

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Adrenoleukodistrofija. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas

Adrenoleukodystrophy. Literature Review and Case Study

Vardas, pavardė, grupė:

Laura Regelskytė, VI kursas, 12 gr.

Klinika:

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas:

dr. Rūta Praninskienė

Klinikos vadovas:

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-18

Elektroninio pašto adresas:

laura.regelskyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

Trumpiniai.....	2
Santrauka.....	2
Raktažodžiai.....	3
Įvadas.....	3
Klinikinio atvejo aprašymas.....	4
Literatūros paieškos strategija.....	6
Adrenoleukodistrofijos apibrėžimas, patogenezė.....	6
Simptomai, klinikinis pasireiškimas ir diagnostika.....	7
Gydymas.....	10
Visuotinė naujagimių patikra.....	18
Diskusija.....	19
Išvados ir pasiūlymai.....	21
Literatūros šaltiniai.....	21
Priedai.....	26

TRUMPINIAI

AKTH	adrenokortikotropinis hormonas
ALD-DRS	X-ALD negalios skalė
AntiCD-20	antikūnas prieš CD20 receptorius
BASC	elgesio įvertinimo sistema, angl. Behavior Assessment System
CD34+	ląstelės, turinčios CD34 receptorius
CI	pasikliautinis intervalas
DWI	difuzijos restrikcijos seka, angl. Diffusion-Weighted Imaging
DNR	deoksiribonukleorūgštis
EEG	elektroencefalograma
FIA-MS/MS	skysčio-tėkmės masės spektrometrija, angl. Flow Injection Analysis-Tandem Mass Spectrometry
FLAIR	angl. Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gd	gadolinis
GVHD	donoro prieš šeimininką liga
HEB	hematoencefalinis barjeras
HPLC-MS/MS	didelio tikslumo skysčio chromatografijos ir masių spektrometrijos tyrimas, angl. High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry
IC-	capsulla interna, pažeidimo nėra
IC+	capsulla interna, pažeidimas yra
IQ	intelektu koeficientas
KKLT	kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija
LMPL	labai mažai pažengusi liga
Max.	Maksimalus skaičius
MCS	mezenchiminės kamieninės ląstelės
MFD	didieji funkciniai sutrikimai angl. Major Functional Disabilities
MPL	mažai pažengusi liga
MRT	magnetinio rezonanso tomografija
NFS	neurologinės funkcijos skalė
PAI	pirminis antinksčių nepakankamumas
PIC	asmenybės aprašymas (vaikams), angl. Personality Inventory for Children
PPV	teigiama prognostinė vertė, angl. Positive Predictive Value
SD	standartinis nuokrypis
VLCFA	labai ilgos grandinės riebalų rūgštys
X-ALD	X adrenoleukodistrofija

SANTRAUKA

X – adrenoleukodistrofija yra reta, recesyvinė, su X chromosoma paveldima peroksisominė liga, pažeidžianti nervų sistemą ir sukelianti antinksčių nepakankamumą. Ją sukelia ABCD1 geno mutacija, dėl kurios sutrinka labai ilgos grandinės riebalų rūgščių skaidymas. Šios ligos dažnis apytiksliai siekia 1:20 000 atvejų. Sunkiausia yra cerebrinė X – adrenoleukodistrofijos forma, pasireiškianti 3-10 metų amžiaus berniukams. Ligos diagnozė patvirtinama kraujo serume radus padidėjusią labai ilgos grandinės riebalų rūgščių koncentraciją ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimuose radus būdingus galvos smegenų pažeidimus. Pagrindinis X-adrenoleukodistrofijos

gydymo būdas yra alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Šiame darbe pateikiamas 7 metų ir 3 mėnesių berniuko, tirta dėl epizodinio žvairumo, pasikeitusio elgesio, klausos ir eisenos sutrikimo, klinikinis atvejis. Renkant šeiminių anamnezę sužinota, kad močiutė iš mamos pusės sirgo nenustatyta demielinizuojančia centrinės nervų sistemos liga. Pacientui buvo rasta padidėjusi labai ilgos grandinės riebalų rūgščių koncentracija ir būdingi X – adrenoleukodistrofijai pokyčiai magnetinio rezonanso tyrime, pagal Loes skalę įvertinti 16 balų iš 34. Dėl pažengusio neurologinio pažeidimo pacientui netaikyta alogeninė kraujodaros ląstelių transplantacija ir skirtas palaikomasis gydymas.

Summary

X-linked adrenoleukodystrophy is a rare peroxisomal disease inherited with X chromosome. The disease damages tissues in the brain and adrenal glands. X-linked adrenoleukodystrophy is caused by a mutation in the ABCD1 gene which impairs a degradation of very long chain fatty acids. The incidence of X-linked adrenoleukodystrophy is estimated to be around 1 in 20 000 individuals worldwide. Most severe form is childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy which appears between ages of 3 and 10. The diagnosis is made through blood tests that measures the levels of very long chain fatty acids and magnetic resonance imaging with typical lesions. In early stages the main treatment is the allogeneic stem cell transplantation. Here is a case report of a 7 years old boy who was admitted to hospital due to episodes of strabismus, behavioural changes, auditory processing problems and walking difficulties. During the assessment it was discovered that his grandmother had a history of uncertain demyelinating disorder. The patient had elevated concentrations of very long chain fatty acids and specific changes in magnetic resonance imaging, scoring 16 out of 34 points on the Loes scale, which was indicative of X-linked adrenoleukodystrophy. Due to advanced neurologic impairment, this patient did not undergo allogeneic stem cells transplantation and instead received supportive care.

RAKTAŽODŽIAI

X – adrenoleukodistrofija, cerebrinė forma, antinksčių pažeidimas, kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Keywords: X-linked adrenoleukodystrophy, cerebral form, adrenal gland damage, stem cell transplantation

ĮVADAS

X – adrenoleukodistrofija (X-ALD) yra reta patologija, kurią sudėtinga diagnozuoti ankstyvoje stadijoje dėl nespecifinių ir heterogeniškų klinikinių simptomų. Remiantis duomenų bazėse pateiktais straipsniais, bendras ligos dažnis svyruoja nuo 1:4845 iki 1:17 000 (Žr. Priedas Nr. 3). Įvertinus

gimstamumo Lietuvoje rodiklius (1) ir ligos dažnį, tikėtina, jog kasmet gimsta 1 vaikas, turintis mutaciją ABCD1 gene ir galintis susirgti arba perduoti X-ALD. Kadangi padidėjusi labai ilgos grandinės riebalų rūgščių (angl. VLCFA) koncentracija gali būti sergant įvairiomis peroksisominėmis ligoms, siekiant patvirtinti X-ALD diagnozę, būtina atlikti genetinius tyrimus ABCD1 geno mutacijai nustatyti (2). Lietuvoje nėra visuotinės naujagimių patikros dėl X-ALD algoritmo, todėl ši patologija dažnai diagnozuojama pavėluotai ir patogenezinis gydymas nebetaikomas. Šio baigiamojo darbo tikslas yra apibūdinti X – adrenoleukodistrofijai būdingų simptomų spektrą bei jų pasireiškimo laiką, įvertinti tinkamiausius X-ALD gydymo būdus esant ankstyvai ir pažengusiai ligos formai, įvertinti naujagimių patikros strategijas ir jų pritaikymo Lietuvos populiacijai galimybę. Todėl šiame darbe pateikiamas klinikinis atvejis ir išnagrinėta mokslinė literatūra, kurioje aprašyti kiti klinikiniai atvejai, gydymo būdai ir naujagimių patikros metodai, siekiant juose pateiktus duomenis apibendrinti ir pritaikyti klinikinėje praktikoje.

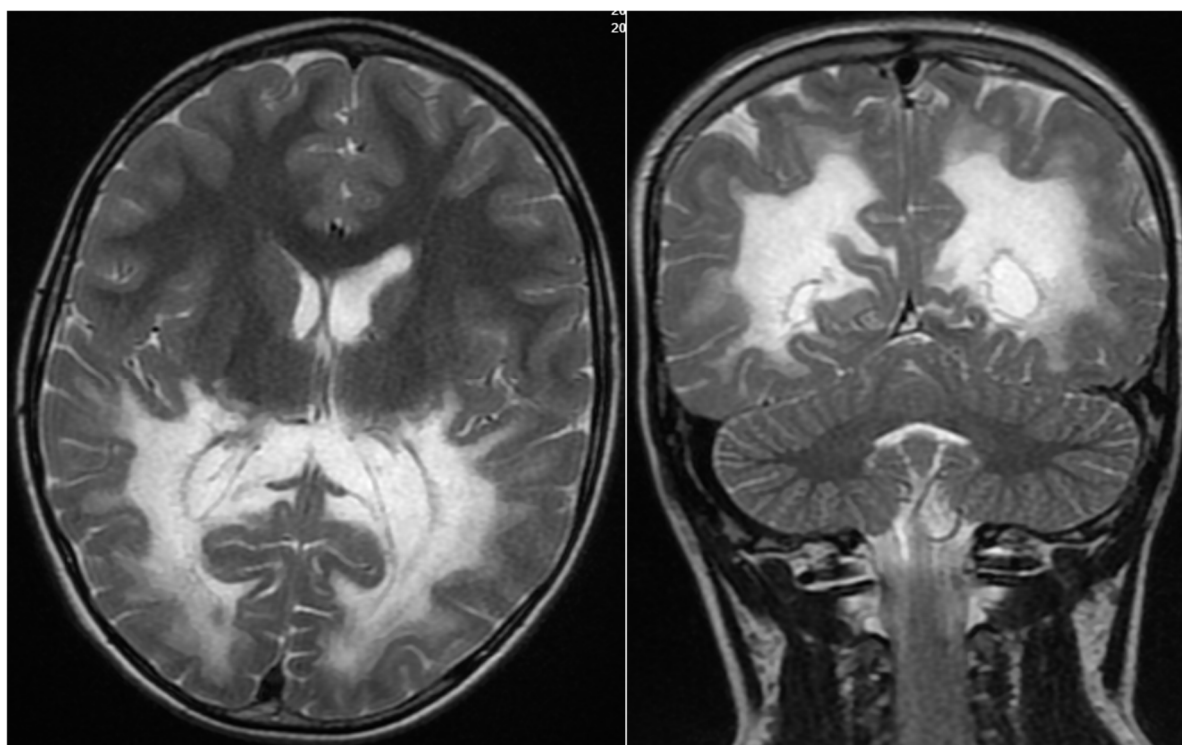
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

7 metų ir 3 mėnesių berniukas buvo hospitalizuotas dėl epizodinio žvairumo, pasikeitusio elgesio, klausos ir eisenos sutrikimo. Paciento tėvai teigė, jog padaugėjo prieštaravimo ir pykčio priepuolių, berniukas neatsakydavo į klausimus, kalbėdavo su kontekstu nesusijusius dalykus. Vertinant akušerinę ir gimdymo anamnezę, berniukas gimęs iš normalaus antro nėštumo ir gimdymo, ankstyvoji psichomotorinė raida buvo pagal amžių. Močiutė iš mamos pusės tirta dėl demielinizuojančios centrinės nervų ligos, tiksli diagnozė nenustatyta.

Pacientui atlikus galvos ir nugaros smegenų MRT su gadolinio kontrastu, T2 sekoje nustatytas simetriškas, susiliejančio pobūdžio hiperintensinio signalo baltosios medžiagos pažeidimas, būdingas adrenoleukodistrofijai. Buvo nustatyta, jog okcipitoparietalinių skilčių ir smegenų kojyčių dorzolateralinių pluoštų baltosios smegenų medžiagos signalo intensyvumas patologiškai pakitęs į difuziškai hiperintencinį FLAIR (angl. fluid attenuated inversion recovery) režimuose; difuzijos (DWI) seka buvo su SI restrikcijos požymiais. Patologiniai signalo intensyvumo pokyčiai buvo matomi ir regėjimo traktų srityje (Žr. Paveikslėlis Nr.1), pagal Loes skalę įvertinta 16 balų iš 34. Miego ir būdravimo elektroencefalogramoje nustatytas vidutiniškai gausus generalizuotas epilepsinis aktyvumas be klinikinių priepuolių. Patvirtintas pirminis antinksčių nepakankamumas (AKTH 194,6 pmol/l, norma: < 14,15 pmol/l; kortizolis 90,82 nmol/l, norma: 177–578 nmol/l, reninas 23,3 ng/ml, norma: 1,6–14,7 ng/ml), skirtas gydymas hidrokortizonu (dozė: 14,3 mg/m²/dieną) ir fludrokortizonu (dozė: 0,05 mg 1 kartą per dieną). Taip pat nustatyta padidėjusi labai ilgos grandinės riebalų rūgščių (VLCFA) koncentracija kraujyje (Žr.: Lentelė Nr. 1). Patvirtinta ABCD1 mutacija.

