

Mental disorders in neurological diseases. Can symptoms of bipolar disorder be the first manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy?

A case report

Zaburzenia psychiczne w schorzeniach neurologicznych. Czy objawy zaburzenia afektywnego dwubiegunowego mogą być pierwszą manifestacją leukodystrofii? Opis przypadku

Wiktor Trela¹ ABE, <https://orcid.org/0000-0003-0896-0965>, Cezary Sieńko² CD, <https://orcid.org/0000-0002-6785-8613>, Małgorzata Futyma-Jędrzejewska³ ADF, <https://orcid.org/0000-0002-3234-7901>, Sebastian Masternak³ BE <https://orcid.org/0000-0002-1217-816X>, Hanna Karakuła-Juchnowicz³ CD <https://orcid.org/0000-0002-5971-795X>

¹Student Research Group I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin

²Human Anatomy Research Group, Department of Human Anatomy, Medical University of Lublin

³I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Background: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an inherited metabolic disease which causes demyelination of the white matter of the brain. The symptoms include mental impairment, progressive paresis, impaired motor coordination, and epileptic seizures. Diagnosis is established mainly by genetic testing. Currently, the recommended treatment is haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Goal: The aim of the study was to present the case of a patient suffering from X-ALD, who developed symptoms of bipolar disorder in the initial phase of the disease prior to the onset of characteristic neurological symptoms.

Case presentation: In 2015, a 33-year-old patient was admitted to a psychiatric department due to aggressive behaviour he showed towards his wife and other family members. He had been treated for a depressive episode in 2005, and for a manic episode without psychotic symptoms earlier in 2015. During the successive psychiatric hospitalizations, in addition to psychopathological symptoms, the patient had been observed to have neurological symptoms, which included progressive paraparesis and ataxia. In 2018, based on imaging and genetic tests, the patient was diagnosed with X-ALD. The patient's condition gradually deteriorated; with time, he was unable to move on his own. During a hospital stay in 2019, he was transferred to an internal medicine department due to a progressive urinary tract infection, which, however, could not be controlled, and the patient died.

Conclusions:

1. X-ALD is a rare metabolic illness. In the early stages of the disease, various psychopathological symptoms, including affective disorders, are observed.
2. Early initiation of adequate treatment increases the chances of extending the patient's life.
3. In the present case, the patient did not die due to the underlying disease, but due to causes typical of bed-bound patients, i.e. complications of progressing infection.

Keywords: X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD, Lorenzo's oil, bipolar disorder, depression

Streszczenie

Leukodystrofia (X-ALD) jest dziedziczną chorobą metaboliczną, powodującą demielinizację istoty białej mózgu. Wśród objawów wymienia się zaburzenia psychiczne, postępujące niedowłady, zaburzenia koordynacji ruchowej, napady padaczkowe. Diagnostyka opiera się głównie na badaniu genetycznym. Obecnie zalecanym leczeniem jest przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT).

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta cierpiącego na adrenoleukodystrofię, u którego w pierwszym okresie choroby, przed wystąpieniem charakterystycznych objawów neurologicznych pojawiły się objawy zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (CHAD).

Opis przypadku: W 2015r. 33-letni pacjent został przyjęty do oddziału psychiatrycznego z powodu zachowań agresywnych w stosunku do żony i innych członków rodziny. W przeszłości leczony z powodu epizodu depresyjnego w 2005r., oraz w epizodu maniakalnego bez objawów psychotycznych w 2015r-. Podczas kolejnych hospitalizacji psychiatrycznych, oprócz objawów psychopatologicznych, obserwowano dolegliwości neurologiczne w postaci postępującego niedowładu kończyn dolnych oraz ataksji. W 2018r. na podstawie badań obrazowych i genetycznych u pacjenta rozpoznano adrenoleukodystrofię. Stan pacjenta stopniowo się pogarszał – z czasem przestał się poruszać o własnych siłach. W trakcie hospitalizacji w 2019r., z powodu postępującej infekcji układu moczowego został przeniesiony do oddziału chorób wewnętrznych, gdzie nie udało się opanować postępującej infekcji i pacjent zmarł.

