plazmatických hladin C26 : 0-lysofosfatidylcholinu (C26 : 0-lysoPC), který je pozitivní i u všech heterozygotních žen (Jaspers et al., 2020; Huffnagel et al., 2017). Tohoto biochemického markeru se též používá v neonatálním screeningu (viz dále) ze suché krevní kapky.