Lentelė Nr. 1 Paciento VLCFA rūgščių kiekis kraujo serume

Rodiklis	Paciento rezultatai	Norma
C22:0 nmol/ml	38.0	15–113
C24:0 nmol/ml	70.2	12–94
C26:0 nmol/ml	2.9	0,2–1,6
C24:0/C22:0	1.84	0,55–1,05
C26:0/C22:0	0.077	0,005–0,029



Paveikslėlis Nr. 1 Paciento MRT tyrimo vaizdai. Pakitimų išplitimas: parietookcipitaliai - 4; regos takai - 4; corpus callosum - 3; klausos takai - 2; pamato branduoliai - 1; vidinė kapsulė ir kamienas - 2. Smegenėlės neištrauktos, difuzinės atrofijos jose nestebima. Pagal Loes skalę įvertinta 16 balų iš 34.

Įvertinus paciento būklę, pokyčius magnetinio rezonanso tomografijoje ir galimas gydymo išėtis bei mokslinę literatūrą, gydytojų konsiliumo metu buvo nuspręsta neatlikti alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT). Pacientui skirtas palaikomasis gydymas hidrokortizonu (dozė: 12,5 mg/dieną, atitinka 13,9mg/m²/dieną), fludrokortizonu (dozė: 0,1 mg/dieną), Lorenzo aliejumi (dozė: 42 ml/parą, suvartoti per 3-4 kartus), acetilcisteinu (dozė: 900mg/dieną; atitinka 39,1mg/kg/parai), vitaminu D₃ (dozė: 2000 TV/parą).

Po 6 mėnesių nuo diagnozės nustatymo pakartotinio apsilankymo metu rasta, kad pacientas nemato abiem akimis, MRT nustatyti pakitimai įvertinti pagal Loes skalę 19 balų iš 34, toliau tęstas palaikomasis gydymas. Nors ligos eiga stabilizavosi, prognozuojama, jog toliau vystysis neurologinis deficitas, kuris galiausiai baigsis paciento mirtimi.

Aprašyto klinikinio atvejo metu nustatytas greitas X-adrenoleukodistrofijos progresavimas, būdingas cerebrinei šios ligos formai. Šiuo atveju X- adrenoleukodistrofija pirmiausia pasireiškė nespecifiniais simptomais: elgesio pokyčiais, pykčio priepuoliais, prieštaravimu, ir per kelis mėnesius išryškėjo neurologinė simptomatika (klausos ir eisenos sutrikimai, epizodinis žvairumas).

LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška atlikta „PubMed“ ir „Google Scholar“ elektroninėse duomenų bazėse. Pritaikyti filtrai: ne daugiau nei 5 metų senumo straipsnis, išleistas anglų kalba. Naudoti raktažodžiai: X-linked adrenoleukodystrophy, adrenoleukodystrophy, ALD, symptoms, signs, diagnostics, treatment, transplant, stem cell transplantation, cord blood transplantation, mesenchymal stem cells, management, outcome, late mortality.

Pirmiausia buvo perskaityti straipsnių pavadinimai ir santraukos, siekiant įvertinti jų tinkamumą ir atmesti netinkamus tyrimus. Atlikus šį etapą, likę 60 straipsnių buvo pilnai perskaityti ir suskirstyti į grupes: simptomai, klinikinis pasireiškimas ir diagnostika; gydymas; naujagimių patikra. Prieduose trumpai aprašoma tyrimo charakteristika (autorius, šalis, publikacijos metai, šalis, imties dydis ir kt.).

ADRENOLEUKODISTROFIJOS APIBRĖŽIMAS, PATOGENEZĖ

X – adrenoleukodistrofija yra reta liga, kurią sukelia ABCD1 geno ekspresijos nepakankamumas (3). X-ALD priskiriama peroksisominių ligų grupei ir paveldima su X chromosoma, autosominiu recesyviniu būdu (4). ABCD1 geno mutacija lemia sutrikusį labai ilgos grandinės riebalų rūgščių skaidymą, todėl jos kaupiasi audiniuose, ypač antinksčiuose, sėklidėse ir centrinėje nervų sistemoje (4). ABCD1 genas koduoja peroksisomos membranos baltymą, kuris atsakingas už labai ilgos grandinės riebalų rūgščių pernešimą į peroksisomą (5). Įvykus mutacijoms ABCD1 gene ir sutrikus VLCFA pernešimui, jos nebususkaidomos ir kaupiasi audiniuose (5). 1980-aisiais VLCFA kiekio kraujo serume padidėjimas, ypač heksakozanoato (C26:0), buvo pripažintas X-ALD biocheminiu rodikliu (6).

X-ALD simptomai įprastai išryškėja 3-10 metų amžiuje (7) ir yra nespecifiniai. Ankstyvose stadijose liga pasireiškia elgesio pokyčiais, sutrikusia kognityvine funkcija, mokymosi sunkumais (Žr. Priedas Nr. 1). X-ALD sukeltas galvos smegenų pažeidimas vizualizuojamas atlikus MRT tyrimą su gadolinio kontrastu. Tipiškai kaupimas matomas corpus callosum srityje su išplitimu į kitas smegenų sritis ir vertinamas pagal Loes skalę, pateiktą lentelėje Nr. 2 (7), (8). Pagal gadolinio kaupimo intensyvumą galima spręsti apie hematoencefalinio barjero pakitimus (HEB), šis rodiklis koreliuoja su kitais X-ALD eigą rodančiais biomarkeriais ir pradedamas naudoti klinikinėje praktikoje (9), (10).

Pagrindinis X-ALD gydymo būdas yra alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT), sustabdanti neurologinę ligos progresiją. Geriausi gydymo rezultatai pasiekiami tada, kai

X-ALD gydoma pažeidimui neviršijus 9 balų pagal Loes skalę (11). Atlikus KKLТ, gadolinio kaupimas per 30 dienų išnyksta beveik trečdaliui pacientų, po 100 dienų gadolinio kaupimas ir neurouždegimas išnyksta beveik visiems gydymą KKLТ gavusiems pacientams (12). Kadangi ne visiems pacientams įmanoma rasti tinkamą kamieninių kraujo ląstelių donorą, klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti naujas gydymo būdas autologine KKLТ, kurios metu į paciento kraujotaką perkeliamos genetiškai pakeistos kraujodaros ląstelės (13). Pacientams, kurie neatitinka alogeninės KKLТ kriterijų dėl pažengusios X-ALD, bandoma taikyti kitus gydymo metodus siekiant sustabilizuoti ligos eigą (Žr. Priedas Nr. 2). Pacientai, kuriems neatlikta alogeninė KKLТ, beveik visais atvejais numiršta per septynerius metus nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo (14).

Skirtingų šaltinių duomenimis, ligos dažnis siekia apie 1 atvejį 20 000 berniukų (15), (16). Šalyse, kurios atlieka naujagimių patikrą, ligos dažnis nustatytas didesnis, svyruojantis nuo 1:4 845 iki 1:17 000 atvejų priklausomai nuo tyrimo (Žr. Priedas Nr. 3) (17), (18). VLCFA nustatymas Japonijoje, JAV ir kitose šalyse naudojamas visuotinėje naujagimių patikroje siekiant nepraleisti besimptomų X-ALD pacientų ir laiku pritaikyti specifinį gydymą (Žr. Priedas Nr. 3).

SIMPTOMAI, KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS IR DIAGNOSTIKA

Klinikinių požymių analizė

X – adrenoleukodistrofijai būdingus simptomus galima suskirstyti į 6 pagrindines grupes – jutimų sistemos sutrikimus (klausos, regos), elgesio pokyčius (dirglumas, agresyvumas, hiperaktyvumas, dėmesio sutrikimai, kt.), nervų-raumenų sistemos sutrikimus (sutrikusi koordinacija, raumenų silpnumas, eisenos sutrikimai, kt.), neurologinius (dizartriја, afazija, neuroregresija, šlapinimosi ir defekacijos sutrikimai, padidėjęs raumenų tonusas, hiperrefleksija, kt.), nespecifinius (kognityvinės veiklos ir atminties sutrikimai, sunkumai mokykloje, kt.) ir kitus simptomus, pasireiškiančius ne centrinėje nervų sistemoje (odos hiperpigmentacija, augimo atsilikimas, kt.) (Žr. Priedas Nr. 1). Atlikus atvejų analizę, apskaičiuota, jog šie simptomai pasireiškė vidutiniškai 7,64 (SD +/- 2,64 metų) metų amžiuje. Svarbu paminėti, jog X-ALD sergantys berniukai dažniausiai iš normalaus nėštumo ir gimdymo, jų psichosocialinė ir motorinė raida iki atsirandant ligos simptomams būna pagal amžių.

Dažniausiai pirmieji X-ALD simptomai būna **nespecifiniai**, susiję su kognityvinės veiklos (19), (20) ir atminties sutrikimais (19), (21). Pacientams atsiranda sunkumų rašant bei skaitant (22), sulėtėja mokymosi tempas, iki tol sekęsi mokomieji dalykai tampa sudėtingi (23), (24), (22), (20), (25), gali atsirasti baimė eiti į mokyklą (24), (22).

Elgesio pokyčiai. Daliai pacientų pasireiškia hiperaktyvumas (21), (20) ir sutrikęs dėmesio sutelkimas (21), (26), trukdantis mokykloje, taip pat pykčio priepuoliai ir agresija (19), (27), dirglumas (20). X-ALD simptomai taip pat gali būti atsiribojimas nuo aplinkinių, didėjantis vienatvės

poreikiu (22), (19), ekshibicionizmas (19). Viename iš atvejų atžymima, jog šių simptomų mažinimui skirtas medikamentinis gydymas buvo neveiksmingas (26).

Regos ir klausos sutrikimai taip pat gali būti pirmieji X-ALD požymiai. Sergantiems staiga prastėja klausa bei rega, tačiau nenustatoma su jutimo organais susijusios patologijos. Regos sutrikimai gali pasireikšti staigiu regos suprastėjimu (21), (28), (29), (24), (20), vaizdo liejimusi (20), dizimetrija (30), egzotropija (22), (30). Vėliau, progresuojant X-ALD, vystosi žievinis aklumas bei kurtumas (22).

Nervų-raumenų sistemos sutrikimai gali pasireikšti motorinių įgūdžių praradimu (21), progresuojančiu kojų silpnumas (20), (31), atsiradusiais ėjimo sunkumais (31), (28), (25). Todėl X-ALD būtina diferencijuoti su kitomis nervų-raumenų sistemos ligomis, turinčiomis panašius simptomus.

Neurologiniai sutrikimai gali pasireikšti dizartrijsa esant normaliai sąmonei ir gebėjimui atsakyti į klausimus (28), nepakankamai artikuliuota kalba (31), amnezine afazija (24), (28), apraksija (28), parapleginė eisena (28), smulkiosios motorikos sutrikimu (28), nuolatinis galvos skausmas (26), intermituojančiu šlapimo ir išmatų nelaikymu (19), traukuliais (20), (28), (25), (32), nenormaliais akių judesiais (20), polineuropatija (25), stereotipiniais judesiais (25), neuroregresija (32). Atliekant neurologinį ištyrimą galimi šie radiniai: raumenų tonuso susilpnėjimas (31) arba hipertonusas (21), hiperrefleksija (21), klonusas (31), (21), Babinskio simptomas (31), (20), spastiškumas, (20), (30).