Wnioski:

1. Adrenoleukodystrofia (X-ALD) należy do rzadkich chorób metabolicznych. We wczesnych etapach choroby obserwuje się występowanie zróżnicowanych objawów psychopatologicznych, w tym zaburzeń afektywnych.
2. Jak najszybsze włączenie adekwatnego leczenia zwiększa szansę wydłużenia życia pacjenta.
3. Zgon pacjenta nastąpił z przyczyn typowych dla chorych przewlekle leżących, t.j. powikłań postępującej infekcji, a nie choroby zasadniczej.

Słowa kluczowe: adrenoleukodystrofia, X-ALD, olej Lorenza, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, depresja

Introduction

1.1 Pathomechanism of X-linked adrenoleukodystrophy

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a genetic metabolic disease which belongs to the group of leukodystrophies – diseases that cause diffuse demyelination of the white matter of the brain. The disease is inherited in an X-linked recessive manner. A mutation in the ABCD1 gene, located on the long arm of the X chromosome, results in the formation of a defective adrenoleukodystrophy protein (ALDP), which is unable to transport very long-chain fatty acids (VLCFA) into peroxisomes, where they normally undergo β -oxidation. This ultimately leads to the accumulation of fatty acid esters in cell cytoplasm. Impaired VLCFA transport destabilizes the myelin sheath of glial cells, which gives rise to the development of neurogenic inflammation. The accumulated VLCFA mainly include hexacosanoic acid, i.e. cerolic acid (C26: 0), and tetracosanoic acid, i.e. lignoceric acid (24: 0). Accumulation of VLCFA also causes adrenocortical insufficiency and testicular dysfunction (impairment of steroidogenesis) [1]. Only small quantities of VLCFA are derived from dietary sources; the remaining part is endogenously synthesised from long-chain fatty acids (16–18 carbon atoms) with the participation of endoplasmic elongase. The disease is progressive [2].

There are six basic phenotypes of X-ALD: childhood, adolescent and adult cerebral forms, adrenomyeloneuropathy (AMN), isolated adrenocortical insufficiency (aka Addison disease only phenotype), and an asymptomatic form [3]. The clinical picture of the disease is very diverse; the symptoms may develop at any age, in any order, and with varying severity. Different forms of the disease may occur within the same family, and even

between identical twins with the same type of mutation [4]. The most common form is childhood cerebral X-ALD, which manifests in boys between the age of 3 and 10 years (never before the age of 2.5 years). The next most prevalent forms are the adolescent form, which manifests between the ages of 10 and 21 years, and the adult form with onset after the age of 21 years. A characteristic feature of all forms of the disease is symmetrical demyelination of the white matter of both cerebral hemispheres, which manifests clinically with neurological symptoms [2]. The initial symptoms are followed by progressive cognitive impairment that mainly affects memory, thinking, spatial orientation, and speech comprehension; also the patient's handwriting deteriorates. Behavioral symptoms are also observed, mainly aggressive behaviour, negativism, and withdrawal. The developmental regression leads to school performance problems [5]. In adults, the initial symptoms resemble those of schizophrenia or other psychiatric disorders [1,6]. The literature offers little information on specific psychopathological signs and symptoms of X-ALD. Some of the most frequently mentioned symptoms include those found in patients with ADHD and acute psychosis, mainly symptoms of mania, but also manifestations of mood and personality disorders as well as schizophrenia and bipolar disorder [7–10]. The most commonly described symptoms are delusions of grandeur and hallucinations – chiefly auditory hallucinations. The dominant complaints include anxiety, uneasiness, depressed or elevated mood, memory impairment, and psychomotor agitation [11]. Case reports also mention episodes of substance abuse and periods of homelessness [10]. Patients have been observed to suffer from a progressive impairment of hearing, and later also vision (demyelination of the visual