Kiti simptomai gali būti odos hiperpigmentacija (26), (22), (24), (20), (25) arba hipopigmentacija (29), augimo atsilikimas (26), anoreksija (33), taip pat galimi hipoglikemijos simptomai (25). Šie požymiai siejami su nepakankama antinksčių funkcija bei padidėjusia adrenokortikotropinio hormono (AKTH) koncentracija kraujyje, kuri sukelia odos pigmentacijos pakitimus. Iš paveldėtų metabolinių sutrikimų, kurie sukelia **pirminį antinksčių nepakankamumą** (angl. PAI), X-ALD yra antroje vietoje (34). Iš pateiktos retrospektyvinės analizės, tik 4 iš 8 (50 proc.) pacientų, sergančių PAI ir X-ALD, buvo nustatyta nervų-raumenų sistemos ar neurologinių simptomų (25). Todėl įtarus, jog antinksčių nepakankamumą sukėlė metaboliniai sutrikimai, rekomenduojama atlikti paciento ištyrimą dėl X-ALD.

Diagnostika

Pagrindiniai trys tyrimai, kuriais patvirtinama X-ALD, yra galvos ir nugaros smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT), labai ilgų grandinių riebalų rūgščių (VLCFA) koncentracijos kraujo serume padidėjimas bei ABCD1 geno mutacijos nustatymas.

Instrumentiniai tyrimai: magnetinio rezonanso tomografija ir Loes balas

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra vienas iš diagnostikos metodų siekiant nustatyti X-ALD, nes šiai ligai būdingos tam tikros pažeidimo zonos (Lentelė Nr. 2) (35). Jų pažeidimo intensyvumas vertinamas balais pagal Loes, už kiekvieną zoną duodamas 0 balų, jeigu pakitimų nėra, 0,5 balo esant vienpusiam pažeidimui ir 1 balas esant abipusiam pažeidimui ar atrofijai, didžiausias galimų surinkti balų skaičius yra 34 (8). Retrospektyviniame tyrime, kuriame tirti besimptomiai X-ALD sergantys berniukai nustatyta, jog 79 proc. berniukų turėjo X-ALD būdingų pakitimų galvos smegenyse, jų Loes balų vidurkis buvo 3.0 (intervalas nuo 0.5 iki 11) (36). Nagrinėjant kitą retrospektyvinį tyrimą, iš 36 atrinktų pacientų, kurių Loes balas siekė 0.5-4.5, tik 2 pacientams X-ALD nustatyta dėl pasireiškusių klinikinių požymių: sunkaus migreninio galvos skausmo bei traukulių (37). Todėl berniukus, kurie serga X-ALD ir kurių galvos smegenų pažeidimas pagal Loes siekia su mažiau nei 9 balus, galima rasti atliekant visuotinę naujagimių patikrą arba tiriant šeiminius atvejus (36). Tai svarbu siekiant laiku paskirti specifinį X-ALD gydymą. Nagrinėjant priede Nr. 1 pateiktus klinikinius atvejus, vidutinis Loes balų skaičius nustatant diagnozę buvo 13,5 balo (intervalas: 3-18; neįtraukiant pacientų, kurių balas nebuvo patikslintas, tačiau nustatyti pakitimai MRT ir alogeninė KKLТ neatlikta). Pagrindinį X-ALD gydymo būdą, alogeninę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją (KKLT), galima atlikti esant pažeidimui mažesniai nei 9 balai pagal Loes. Todėl daugumoje literatūroje aprašytų ir priede Nr. 1 nagrinėjamų atvejų nustačius X-ALD diagnozę buvo per vėlu taikyti gydymą. Išimtis buvo šeiminiai atvejai (22), (33), (29), kuomet liga buvo nustatyta vienam iš šeimos narių. Iš 30 nagrinėjamų ir priede Nr. 1 pateiktų pacientų duomenų, nebuvo galima įtraukti dviejose studijose (25), (32) aprašytų 11 pacientų, nes nėra MRT įvertinimo Loes balais, tačiau žinoma, kad 8 iš 11 pacientų alogeninė KKLТ neatlikta. Nagrinėjant likusių 19 pacientų duomenis, iš jų 4 buvo atlikta alogeninė KKLТ, 12 pacientų šis gydymas netaikytas, apie 3 pacientus duomenų nepateikta. Todėl galima teigti, jog daugumai pacientų, kuriems pasireiškė X-ALD būdingi simptomai ir prasidėjo greitas ligos progresavimas, gydymo alogenine KKLТ taikyti nebegalima dėl didelio galvos smegenų baltosios medžiagos pažeidimo ir mažo naudos-žalos santykio.

Laboratoriniai tyrimai

Visiems klinikiniuose atvejuose aprašytiems pacientams nustatyta padidėjusi VLCFA koncentracija kraujyje. 10 iš 15 straipsnių pateikiama adrenokortikotropinio hormono (AKTH) koncentracija kraujyje. 11 iš 12 aprašytų pacientų AKTH virš normos ribų, todėl šiems pacientams nustatytas antinksčių nepakankamumas, kitiems pacientams AKTH netirtas. Esant antinksčių nepakankamumui, gali kartotis hipoadrenerginės krizės (27), skiriama pakaitinė hormonų terapija gliukokortikoidais: hidrokortizonu, prednizolonu arba fludkortizonu. Kortizolio koncentracija buvo pateikta 10 iš 15

straipsnių, 8 iš 18 pacientų nustatyta mažesnė nei normali kortizolio koncentracija kraujyje (rytinio kortizolio norma 140-690 nmol/l).

Lentelė Nr. 2 Baltosios medžiagos pažeidimo vertinimas MRT tyrime pagal Loes skalę (8)

Parietookcipitalinė zona (max. 4 balai)	Pamato branduoliai (max. 1 balas)
Priekinė temporalinė zona (max. 4 balai)	Regos takai: (max. 4 balai) regos sklidimo, Meyerio kilpa, šoninis corpus geniculatus, regos traktas
Frontalinės zonos dalys: (max. 4 balai) periventrikulinė, centrinė, subkortikalinė, lokali atrofija	Klausos takai: (max. 4 balai): medialinis corpus geniculatum, colliculus inferioris kojytė, lemniscus lateralis, tiltas
Corpus callosum: (max. 5 balai) splenium, genu, kūnas, splenium atrofija, genu atrofija	Smegenėlės: (max. 2 balai): baltoji medžiaga, atrofija
Globali atrofija: (max. 4 balai) nedidelė, vidutinio sunkumo, sunki, smegenų kamieno	Projekcinės skaidulos: (max. 2 balai): vidinė kapsulė, smegenų kamienas

GYDYMAS

Alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Nuo 1990 m. alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) buvo pripažinta efektyvia terapija gydant X-ALD (14), (38). Ši intervencija neatstato demielinizuotų smegenų zonų bei prarastos kognityvinės funkcijos, tačiau sustabdo tolimesnį demielinizacijos procesą ir naujų pažeidimo zonų atsiradimą (39). Pacientų, kuriems alogeninė KKLT buvo atlikta esant ankstyvai X-ALD formai (Loes balas ≤ 9), išgyvenamumas ir neurologinės išeitys buvo labai geros, tačiau kai kurie iš jų patyrė neurokognityvinių funkcijų blogėjimą (8), (11), (15). Tai galima sieti su greitos X-ALD progresijos pradžia prieš atliekant transplantaciją. (8) Klinikiniai tyrimai rodo, kad didesnis galvos smegenų pažeidimas prieš transplantaciją yra susijęs su greitesne X-ALD progresija po alogeninės KKLT (40). Todėl pacientai, kuriems alogeninė KKLT atlikta esant pažengusiai ligai (Loes balas >9), turi didesnę tikimybę išsivystyti traukuliams, aklumui, kalbos sutrikimui, šlapimo ir išmatų nelaikymui, labai sutrikusiai motorinei funkcijai ir mobilumui. Pačios alogeninės KKLT komplikacijos taip pat gali pabloginti pacientų neurologinę būklę (40).

Autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija ir genų inžinerija

Kaip alternatyva alogeninei KKLT siekiant išvengti donoro prieš šeiminingą ligos (ang. GVHD), sutrumpinti laiką tapataus donoro paieškai bei spėti persodinti kraujodaros ląsteles prieš prasidedant greitai ligos progresijai, pradėta taikyti autologinė KKLT su genetiškai pakeistomis CD34+ ląstelėmis (41). Pakitusio geno iškirpimui ir normalaus ABCD1 geno perkėlimui į ląstelę kaip vektorius naudotas lentivirusas, turintis ABCD1 genui komplementarią DNR (13). Tokiu būdu modifikuojamos

CD34+ ląstelės, gautos iš to paties paciento aferezės būdu. Atlikus mieloabliaciją, modifikuotos kraujodaros kamienės ląstelės, turinčios normalią ABCD1 geno ekspresiją, perkeliamos pacientui, taip užtikrinamos X-ALD stabilizaciją ir sustabdydamos ligos progresavimą.

Vorinostatas

Atliekant tyrimus su insultą patyrusiomis pelėmis, nustatytas teigiamas vorinostato poveikis į mikrogliją. Todėl manoma, kad vorinostatas gali būti naudingas metaboliškai ir funkciškai pakitusioms mikroglijos ląstelėms. Esant normaliam hematoencefaliniam barjerui (HEB), vorinostato patekimas į smegenis yra ribotas. Tačiau sergant X-ALD nustatomi hematoencefalinį barjerą sudarančių molekulių pakitimai, o veikla dar labiau sutrikdoma prasidėjus greitai ligos eigai ir suintensyvėjus uždegimui. Todėl manoma, kad dėl HEB veiklos sutrikimo vorinostatas pasiekia smegenų parenchimos makrofagus bei kitas smegenų ląsteles ir turi joms teigiamą poveikį (42), (43).

Intratekalinė alogeninė mezenchiminių kamieninių ląstelių transplantacija

Mezenchiminės kamieninės ląstelės (angl. mesenchymal stem cells, MSC) yra kaulų čiulpų stromos ląstelės, į kurias panašių ląstelių randama daugumoje kitų organų sistemų. MSC skatina audinių regeneraciją ir ląstelių augimą, taip pat turi priešuždegiminį poveikį, kuris buvo sėkmingai pritaikytas kitų ligų gydyme ir davė teigiamą rezultatą (44). Kadangi X-ALD ligos metu vystosi neurouždegimas, daryta prielaida, jog MSC gali jį pristabdyti ir taip sulėtinti ligos progresavimą (23). Pateiktuose klinikiniuose atvejuose pasirinkta alogeninė MSC transplantacija su sveiko donoro ląstelėmis, kadangi paciento MSC ląstelėse yra X-ALD sukianti ABCD1 geno mutacija ir tai gali sumažinti procedūros sėkmę (23).

B ląstelių kiekio sumažinimas

X-ALD sukeltame neurouždegime dalyvauja aktyvuotos mikroglijos ląstelės bei imigruojančios ląstelės, tokios kaip T ląstelės, makrofagai, kartais B ląstelės ir imunoglobuliną G gaminančios plazminės ląstelės (42), (45). Neuropatologinės studijos bei MRT pakitimai leidžia manyti, jog imuniniai mechanizmai bent iš dalies dalyvauja X-ALD patogenezėje. Be to, post mortem studijos rodo, kad X-adrenoleukodistrofija ir išsėtinė sklerozė histopatologiškai turi panašų uždegiminį infiltratą (46). Todėl viename iš klinikinių atvejų buvo skirtas rituksimabas, monokloninis antiCD-20 antikūnį, slopinantį B ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją (24). Įvertinus gydymo rezultatus nustatyta, jog periferinio kraujo imuninių ląstelių slopinimas nėra efektyvus gydymo būdas pažengusiai X – adrenoleukodistrofijai, kadangi išsėtinės sklerozės bei X-ALD patogenezė kardinaliai skiriasi (24).

Metodai

Išnagrinėta 14 straipsnių apie gydymą: 7 retrospektyvinės, 3 atvejų serijos ir 4 atvejo analizės. Bendras aprašytų pacientų skaičius siekė 344, tačiau 3 pacientams skirtas tik palaikomasis gydymas, todėl galutinis pacientų skaičius siekia 341. 5 iš 7 retrospektyvių tyrimų neurologinės veiklos įvertinimui naudota neurologinės funkcijos skalė (ang. neurologic function scale, NFS; Žr. Lentelė Nr. 3), taip pat didžiųjų funkcinių sutrikimų skalė (angl. major functional disabilities, MFD), ALD-negalios skalė (angl. ALD-disability rating score, ALD-DRS), Lansky skalė, IQ vertinimas (Žr. Priedas Nr. 2). Dviejuose Pierpont ir kt. straipsniuose vertintos 6 neurokognityvinių ir 4 neuropsichiatriinių gebėjimų grupės (Lentelė Nr. 4), motyvuojant tuo, kad šie rodikliai jautresni vertinant pirmuosius X-ALD požymius ir neurologinės funkcijos prastėjimą lyginant su NFS (37), (39). Kol kas nėra mokslinių tyrimų pagrįsti ar paneigti šiam teiginiui, todėl būtų tikslinga palyginti NFS ir kitų neurokognityvinių testų jautrumą X-ALD pažeidimo vertinimui. Iš 7 atvejų serijos ir analizės straipsnių tik viename neurologinės funkcijos įvertinimas pateiktas NFS balais, 1 pateiktas neurologinio ištyrimo aprašymas. 5 straipsniuose aprašomi simptomai, neurologinio vertinimo skalėmis nėra.

10 iš 14 straipsnių nagrinėja alogeninės KKLТ išėitis, po 1 tyrimą skirta autologinei KKLТ, intratekalinei alogeninei MSC transplantacijai, gydymui vorinostatu ir rituksimabu. Alogeninei KKLТ naudotas virkštelės kraujas, giminingo arba negiminingo donoro kaulų čiulpai arba periferinio kraujo ląstelės. Autologinei KKLТ naudotos paciento CD34+ ląstelės, kurios buvo genetiškai modifikuotos pakeičiant pakitusį ABCD1 geną normaliu ABCD1 genu, vektoriui naudotas lentivirusas.

Visuose tyrimuose pateikiamas MRT vertinimas ir Loes balas po gydymo, kadangi tai vienas pagrindinių ligos progresijos ir atsako į gydymą vertinimo metodų. Taip pat 6 iš 14 straipsnių vertintas gadolinio kontrasto kaupimas. Remiantis Lund ir kt. tyrimu, kuriame nagrinėti 66 pacientų duomenys. Nustatyta, jog X-ALD MRT matomas gadolinio kontrasto kaupimo intensyvumas ir tūris gali būti išmatuojamas, jis koreliavo su kitais X-ALD progresiją rodančiais biomarkeriais (9).

Visos retrospektyvinės studijos pateikia išgyvenamumo rodiklius: bendro ir/arba metų be ligos progresavimo. Bendro išgyvenamumo rodikliai suskirstomi į 2 m., 5 m. ir 10 m. laikotarpius. Autologinę KKLТ ir genų terapiją nagrinėjantis straipsnis (41) nurodė 1 m. ir 2 m. išgyvenamumo rodiklius ir nepateikė metų be ligos progresijos, nes šis gydymo metodas pradėtas taikyti 2013 m. ir nėra surinkta pakankamai duomenų.

Straipsniuose pateiktų duomenų analizė

Retrospektyviniuose tyrimuose amžiaus mediana svyravo nuo 6 iki 8 metų, išskyrus Gupta ir kt. tyrimą (47), kuriame pateikti amžiaus vidurkiai (frontalinio pažeidimo grupė: 11.8 m. (SD +- 2.5) ir parietookcipitalinio pažeidimo grupė: 7.5 m., (SD +-1.6)). Atvejų serijų ir atvejo analizės straipsnių paskaičiuota mediana taip pat siekė 6.5 metų. Bendras amžiaus intervalas siekė nuo 0.8 iki 16.1 metų.

5 iš 8 retrospektyvinių tyrimų pacientai buvo suskirstyti į grupes, likusiuose 3 tyrimuose vertintas pacientų atsakas į gydymą ir išgyvenamumo rodikliai. Pierpont ir kt. savo tyrimuose lygino standartinės rizikos pacientų (Loes balas ≤ 9) ir didelės rizikos (Loes balas >9) išėitis po alogeninės KKLK (39); labai mažai pažengusios ligos (LMPL; Loes balas 0.5-2.5) ir mažai pažengusios ligos (MPL; Loes balas 2.5-4.5) grupėms priklausiusių pacientų neurokognityvinius ir neuropsichiatrinius gebėjimus po alogeninės KKLK (37). Raymond ir kt. pacientus suskirstė į alogeninę KKLK turėjusius pacientus bei pacientus, kuriems buvo neatlikta alogeninė KKLK ir paskirtas palaikomasis gydymas (10). Kato ir kt. lygino galvos smegenų vidinės kapsulės pažeidimo įtaką gydymo rezultatams po alogeninės KKLK, todėl pacientai buvo suskirstyti į grupes su vidinės kapsulės pažeidimu (IC+) ir be vidinės kapsulės pažeidimo (IC-) (48). Gupta ir kt. pacientus suskirstė pagal galvos smegenų pažeidimo zoną į frontalinę ir parietookcipitalinę grupes (47). Külh ir kt. lygina pacientus pagal MRT tyrimo rezultatus išskirdami palankios MRT ir nepalankios MRT grupes. Palankios MRT grupės pacientai turėjo pažeidimą parietookcipitalinėje srityje ir pagal Loes balą ≤ 9 arba frontalinėje srityje ir Loes balą ≤ 4 . Nepalanki MRT buvo apibrėžta kaip pažeidimas parietookcipitalinėje srityje, įvertintu Loes balu >9 , frontalinėje srityje įvertintu Loes balu >4 arba pažeidimai, esantys ne parietookcipitalinėje ar frontalinėje skiltyje (49).

Išgyvenamumo rodikliai

Bendras 2 m. išgyvenamumas Pierpont ir kt., Raymond ir kt. tyrimuose, kai Loes balas ≤ 9 , atitinkamai buvo 94 ir 82 proc., lyginant su 74 proc. negydytų alogenine KKLK pacientų grupėje (Loes balas >9) (Priedas Nr. 2). Eichler ir kt. nurodo 88 proc. išgyvenamumą po atliktos autologinės KKLK ir genų terapijos. Tai rodo, kad Eichler ir kt. taikytas gydymo būdas vertinant bendrą 2 m. išgyvenamumą yra toks pat veiksmingas kaip ir alogeninė KKLK.

Bendras 5 m. išgyvenamumo rodiklis nagrinėjamas Raymond ir kt., Külh ir kt., Kato ir kt., Gupta ir kt. tyrimuose. Kato ir kt. slenkstinis Loes balas, kuomet atliekama alogeninė KKLK, buvo 12 ir skyrėsi nuo kitų paminėtų tyrimų. 5 m. išgyvenamumo procentai alogenine KKLK gydytiems pacientams Raymond ir kt. tyrime siekė 74 proc., Külh ir kt. tyrime 81 proc., Kato ir kt. tyrime 90.9 proc. ir Gupta ir kt. tyrime 100 proc.. Tikėtinas alogenine KKLK negydytų asmenų 5 m. išgyvenamumas Raymond ir kt. tyrime siekė 55 proc.

Bendras 10 m. išgyvenamumas aprašytas Kūlh ir kt. tyrime ir siekė 77 proc. pacientų, kuriems buvo atlikta alogeninė KKLТ. Wadhwa ir kt. aprašo 86 proc. (SD +-4.4 proc.) bendrą 10 m. išgyvenamumą, bet šis tyrimas neįtrauktas į nagrinėjamų straipsnių sąrašą dėl pacientų amžiaus intervalo (4.0-23.3 m.) (50).

Metų be ligos progresavimo rodiklis aprašomas Raymond ir kt., Kato ir kt., Kūlh ir kt., straipsniuose. 2 m. laikotarpis pateiktas Raymond ir kt. tyrime rodo, jog 56 proc. alogeninę KKLТ gavusių pacientų nepatiria ligos pasireiškimo lyginant su 48 proc. negydytų alogenine KKLТ pacientų. Iš negydytų pacientų dar mažesnę 2 m. be ligos progresavimo rodiklį turėjo pacientai, kuriems per sekimo laikotarpį MRT tyrimuose buvo nustatytas gadolinio kontrasto kaupimas, jiems šis rodiklis siekė 29 proc. Kato ir kt. aprašo, jog jų pacientų 5 m. išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 61,1 proc. Kūlh ir kt. aprašo 39 proc. tikimybę per 10 m. nepatirti ligos progresavimo ir 64 proc. tikimybę neišsivystyti MFD. Apibendrinant šiuos rezultatus galima teigti, jog kuo daugiau laiko praėję nuo alogeninės KKLТ, tuo didesnė tikimybė, jog atsiras ligos progresavimo simptomų. Tačiau, lyginant su gydymo alogenine KKLТ negavusiais pacientais, gydytų asmenų grupėje ligos progresijos tikimybė išlieka mažesnė ir laikotarpis be simptomų ilgesnis.

Neurologinės būklės vertinimas ir magnetinio rezonanso tomografija

NFS ir neurologinių funkcijų vertinimas po gydymo intervencijos aprašomas visuose retrospektyviniuose tyrimuose. NFS ≤ 1 balo vertintas kaip palankus rezultatas, rodantis gerą neurologinę būklę. Kato ir kt., Raymond ir kt., Kūlh ir kt., Eichler ir kt., Gupta ir kt., Wang ir kt. aprašo NFS balą prieš ir po transplantacijos, Pierpont ir kt. naudojo neurokognityvinių ir neuropsichiatrinų gebėjimų vertinimą, pateiktą lentelėje Nr. 4. Kūlh ir kt. tyrimo rezultatai rodo, kad prieš transplantaciją 18 iš 21 (86 proc.) besimptomų pacientų NFS ir MFD vertinimai buvo 0 balų, ir atlikus alogeninę KKLТ 17 pacientų NFS liko lygus 0, vieno paciento NFS balas pakilo. 15 pacientų, kurių NFS balas prieš transplantaciją buvo ribinis (≤ 1), neurologinė būklė po alogeninės KKLТ pablogėjo.

Kato ir kt. aprašo, jog tirtų pacientų NFS balo mediana po alogeninės KKLТ buvo 3 (intervalas 0-25), šį rezultatą galima sieti su didesniu ribinius Loes balu prieš transplantaciją. Wang ir kt. teigia, kad alogenine KKLТ gydytų pacientų NFS vidurkis siekė 11.5 (intervalas 0-24) balus. 8 iš 9 pacientų liga progresavo, tačiau po 9 mėn. pasiekta X-ALD stabilizacija. Kadangi Kato ir kt., Wang ir kt. pateikia skirtingus rodiklius (medianą ir vidurkį), jų tarpusavyje palyginti negalima, tačiau šiuose straipsniuose pateiktas NFS intervalas beveik identiškas. Lyginant Kato ir kt., Yada ir kt. straipsnius, Japonijoje Loes balo riba transplantacijai buvo 12 balų, tačiau abiejuose tyrimuose tirti 10-17.5 balus

pagal Loes prieš transplantaciją turintys pacientai, kuriems atlikta alogeninė KKLТ. Yada ir kt. klinikiniame atvejuje aprašyto paciento MRT įvertinta Loes 13 balų. Po intervencijos sekant pacientą NFS balas siekė 3, tai atitiko Kato ir kt. aprašytą medianą. Yada ir kt. aprašyto paciento MRT Loes siekė 14 balų, 2 metus po transplantacijos liga neprogresavo. Vertinant pateiktus duomenis galima teigti, jog vėlai atlikta alogeninė KKLТ gali stabilizuoti ligos progresiją, tačiau išlieka tikimybė, kad NFS balas bus didesnis nei ribinis. Be to, Kato ir kt. tyrimas teigia, kad IC+ pacientų grupėje visiems 5 pacientams nustatytas neurologinės būklės blogėjimas lyginant su IC- grupe, kurioje 10 iš 11 pacientų neurologinė būklė po alogeninės KKLТ liko stabili. Apibendrinant, vidinės kapsulės įtraukimas gali turėti įtakos NFS balui po alogeninės KKLТ, tačiau, kitaip nei pas suaugusius, neturi įtakos pacientų išgyvenamumui (48).

Gupta ir kt. tyrime nustatyta, jog abiejose išskirtose grupėse 5 iš 7 pacientų buvo reikšmingas neurokognityvinės veiklos suprastėjimas (pagal NFS ≥ 1 balo). Darbinės atminties sutrikimas buvo dažnesnis frontalinės grupės pacientams (4 iš 7 atvejų) nei parietookcipitalinės grupės pacientams (0 iš 7 atvejų). Dėmesio, impulsų kontrolės ir elgesio valdymo sutrikimai nustatyti 6 iš 7 frontalinės pusės pacientų, parietookcipitalinės grupėje 1 iš 7 pacientų. Kiti tyrimai taip pat rodo, kad parietookcipitalinis X-ALD pažeidimas gali būti geresnės X-ALD prognozės rodiklis (49), tačiau tai patvirtinti reikia išsamesnių tyrimų su didesnėmis pacientų imtimis (37).

Eichler ir kt. tyrime pateikta, kad NFS balo intervalas po autologinės KKLТ buvo 0-1 balo, MFD siekė 0 balų 14 iš 17 pacientų. Kadangi NFS sekimo rezultatai panašūs į pateiktus alogeninės KKLТ, galima teigti, jog autologinė KKLТ taip pat yra veiksmingas X-ALD gydymo būdas.

Raymond ir kt. tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp gydytų ir negydytų alogenine KKLТ pacientų vertinant NFS ($p=0.003$) ir MFD ($p=0.0004$) balus. Teigiama, kad geresnės alogeninės KKLТ išeitys buvo gydytų asmenų grupėje (Loes balas ≤ 9) nei negydytų (Loes balas >9). Pierpont ir kt. tyrime nustatytas patikimas vidurkių skirtumas tarp standartinę (Loes balas ≤ 9) ir didelę riziką (Loes balas >9) turinčių pacientų atliekant smulkiosios motorikos ir greito užduočių sprendimo testus. Be to, kitame Pierpont ir kt. tyrime nustatyta, kad standartinės rizikos pacientams mažesnis Loes balas yra susijęs su geresnėmis alogeninės KKLТ išeitimis. Po intervencijos LMPL grupėje Loes balo mediana siekė 0 balų (intervalas 0-4), MPL grupės Loes balų mediana buvo 3.5 balai (intervalas 0-10). Lyginant LMPL ir MPL grupių pacientus, nustatyta, kad atliekant neurokognityvinį vertinimą, LMPL grupės pacientų rezultatai siekė jų amžiaus normos ribas, o MPL grupės pacientų rezultatai skyrėsi nuo normos daugiau nei 1 standartiniu nuokrypiu (SD) vertinant užduočių atlikimo greitį, smulkiąją motoriką bei regos ir judesio integraciją. Statistinių apskaičiavimų lyginant Pierpont ir kt., Raymond ir kt. neurologinės funkcijos įvertinimus atlikti negalima, nes šiuose tyrimuose

naudotos skirtingos vertinimo skalės, tačiau galima teigti, jog kuo mažesnis Loes balas, tuo geresnės galimos alogeninės KKLТ išėitys ir mažesnė NFS balo mažėjimo tikimybė.

Lentelė Nr. 3 Neurologinės funkcijos vertinimo skalė

Funkcija	Balas
Klausos sutrikimas	1
Afazija/apraksija	1
Komunikacijos su pacientu praradimas	3
Regos sutrikimas, iškritę regos laukai	1
Žievinis aklumas	2
Apsunkintas rijimas	2
Maitinimas per zondą	2
Bėgimo sutrikimai / hiperrefleksija	1
Eisenos sutrikimai / spastiškumas / spastinė eisena (nereikalinga pagalba)	1
Spastinė eisena (reikalinga pagalba)	2
Judėjimas tik su neįgaliojo vėžimėliu	2
Jokio savarankiško judėjimo	3
Epizodinis šlapimo ir išmatų nelaikymas	1
Visiškas šlapimo ir išmatų nelaikymas	2
Nefebriliniai traukuliai	1
Iš viso:	25

Lentelė Nr. 4 Neurokognityvinių ir neuropsichiatrinių gebėjimų vertinimas

Funkcija	Matavimo skalės	Įvertinimas
Neurokognityvinė		
Kalbos suvokimas	Wechlerio, Wechlerio priešmokyklinės ir pradinės mokyklos skalės, Wechlerio intelekto skalė vaikams, Wechlerio suaugusiųjų intelekto skalė, Purdue Pegboard testas, Beery-Buktenica testas regos-motorikos integracijai	Surinktas balas, vidurkis, standartinis nuokrypis (SD), didesnis balas reiškia geresnę funkciją
Vaizdinis suvokimas		
Darbinė atmintis		
Užduočių atlikimo greitis		
Smulkioji motorika		
Regos-motorikos integracija		
Neuropsichiatrinė		
Dėmesio sutrikimai	Elgesio įvertinimo sistema (vaikams; angl. BASC), Asmenybės aprašymas (vaikams; angl. PIC)	T balas, vidurkis, standartinis nuokrypis (SD), didesnis balas reiškia didesnę simptomato pasireiškimą
Hiperaktyvumas		
Depresija		
Nerimas		

Pakartotiniai MRT tyrimai leidžia įvertinti ligos eigą ir gydymo efektyvumą, todėl visi nagrinėti tyrimai pateikė MRT įvertinimą ir Loes balą. Be to, X-ALD progresijos vertinimas MRT tyrimu ypač svarbus taikant naujas intervencijas. Eichler ir kt. tyrime nustatyta, kad standartinės rizikos

pacientams skyrus autologinę KKLТ su genų terapija, MRT pokyčiai stabilizavosi 12 iš 17 pacientų. Po 6 mėn. nuo transplantacijos gadolinio kaupimas išnyko 16 iš 17 pacientų, tačiau sekimo laikotarpiu atsinaujino 9 berniukams, pažeidimai buvo pasiskirstę difuziškiau ir mažesnio intensyvumo nei prieš autologinę KKLТ. Gupta ir kt. tyrime pritaikius intratekalinę MSC transplantaciją, vienam pacientui padidėjo demielinizacijos zona corpus callosum ir apatinėje frontalinėje dalyse, kitam pacientui liko gadolinio kaupimo požymių, todėl intratekalinė MSC transplantacija vertinta kaip nesėkminga, nepasiekta ligos stabilizacija. Zierfuss ir kt. tyrime vertinant vorinostato poveikį atlikti MRT tyrimai vartojant vaistą ir jį nutraukus. Vartojant vorinostatą nustatytas HEB atsistatymas, tačiau praėjus 3 savaitėms po vorinostato nutraukimo MRT tyrime rastos padidėjusios demielinizacijos zonos, atsirado gadolinio kaupimas. Taip pat rasta monocitų ir makrofagų infiltracija, B ląstelių (CD20+) kaupimasis perivaskulinėje zonoje. Todėl gydymas vorinostatu esant pažengusiai X-ALD įvertintas kaip nesėkmingas. Rosewich ir kt. tyrime aprašytas periferinių B ląstelių (CD20+) kiekio mažinimas rituksimabu siekiant sustabdyti X-ALD progresiją. Po 4 rituksimabo injekcijų praėjus 2 ir 4 mėn., atlikti MRT tyrimai, nustatytas pažeidimo plėtimasis kaktinėje skiltyje, todėl gydymas įvertintas kaip nesėkmingas. Apibendrinant aprašytus rezultatus, Eichler ir kt. pritaikyta autologinė KKLТ buvo veiksmingas gydymo metodas, kurio išgyvenamumo ir MRT pažeidimo zonų stabilizavimosi rezultatai buvo panašūs į alogeninės KKLТ rezultatus. Kiti gydymo metodai buvo taikomi jau esant pažengusiai ligai, tačiau vertinant MRT Loes balus ir demielinizacijos zonas nebuvo pasiekta X-ALD stabilizacija.

Kato ir kt., Pierpont ir kt., Kühn ir kt., Raymond ir kt., Wang ir kt., Gupta ir kt. pakartotinių MRT tyrimų rezultatai pateikti priede Nr. 2. Lyginant grupes Kato ir kt. tyrime nustatyta, jog po alogeninės KKLТ IC- grupėje po 1.5 metų sekimo Loes balo intervalas siekė 10-15, IC+ grupėje po 1.9-7.4 mėn. sekimo Loes balas buvo >15 balų. 6 pacientams nustatytas Loes balo sumažėjimas nuo 3 iki 6 balų, Loes balo intervalas tada siekė 12-14 balų. Pierpont ir kt. tyrime nustatyta, jog LMPL grupės Loes balo mediana 0 (intervalas 0-4), MPL grupė: Loes balų mediana siekė 3.5 (intervalas 0-10).

Kadangi Kato ir kt. tyrime Loes balo prieš transplantaciją intervalas buvo 10-17, galima daryti prielaidą, jog atlikus alogeninę KKLТ galima tikėtis lėtesnės ligos progresijos MRT vaizduose ilgalaikėje perspektyvoje tiek standartinę, tiek didelę riziką turintiems pacientams. Raymond ir kt. atliktame tyrime nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp alogeninę KKLТ turėjusių ir palaikomąjį gydymą gavusių pacientų lyginant Loes balus, tačiau šių grupių pacientų bendras išgyvenamumas bei laikotarpio be ligos progresijos trukmė skyrėsi.

Gupta ir kt. tyrime pateikia, jog frontalinį ar kitos srities pažeidimą turėjusių pacientų Loes balo intervalas siekė 4-9 balus, parietookcipitalinės grupės pacientų Loes balo intervalas siekė 4-16 balus.

Nors parietookcipitalinės grupės pacientų MRT tyrimų Loes balas buvo didesnis, NFS šioje grupėje mažesnis lyginant su frontoline grupe.

VISUOTINĖ NAUJAGIMIŲ PATIKRA

Patikros protokolai, ribinės reikšmės, patikimumas

Naujagimių patikros metu norint nustatyti X-ALD atliekamas tyrimas iš sauso kraujo lašo ir apskaičiuojama labai ilgos grandinės riebalų rūgščių (VLCFA) koncentracija kraujo serume. VLCFA padidėjimas rodo galimybę sirgti X-ALD arba kitomis peroksisominėmis ligomis. Klinikiniai tyrimai rodo, jog gerokai didesnis nei ribinis VLCFA kiekis kraujo serume būdingas kitoms peroksisominėms ligoms (pvz.: Zellweger spektro, kt. ligoms) (51). VLCFA kiekio kraujo serume matavimas gali būti atliktas 2 būdais: FIA-MS/MS (angl. Flow Injection Analysis-Tandem Mass Spectrometry) ir HPLC-MS/MS (angl. High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry), pastarasis laikomas jautresniu. Todėl dalyje naujagimių patikros protokolų yra vienas iš šių arba abu skirtingi tyrimo atlikimo būdai. Visuose 10 nagrinėjamų straipsnių naudojama HPLC-MS/MS, 5 iš 10 straipsnių FIA-MS/MS naudojamas kaip pirmo etapo metodas. Remiantis Shimozaw ir kt. straipsniu, patikra dėl X-ALD ir kitų peroksisominių ligų Japonijoje atliekama 35 metus (52). JAV, Taivanas bei Nyderlandai naujagimių patikrą dėl X-ALD pradėjo 2013-2016 m. (Žr. Priedas Nr. 3).

8 iš 10 iš nagrinėtų straipsnių pateikia 3 etapų naujagimių patikros sistemą, kurioje 2 kartus matuojamas C26:0 kiekis kraujo serume, trečiame etape atliekama ABCD1 geno mutacijos paieška (52). Lee ir kt. straipsnyje I ir II etape matuojami C26:0 ir C24:0 kiekiai kraujo serume (53). Nyderlanduose vykstanti naujagimių patikra sudaryta iš 4 etapų: I etape atliekamas VLCFA kiekio kraujo serume tyrimas FIA-MS/MS būdu, II etape suskaičiuojamas X chromosomų keikis, III etape atliekamas VLCFA kiekio tyrimas HPLC-MS/MS būdu, IV etape atliekama ABCD1 sekoskaita (2).

8 iš 9 straipsnių pateiktos ribinės C26:0 reikšmės, rodančios VLCFA kiekio padidėjimą. Reikšmės mediana siekė 0.3 $\mu\text{mol/l}$ (intervalas 0.15-0.42). C24:0 naudota tik viename tyrime, jos dydis buvo 0.175 $\mu\text{mol/l}$. 5 straipsniai pateikia teigiamą prognostinį dydį (angl. positive predictive value, PPV), kurio mediana siekia 67.6 proc. (intervalas 9,1-100 proc.) vertinant pirmąjį patikros etapą. Hall ir kt. tyrimas, kurio PPV siekė 9.1 proc., ribinę reikšmę pasirinko pagal procentiles (teigiamu vertintas C26:0 kiekis, siekiantis >1 procentilės lyginant su patvirtintais atvejais), likę 4 PPV pateikę tyrimai apibrėžė konkrečią C26:0 reikšmę. Priestley ir kt., Wiens ir kt. tyrimai parodė aukščiausią PPV reikšmę, siekiančią atitinkamai 96 proc. ir 100 proc., jų pirmojo etapo ribinės reikšmės atitinkamai siekė 0.36 ir 0.3 $\mu\text{mol/l}$. (Žr. Priedas Nr. 3). Chen ir kt. aprašo 53.8 proc. PPV pirmajame etape ir 100 proc. PPV po patvirtintinančių X-ALD testų.

Priežiūra po visuotinės naujagimių patikros

Nustačius VLCFA kiekio kraujo serume padidėjimą ir ABCD1 mutaciją, pacientai yra sekami atliekant pakartotinius MRT tyrimus. Radus X-ALD būdingus pokyčius MRT tyrime, planuojama alogeninė KKLТ. Taip pat rekomenduojama dažniau atlikti MRT tyrimus 3-10 metų amžiaus pacientams, nes X-ALD greita progresija dažnai pasireiškia šiuo laikotarpiu (3). Pacientai sekami dėl galimo pirminio antinksčių nepakankamumo kartojant AKTH ir/arba kortizolio tyrimus ir nustatius pakitimus skiriamas gydymas pakaitine hormonų terapija (pvz.: hidrokortizonu, fludkortizonu arba prednizolonu) (53).

Sekimas taip pat svarbus X-ALD nešiotojoms, nes apie 80 proc. moterų, turinčių patologiškai pakitusį ABCD1 geną, patiria neurologinės funkcijos sutrikimus sulaukusios 60 metų amžiaus (54). Šiame darbe pateiktame klinikiniame atvejuje renkant šeiminę anamnezę išsiaiškinta, kad paciento močiutė skundėsi neurologinės funkcijos sutrikimais, tačiau patologija jai nebuvo nustatyta.

DISKUSIJA

Šis darbas skirtas apžvelgti klinikinius X-ALD simptomus, diagnostiką, ligos gydymą, jo efektyvumo vertinimą bei naujagimių patikros metodus. X-ALD pirmiausia pasireiškia nespecifiniais simptomais, tokiais kaip mokymosi sunkumai, kognityvinės veiklos ir atminties sutrikimai, elgesio pokyčiai, todėl ankstyva ligos diagnostika yra apsunkinta. Dalis tyrimų aprašo, jog nuo pirmųjų simptomų iki diagnozės nustatyto praeina apie 1 metus ir daugiau (23), (24), (28), (29), (30). X-ALD pažeidimas progresuoja greitai ir per kelis mėnesius pacientas gali prarasti klausą, regą ar gebėjimą judėti. Pateiktame klinikinio atvejo aprašyme X-ALD eiga atitinka aukščiau aprašytą pobūdį: pirmieji simptomai pasireiškė elgesio pokyčiais, per kelis mėnesius išsivystė klausos ir eisenos sutrikimai. Dėl nespecifinių simptomų ligos nustatymas truko apie 1 metus. Vertinant MRT vaizdus, daugėja įrodymų, jog parietookcipitalis pažeidimas gali lemti geresnę ligos prognozę nei frontalinės ar kitos zonos X-ALD pažeidimas. Taip pat nustatyta, jog vidinės kapsulės įtraukimas neturi įtakos pacientų išgyvenamumui, kitaip nei suaugusiems X-ALD sergantiems pacientams. Pateiktame klinikiniame atvejuje aprašyti MRT pakitimai įvertinti 16 Loes balų, nustatytas parietookcipitalinis pažeidimas ir vidinės kapsulės įtraukimas, vertinant simptomų sunkumą NFS siekė >1 balo dėl klausos ir eisenos sutrikimų, todėl šiame darbe aprašyto paciento X-ALD vertinama kaip pažengusi. Pateikta straipsnių, kuomet alogeninė KKLТ atliekama pasiekus Loes balą 13 ir daugiau (30), (39), (48). Įvertinus šių tyrimų rezultatus nustatyta, jog neurologinė funkcija po alogeninės KKLТ pablogėja esant ribiniam ir didesniai NFS (49), toks nustatytas aprašytame klinikiniame atvejuje. Kai kurie tyrimai rodo, jog lyginant gavusius alogeninę KKLТ ir gavusius palaikomąjį gydymą pacientus, MRT Loes balai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau neurologinės išėitys buvo geresnės gydytų alogenine KKLТ asmenų grupėje nei negydytų alogenine KKLТ. Tačiau tyrimuose aprašoma, jog alogeninės

KKLT komplikacijos gali pabloginti esamą neurologinę funkciją (40). Todėl, įvertinus galimą naudą ir žalą, tikslinga neatlikti alogeninės KKLT ir palaikomojo gydymu siekti ligos stabilizacijos.

Tyrimų duomenys rodo, kad bendras išgyvenamumas, laikotarpis be ligos progresavimo ir neurologinės būklės vertinimo rezultatai buvo geriausi atlikus alogeninę KKLT pacientams, turintiems standartinę ir mažesnę riziką. Taip pat geresnės neurologinės išeitys nustatytos pacientams, kurių Loes balas prieš transplantaciją buvo 0-4.5 intervale lyginant su 4.5-9 Loes balus turėjusiais pacientais. Todėl galima teigti, jog atsiradus X-ALD pokyčiams MRT tyrimuose, alogeninę KKLT pacientams reikia skirti kuo anksčiau siekiant geriausių rezultatų. Deja, tyrimai rodo, kad kuo daugiau laiko praėję nuo alogeninės KKLT, tuo didesnė neurologinių sutrikimų tikimybė. Todėl paskyrus patogenezinį gydymą galima sulaukti neurologinės būklės pablogėjimo, tačiau jis bus mažesnis nei esant natūraliai X-ALD eigai.

Nagrinėjant naujus gydymo metodus, autologinės KKLT ir genų inžinerijos būdu modifikuotų ląstelių skyrimo pacientams rezultatai prilygsta alogeninės KKLT rezultatams vertinant bendrą išgyvenamumą (49) ir laikotarpį be ligos progresavimo. Autologinė KKLT leistų greičiau atlikti transplantaciją ir sumažinti GVHD dažnį lyginant su alogenine transplantacija, kuomet skiriamas laikas donoro paieškai ir tapatumo nustatymui. Kadangi ląstelės yra genetiškai modifikuojamos lentivirusu, reikia daugiau ir didesnės apimties tyrimų dėl galimo genotoksinio poveikio, ilgalaikio efektyvumo ir saugumo. Vorinostato teigiamas poveikis HEB buvo nustatytas, tačiau neturėjo ilgalaikio poveikio ir nutraukus preparatą MRT vaizduose vėl rasti būdingi pakitimai, todėl šis vaistas nėra tinkama alternatyva alogenei KKLT. Nesėkmę patyrė ir kiti nagrinėti gydymo būdai: rituksimabas bei intratekalinė MSC transplantacija. Visi šie gydymo būdai buvo skirti esant pažengusiai X-ALD, tačiau teigiamo rezultato MRT vaizduose ir kliniškai nebuvo nustatyta.

Vienas iš būdų laiku diagnozuoti X-ALD įdiegti VLCFA kiekio kraujyje nustatymą į visuotinę naujagimių patikrą. 2019 m. duomenimis Lietuvoje, gimstamumas siekia 27 400 gyvų gimusių kūdikių per metus. X-ALD ligos dažnis yra apie 1:20 000 (1), todėl tikimasi apie 1 X-ALD atvejo per metus. Šalyse, atliekančiose visuotinę naujagimių patikrą dėl X-ALD ir turinčiose tikslesnę statistiką nustatyta, jog X-ALD dažnis yra šiek tiek didesnis priklausomai nuo šalies. Išnagrinėjus pateiktą literatūrą, C26:0 ribinė reikšmė, siekianti 0.3 $\mu\text{mol/l}$, pirmame ir antrame patikros etapuose gali turėti didelę teigiamą prognostinę vertę nustatant peroksisomines ligas. Paskutiniame etape būtinas ABCD1 geno nustatymas siekiant diferencijuoti X-ALD nuo kitų peroksisominių ligų, pvz.: Zellweger spektro sutrikimų. Taigi, visuotinis naujagimių VLCFA kiekio kraujyje tikrinimas padėtų laiku nustatyti X-ALD diagnozę iki simptomų pasireiškimo ir laiku skirti tinkamą gydymą.

Kol kas nėra tiksliai apibrėžta, kokie turi būti X-ALD priežiūros protokolai ir kuomet naujagimių patikros metu rastiems pacientams atlikti KKLТ. Todėl reikia ilgalaikių tyrimų, vertinančių X-ALD sekimo efektyvumą ir rezultatus. Atlikti retrospektyviniai tyrimai rodo, jog ankstyvesnė alogeninė KKLТ lemia geresnes neurokognityvines ir neuropsichiатrines išėtis (37), todėl galima teigti, jog kartojant MRT tyrimus ir nustatčius X-ALD pažeidimą, ankstyvesnė alogeninė KKLТ būtų naudinga visuotinėje patikroje rastiems X-ALD atvejams.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

X-ALD yra reta progresuojanti genetinė liga, pasireišianti nespecifiniais simptomais. Tiksli paciento diagnozė leidžia identifikuoti patologinio geno nešiotojus šeimoje ir turinčius riziką susirgti giminaičius. Tai pasiekti pavyktų Lietuvoje įdiegus visuotinę naujagimių patikrą dėl X-ALD. Alogeninė KKLТ yra vienintelis patvirtintas veiksmingas X-ALD gydymo būdas, atliekamas esant nežyמים nervų sistemos pažeidimams. Todėl ankstyvas X-ALD nustatymas visuotinės naujagimių patikros metu leistų laiku paskirti gydymą alogenine KKLТ, taip sumažinant ligos progresavimo ir sunkaus neurologinio sutrikimo išsivystymo tikimybę.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Gimstamumas - Oficialiosios statistikos portalas Adresas: <https://osp.stat.gov.lt/lietuvas-gyventojai-2020/gimstamumas>
2. Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Blik J, Boelen A, ir kt. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol.* 2020 m. birželio 17 d.;8:499.
3. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain.* 1997 m. rugpjūčio 1 d.;120(8):1485–508.
4. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 m. spalio;14(10):486.
5. Kemp S, Theodoulou FL, Wanders RJ. Mammalian peroxisomal ABC transporters: from endogenous substrates to pathology and clinical significance. *Br J Pharmacol.* 2011 m. gruodžio;164(7):1753–66.
6. Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, ir kt. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology.* 1981 m. spalio;31(10):1241–9.
7. Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, ir kt. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics.* 2000 m. spalio;31(5):227–39.

8. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, ir kt. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 m. spalio;15(9):1761–6.
9. Lund TC, Ng M, Orchard PJ, Loes DJ, Raymond GV, Gupta A, ir kt. Volume of Gadolinium Enhancement and Successful Repair of the Blood-Brain Barrier in Cerebral Adrenoleukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 m. spalio;26(10):1894–9.
10. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, ir kt. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 m. kovo;25(3):538–48.
11. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, ir kt. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011 m. rugpjūčio 18 d.;118(7):1971–8.
12. Orchard PJ, Nascene DR, Miller WP, Gupta A, Kenney-Jung D, Lund TC. Successful donor engraftment and repair of the blood-brain barrier in cerebral adrenoleukodystrophy. *Blood.* 2019 m. kovo 21 d.;133(12):1378–81.
13. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, ir kt. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Science.* 2009 m. lapkričio 6 d.;326(5954):818–23.
14. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 m. kovo;3(3):140–51.
15. Pierpont EI, Eisengart JB, Shanley R, Nascene D, Raymond GV, Shapiro EG, ir kt. Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol.* 2017 m. birželio 1 d.;74(6):710–7.
16. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, ir kt. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol.* 2001 m. balandžio;49(4):512–7.
17. Baker CV, Cady Keller A, Lutz R, Eveans K, Baumert K, DiPerna JC, ir kt. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Nebraska: Initial Experiences and Challenges. *Int J Neonatal Screen.* 2022 m. balandžio 26 d.;8(2):29.
18. Burton BK, Hickey R, Hitchins L, Shively V, Ehrhardt J, Ashbaugh L, ir kt. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: The Initial Illinois Experience. *Int J Neonatal Screen.* 2022 m. sausio 17 d.;8(1):6.
19. Zheng F, Lin Z, Ye X, Shi X. Unusual brain images of a boy with adolescent cerebral X-linked adrenoleukodystrophy presenting with exhibitionism: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 m. gruodžio;96(51):e9481.
20. Aryal S, Sharma S, Poudel S, Sharma S. Role of MRI in X-linked adrenoleukodystrophy-A case report. *Radiol Case Rep.* 2022 m. lapkričio;17(11):4403–7.

21. Wang J, Zhu Q, Liu H. A novel mutation in the ABCD1 gene of a Chinese patient with X-linked adrenoleukodystrophy: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 m. gegužės;97(21):e10837.
22. Herman M, Jura M, Krakowska K, Barg E. X-linked adrenoleukodystrophy diagnosed in three brothers. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019 m.;25(2):95–8.
23. Gupta A, Orchard PJ, Miller WP, Nascene DR, Raymond GV, Loes DJ, ir kt. Failure of intrathecal allogeneic mesenchymal stem cells to halt progressive demyelination in two boys with cerebral adrenoleukodystrophy. *Stem Cells Transl Med*. 2020 m. gegužės;9(5):554–8.
24. Rosewich H, Nessler S, Brück W, Gärtner J. B cell depletion can be effective in multiple sclerosis but failed in a patient with advanced childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 m. rugpjūčio 14 d.;12:1756286419868133.
25. Çamtosun E, Dündar İ, Akıncı A, Kayaş L, Çiftci N. Pediatric Primary Adrenal Insufficiency: A 21-year Single Center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021 m. vasario 26 d.;13(1):88–99.
26. Wiersma RE, Gupta AO, Lund TC, Sarafoglou K, Pierpont EI, Orchard PJ, ir kt. Primary Adrenal Insufficiency in a Boy with Type I Diabetes: The Importance of Considering X-linked Adrenoleukodystrophy. *J Endocr Soc*. 2022 m. gegužės 1 d.;6(5):bvac039.
27. Ryalls MR, Gan HW, Davison JE. Adrenoleukodystrophy in the Differential Diagnosis of Boys Presenting with Primary Adrenal Insufficiency without Adrenal Antibodies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021 m. birželio 2 d.;13(2):212–7.
28. Choi HW, Raymond GV, Miller W. Rare Spontaneous Attenuation of Childhood Inflammatory Cerebral Adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Neurol*. 2020 m. balandžio;18(2):106–9.
29. Ikeda T, Kawahara Y, Miyauchi A, Nijima H, Furukawa R, Shimozawa N, ir kt. Low donor chimerism may be sufficient to prevent demyelination in adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep*. 2022 m. sausio;63(1):19–24.
30. Yada Y, Torio M, Koga Y, Yamashita F, Ichimura T, Eguchi K, ir kt. Brain-sparing cord blood transplantation for the borderline stage of adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 m. rugsėjo;28:100778.
31. Koç K, Canan A, Koç P, Karaali K, Duman Ö, Şenol U. ATYPICAL MRI FINDINGS IN CEREBRAL ADRENOLEUKODYSTROPHY: A CASE REPORT. *Acta Clin Croat*. 2021 m. birželio;60(2):326–8.
32. Alfadhel M, Almuqbil M, Al Mutairi F, Umair M, Almannai M, Alghamdi M, ir kt. The Leukodystrophy Spectrum in Saudi Arabia: Epidemiological, Clinical, Radiological, and Genetic Data. *Front Pediatr*. 2021 m.;9:633385.
33. Mohn A, Polidori N, Aiello C, Rizzo C, Giannini C, Chiarelli F, ir kt. ABCD1 gene mutation in an Italian family with X-linked adrenoleukodystrophy: case series. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 m. gegužės 1 d.;2021:20–0125, EDM200125.
34. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An Overview of Inborn Errors of Metabolism manifesting with Primary Adrenal Insufficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 m. kovo;19(1):53–67.

35. Kumar S, Sait H, Polipalli SK, Pradhan GS, Pruthi S, Kapoor S. Loes Score: Clinical and Radiological Profile of 22 Patients of X-Linked Adrenoleukodystrophy: Case Series from a Single Center. *Indian J Radiol Imaging*. 2021 m. balandžio;31(2):383–90.
36. Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, ir kt. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2019 m. balandžio 9 d.;92(15):e1698–708.
37. Pierpont EI, Nascene DR, Shanley R, Kenney-Jung DL, Ziegler RS, Miller WP, ir kt. Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2020 m. rugpjūčio 4 d.;95(5):e591–600.
38. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqu  I, Peters C, Cowan M, ir kt. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *The Lancet*. 2000 m. rugpjūčio 26 d.;356(9231):713–8.
39. Pierpont EI, McCoy E, King KE, Ziegler RS, Shanley R, Nascene D, ir kt. Post-transplant adaptive function in childhood cerebral adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 m. kovo;5(3):252–61.
40. Miller W. Stem cell-transplantation therapy for adrenoleukodystrophy: current perspectives. *JN*. 2017 m. sausio 9 d.;5:5–19.
41. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, ir kt. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017 m. spalio 26 d.;377(17):1630–8.
42. Zierfuss B, Weinhofer I, Kühl JS, K hler W, Bley A, Zauner K, ir kt. Vorinostat in the acute neuroinflammatory form of X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 m. gegu es;7(5):639–52.
43. Musolino PL, Gong Y, Snyder JMT, Jimenez S, Lok J, Lo EH, ir kt. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2015 m. lapkri io 1 d.;138(11):3206–20.
44. Hoogduijn MJ, Lombardo E. Mesenchymal Stromal Cells Anno 2019: Dawn of the Therapeutic Era? Concise Review. *Stem Cells Translational Medicine*. 2019 m. lapkri io 1 d.;8(11):1126–34.
45. Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW. The Inflammatory Myelinopathy of Adrenoleukodystrophy: Cells, Effector Molecules, and Pathogenetic Implications. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1992 m. lapkri io;51(6):630–43.
46. Pfeifenbring S, von Baumgarten L, Schüller U, Rosewich H, Thal DR, Wirtz CR, ir kt. Biopsy findings of symptomatic cerebral X-linked adrenoleukodystrophy and histological differentiation from multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 m. rugpjūčio;40(5):658–61.
47. Gupta AO, Nascene DR, Shanley R, Kenney-Jung DL, Eisengart JB, Lund TC, ir kt. Differential outcomes for frontal versus posterior demyelination in childhood cerebral adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. 2021 m. lapkri io;44(6):1434–40.
48. Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, ir kt. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2019 m. kovo;18:1–6.

49. Kühl JS, Kupper J, Baqué H, Ebell W, Gärtner J, Korenke C, ir kt. Potential Risks to Stable Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy. *JAMA Cardiol.* 2018 m. liepos 20 d.;1(3):e180769.
50. Wadhwa A, Chen Y, Holmqvist A, Wu J, Ness E, Parman M, ir kt. Late Mortality after Allogeneic Blood or Marrow Transplantation for Inborn Errors of Metabolism: A Report from the Blood or Marrow Transplant Survivor Study-2 (BMTSS-2). *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019 m. vasario 1 d.;25(2):328–34.
51. Chen HA, Hsu RH, Chen PW, Lee NC, Chiu PC, Hwu WL, ir kt. High incidence of null variants identified from newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 m. rugsėjo;32:100902.
52. Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, ir kt. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021 m. rugpjūčio 25 d.;7(3):58.
53. Lee S, Clinard K, Young SP, Rehder CW, Fan Z, Calikoglu AS, ir kt. Evaluation of X-Linked Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in North Carolina. *JAMA Netw Open.* 2020 m. sausio 3 d.;3(1):e1920356.
54. Engelen M, Barbier M, Dijkstra IME, Schür R, de Bie RMA, Verhamme C, ir kt. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain.* 2014 m. kovo 1 d.;137(3):693–706.
55. Wang P, Du X, Shen Q, Jiang W, Shen C, Wang H, ir kt. Unrelated umbilical cord blood transplantation for children with hereditary leukodystrophy: A retrospective study. *Front Neurol.* 2022 m.;13:999919.
56. Priestley JRC, Adang LA, Drewes Williams S, Lichter-Konecki U, Menello C, Engelhardt NM, ir kt. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Review of Data and Outcomes in Pennsylvania. *Int J Neonatal Screen.* 2022 m. kovo 23 d.;8(2):24.
57. Matteson J, Sciortino S, Feuchtbaum L, Bishop T, Olney RS, Tang H. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in California Since 2016: Programmatic Outcomes and Follow-Up. *Int J Neonatal Screen.* 2021 m. balandžio 17 d.;7(2):22.
58. Wiens K, Berry SA, Choi H, Gaviglio A, Gupta A, Hietala A, ir kt. A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A.* 2019 m. liepos;179(7):1205–13.
59. Hall PL, Li H, Hagar AF, Jerris SC, Wittenauer A, Wilcox W. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Georgia: Experiences from a Pilot Study Screening of 51,081 Newborns. *International Journal of Neonatal Screening.* 2020 m. gruodžio;6(4):81.
60. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, ir kt. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen.* 2016 m. gruodžio;2(4):15.

Mohn, Italija, 2021 (33)	Ryalls, Didžioji Britanija, 2021 (27)	Koc, Turkija, 2021 (31)	Wiersma, JAV, 2022 (26)	Zheng, Kinija, 2017 (19)	Herman, Lenkija, 2019 (22)			Tyrimo charakteristika
3	1	1	1	1	3			Pacientų skaičius
9 m.	2 m.	10 m.	11 m.	11 m.	2 m.	7 m.	9 m.	Amžius
~	~	~	regos sutrikimas	~	~	~	klausos susilpnėjimas	jutimų
~	pykčio priepuoliai	kalbos praradimas	hiperaktyvumas	ekshibicionizmas, dėmesio sutrikimas, hiperaktyvumas, impulsyvumas	~	~	dėmesio sutrikimas, agresija, mažiau bendrauja	elgesio
~	~	motorinės funkcijos praradimas, silpnumas, eisenos sunkumai	~	~	~	~	~	nervų-raumenų sistemos
~	~	sutrikusi kalba, padidėjęs kojų raumenų tonusas, klonusas, teigiamas Babinskio refleksas	galvos skausmas	intermituojantis šlapimo ir išmatų nelaikymas	~	~	išorinis strabizmas (egzotropija)	neurologiniai
~	~	~	sunkumai mokykloje	kognityvinių gebėjimų sumažėjimas, nevalgymas	~	~	sunkumai skaitant ir rašant	nespecifiniai
Druskos valgymas, anoreksija, pilvo skaumas	~	~	Augimo atsilikimas, patamsėjusi oda	~	Patamsėjusi kapšelio ir spenelių oda	~	Patamsėjusi kapšelio oda	Kiti
be p.	3	17	17	+	be p.	be p.	9	MRT Loes balai
-	+	n.d.	-	-	-	+	+	Gydymas aloKKLT

aloKKLT - aloigeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, be p. - be pokyčių, m. - metai, mėn. - mėnesiai, MRT - magnetinio rezonanso tomografija, n.d. - nėra duomenų,

Rosewich, Vokietija, 2019 (24)	Yada, Japonija, 2021 (30)	Gupta, JAV, 2019 (23)		Ikeda, Japonija, 2021 (29)		Choi, JAV, 2022 (28)	Aryal, Nepalas, 2022 (20)	Wang, Kinija, 2018 (21)		
1	1	2		2		1	1	1		
7 m.	9 m.	7 m.	5 m.	1,25 m.	8 m.	8 m.	10 m.	5 m.	12 m.	15 m.
regos sutrikimas atliekant testą	dismetrija	~	klausos susilpnėjimas, regos sutrikimas	~	regos sutrikimas	regos sutrikimas, sumažėjęs aštrumas	regos sutrikimas, liejimasis	regos sutrikimas	~	~
~	~	~	~	~	~	~	dirglumas, dėmesio sutrikimas, hiperaktyvumas	dėmesio sutrikimas	~	~
~	~	koordinacijos sutrikimas, eisenos ir pusiausvyros sutrikimai		~	~	koordinacijos sutrikimas	~	motorinės funkcijos susilpnėjimas	~	~
amnezinė afazija	kairės akies strabizmas, abipusis spastiškumas	~	~	~	~	traukuliai, dizartrijs, hiperrefleksija	traukuliai, patologiniai akių judesiai, spastiškumas abiejose kojose, teigiamas Babinskio refleksas	abiejų kojų hiperrefleksija, raumenų hipertonusas	~	~
sulėtėjęs mokymosi tempas, sunkumai skaitant, rašant	~	sunkumai mokykloje		~	~	~	mokymosi sunkumai, kognityvinės funkcijos sutrikimas	kognityvinių gebėjimų sumažėjimas	~	~
Patamsėjusi oda (2 metų amžiuje)	~	~	~	~	hipopigmentacija	~	Krūtinės ir pažastų hiperpigmentacija	~	~	Anoreksija, nuovargis, odos hiperpigmentacija
18	13	17	12.5	3	+	15	+	+	be p.	be p.
-	-	-	-	+	-	-	n.d.	n.d.	-	-

Alfadhel, Saudo Arabija, 2021 (32)	Camtosun, Turkija, 2021 (25)							
3	8							
4-5 m.	11.39 m.	15.17 m.	3.21 m,	3.65 m.	9.19 m.	2.89 m.	5.15 m.	9.44 m.
~	~	~	~	~	~	~	~	~
~	~	~	~	~	~	~	~	~
~	~	eisenos sutrikimai	motorinės funkcijos atsilikimas, stereotipiniai judesiai	~	~	~	~	~
neuroregresija, traukuliai (židininiai)	polineuropatija, status epilepticus	galvos skausmas	epilepsija	~	~	~	~	šlapinimosi sutrikimas
~	~	silpnumas, mokymosi sunkumai	~	~	~	vėmimas	~	silpnumas, mokymosi sunkumai
Bendras vystymosi atsilikimas (3 iš 3 pacientų)	Odos hiperpigmentacija	Odos hiperpigmentacija	Odos hiperpigmentacija	Odos hiperpigmentacija, hipoglikemijos simptomai	Odos hiperpigmentacija	Hipoglikemija, prakaitavimas, sumišimas	Odos hiperpigmentacija, antinksčių krizė	Odos hiperpigmentacija
+	+	+	+	n.d.	+	n.d.	+	+
n.d.	-	-	-	-	-	-	-	-

Priedas Nr. 2 Gydomo metodų analizė

Tyrimo autorius, šalis data	Tyrimo tipas	Gydymo būdas	Pacientų skaičius	Amžius metais (intervalas)	Neurologinės veiklos įvertinimas	Bendras išgyvenamumas	Laikotarpis be ligos progresijos ir pacientų dalis	Neurologinės funkcijos vertinimo rezultatai po intervencijos	MRT ir Loes balas
Kato, Japonija, 2018 (48)	Ret.	alo KKLT	16	M: 8 (3-14 m.)	NFS	5 m.: 90.9% (95% CI, 50.8-98.7%)	5 m.: 61.6% (95% CI, 32.7-80.5%)	NFS M:3 balai int. (0-25)	IC- gr: int. 10-15; IC+ gr: nuo 15; Sumažėjimas: 6 pacientams
Pierpont, JAV, 2020 (37)	Ret.	alo KKLT	36	M: 7.3 (4.0-16.1 m.)	Neurokognityviniai ir neuropsichiatriniai gebėjimai	Abiejose grupėse: 2 m.: 94%	~	Pagal amžiaus grupę: LMPL: norma MPL: >1 SD skirtumas (greitis, smulkioji, regos ir judesio integracija)	LMPL: M:0 (int. 0-4) MPL: M:3.5 (int. 0-10)
Pierpont, JAV, 2018 (39)	Ret.	alo KKLT	65	M: 7.3 (4.0-16.1 m.)	Neurokognityviniai gebėjimai, Purdue Pegboard testas, VABS-ABC	~	2 m.: 33.8%	VABS bendras: St.r. 83.00 (SD 23.54), D.r.: 59.22 (SD 22.20) Bendravimas: St.r. 80.19 (SD 23.19), D.r. 62.22 (SD 24.00) Apsitarnavimas: St.r. 87.90 (SD 26.29), D.r. 55.61 (SD 20.98) Socializacija: St.r. 84.76 (SD 22.26), D.r.: 65.22 (SD 24.10)	>1 metus, sekami: 7.52 (SD 5.02)
Kühl, Vokietija, 2018 (49)	Ret.	alo KKLT	36	M: 7.2 m. (4.2-15.4 m.)	NFS, MFD, ALD-DRS, IQ	5 m.: 81% (95% CI, 69-95%) 10 m.: 77%	~	NFS ≤1: 29 pacientai; ALD-DRS=0: 20 pacientų	25% >9 labai; Stabilus: 19 pacientų

Raymond, JAV, Prancūzija 2018 (10)	Ret.	alo KKL	137	M:8.0 (2-15 m.)	NFS, MFD	2 m.: Gydyti: 82% (95% CI, 69.8-89.1%) Negydyti : 74% (95% CI, 62.5-83.0%) 5 m.: Gydyti: 74% (95% CI, 59.3-83.6%); Negydyti : 55% (95% CI, 42.2-6.7%)	2 m. : Gydyti: 56 proc. (95% CI, 41.8-67.3 %) Negydyti : 48 % (95% CI, 36.3-59.6%) 5 m.: Gydyti 44 proc. (95% CI, 29.6-58.0%); Negydytų: nenurodyta	NFS≤1: Gydyti 42; Negydyti: 24; NFS>1: Gydyti 14; Negydyti 27; p=0.003 MFS=0: Gydyti 54; Negydyti 38 MFD 1: Gydyti 1, Negydyti 8 MFD ≥2: Gydyti 0, Negydyti 5, p=0.0004	<9 balai: Gydyti 40, Negydyti 39 >9 balai: Gydyti 18, Negydyti 25, p>0,05
Wang, Kinija, 2022 (55)	Ret.	alo KKL	9	M:6.3 (0.8-12.9 m.)	NFS; Lansky	~	~	NFS vidurkis 11.5 (int. 0-24); Lansky: 64 balai (int. 40-100)	Stabilizavosi
Gupta, JAV, 2021 (47)	Ret.	alo KKL	14	Fr.gr. M:11.8 PO gr. M:7.5, (5-16 m.)	Wechsler intelekto skalė; BASC	5 m.: 100%	~	≥1 balo sumažėjimas: Abiejose grupėse: 71.5% Darbinė atmintis: 57%. Fr. gr.; 0% PO gr. Dėmesys, impulsų kontrolė: 85.7% Fr. gr.; 12% PO gr.	Fr.gr.: int. 4-9 PO gr.: int. 4-16
Herman, Lenkija, 2019 (22)	A.s.	alo KKL	2	9 m. ir 7 m.	~	~	~	~	Stabilizavosi
Yada, Japonija, 2021 (30)	A.an.	alo KKL	1	6 m.	NFS	~	~	NFS: 3	14 balai
Ikeda, Japonija, 2021 (29)	A.an.	alo KKL	1	1.25 m.	~	~	~	~	2 mėn.: 8 balai, vėliau ligos stabilizacija
Ryalls, Didžioji Britanija, 2021 (27)	A.an.	alo KKL	1	2 m.	Neurologinis ištyrimas	~	~	~	3 balai
Eichler, Didžioji Britanija, 2017 (41)	Ret.	auto KKL	17	M:6 (4-13 m.)	NFS, MFD	1 m.: 100% 2m.: 88,2%	2 m.: 88,2%	NFS: 0-1, 100% pacientų, MFD: 0, 85% pacientų	70.6% stabilizavosi
Gupta, JAV, 2019 (23)	A.s.	intra MSC-T	2	5 ir 7 m.	~	~	~	~	Išliko restrikcija ir gadolinio kaupimas, didėjo demielinizacijos zonos

Zierfuss, Austrija, 2020 (42)	A.s.	vorino- status	3	n.d.	~	~	~	~	Ligos progresija, atsirado gadolinio kaupimas
Rosewich, Vokietija, 2019 (24)	A.an.	rituksi- mabas	1	7 m.	~	~	~	~	Pažeidimo didėjimas frontaliai

Ret. - retrospektyvinis tyrimas, A.s. atvejų serija, A.an. - atvejo analizė, aloKKLT - alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, autoKKLT - autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija ir genų inžinerija, intraMSC-T - intratekalinė alogeninė mezenchiminių kamieninių ląstelių transplantacija, M - mediana, int. - intervalas, gr. - grupė, CI - pasikliautinis intervalas, Fr. gr. - frontalinė grupė, PO gr. - parietookcipitalinė grupė, NFS - neurologinės funkcijos skalė, MFD - didieji funkciniai sutrikimai, ALD-DRS - X-adrenoleukodistrofijos negalios skalė, IQ – intelekto koeficientas, St. r. - standartinė rizika, D. r. - didelė rizika, LMPL - labai mažai pažengusi liga, MPL - mažai pažengusi liga, IC-: capsula interna, pažeidimo nėra, IC+: capsula interna, pažeidimas yra

Priedas Nr. 3 Visuotinės naujagimių patikros analizė

Tyrimo autorius, šalis data	Tyrimo laikotarpis	Tirtų pacientų skaičius	X-ALD atvejų skaičius	I ir II patikros tyrimas	Ribinė reikšmė (μmol/l)	Teigiama prognostinė vertė	Ligos dažnis
Burton, JAV, 2022 (18)	2019-06-18 iki 2021-05-31	276 000	17	C26:0 -LPC	>0.28	67 proc.	Bendras 1:16200
Priestley, JAV, 2022 (56)	2017-04-01 iki 2021-05-26	542 554	44	C26:0 -LPC	>0.36	96 proc.	Berniukai 1:13000, mergaitės 1:11000
Baker, JAV, 2022 (17)	2018-07-01 iki 2021-10-31	82 920	13	C26:0 -LPC	>0.36	~	Berniukai 1:10583, mergaitės 1:4510
Matteson, JAV, 2021 (57)	2016-02-16 iki 2020-02-15	1854631	205	C26:0 -LPC	>0.42	~	~
Wiens, JAV, 2019 (58)	2017-2018	67 835	14	C26:0 -LPC	≥0.30	100 proc.	Bendras: 1:4845; berniukai 1:3878; mergaitės 1:6586
Chen, Taivanas, 2022 (51)	2016-2018	320 528	22	C26:0 -LPC	>0.3	53.8 proc.	Berniukai 1:13 825, Mergaitės: 1:15 463
Lee, JAV, 2022 (53)	2018-03-05 iki 2018-06-02	52 301	12	C26:0 -LPC ir C24:0-LPC	C26:0 0.15, C24:0 >0.175	67 proc.	Bendras: 1:8717

Hall, JAV, 2020 (59)	2017-12 iki 2017-06	51 081	1	C26:0 -LPC	> 1 procentilės, kai atvejai buvo patvirtinti	9.1 proc.	Bendras 1:51 081, anksčiau nustatyta 1:20000
Moser, JAV, 2016 (60)	2013-12 iki 2016-08	630 000	42	C26:0 -LPC	~	n.d.	Bendras 1:14 700-17 000
X-ALD - X- adrenoleukodistrofija, C26:0 - heksakozanoatas, LPC - lizofosfatidilcholinas, n.d. - nėra duomenų							