pathway without the involvement of the outer layer of the retina) [12]. Patients often report headaches, tics, sensory deficits (sensory ataxia), disorders of balance, coordination and gait, and dysphagia. As the disease progresses, spastic paresis (even quadriparesis) and sphincter dysfunction exacerbate; patients suffer from (generalized or focal) epileptic seizures, and ultimately go into a vegetative state. AMN accounts for approximately 40–45% of X-ALD cases in men between 21 and 35 years of age. Symptoms develop over many years, and most of them are caused by demyelinating lesions involving the spinal cord. They include pain, progressive loss of muscle strength in the lower limbs, sensory deficits, sphincter dysfunction, and impotence. The literature also describes neuropsychological and psychiatric symptoms, such as personality changes, memory impairment, and emotional lability which, as the disease progresses, evolve into a dementia syndrome. Additionally, patients present cerebellar symptoms or axonal polyneuropathy [2,6].

Disturbances in steroidogenesis in male gonads lead to the development of primary hypogonadism manifested by impotence, gynecomastia, hair thinning, and reduced testicular volume, sometimes accompanied by infertility, although some patients (especially those with late onset of symptoms) can have children [13].

1.2 Epidemiology

The average prevalence of X-ALD is estimated to be 1 in 17,000 individuals [2]. The pattern of inheritance suggests that the disease should only occur in males, but the literature often reports females presenting symptoms resembling mild to moderate AMN or other forms of X-ALD [14]. Female carriers of the mutated gene may develop progressive paresis, lower limb pain, sphincter dysfunction, sensory ataxia, and scanty scalp hair.

1.3. Diagnosis

X-ALD is difficult to diagnose as in about 20% of cases, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain shows only slight changes, and in asymptomatic cases, often the only abnormality is an increased plasma level of VLCFA. It is only with time that patients start to present symptoms of primary adrenal insufficiency, such as general fatigue and weakness, abdominal pain, vomiting, hypotonia, weight loss, and skin hyperpigmentation (that initially involves the face, hands, feet, skin folds and the area of the genitals, and later becomes generalized). In most patients, MRI scans of the brain show changes even before the onset of clinical symptoms. They are symmetrical demyelinating lesions in the occipital and parietal lobes and in the corpus callosum, which are visualized as three areas with different signal intensities [15]. The posterior zone is hyperintense, which indicates

complete demyelination, and the hypointense signal in the anterior zone represents active demyelination but without signs of inflammation; the intermediate zone becomes visible after the administration of a gadolinium-based contrast agent and is an area with active inflammation [16,17].

The diagnosis is confirmed by molecular genetic testing for mutations in the ABCD1 gene. Prenatal testing can also be done by determining the VLCFA level or by analysing DNA in cell cultures obtained by chorionic villus sampling or amniotic fluid sampling [18].

The differential diagnosis of X-ALD includes multiple sclerosis, deficiency of vitamin B12, folic acid, and copper, myelopathy, amyotrophic lateral sclerosis, infections (HIV, HTLV-1), metachromatic leukodystrophy, and Krabbe disease [19].

1.4. Treatment

To date, no effective causal treatment for X-ALD has been developed. Initially, an elimination diet therapy was used in conjunction with supplementation of Lorenzo's oil, a 4:1 mixture of the monounsaturated fatty acids glycerol trioleate (C18:1;9 oleic acid) and glycerol trioxide (C 22:1;13 erucic acid). The mixture was named after Lorenzo Odone, whose parents (Michaela and Augusto) struggled to create a drug to inhibit the progression of their son's disease [20]. Treatment with Lorenzo's oil does not effectively treat pre-existing neurological lesions, but it slows down the progression of the disease and is still recommended in asymptomatic boys aged between 3 and 6 years with genetic evidence of an ABCD1 mutation and without brain MRI lesions [21]. Side effects include moderate thrombocytopenia and an increased bleeding tendency [22].

Currently, the only commonly accepted therapy is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but positive outcomes are only obtained in some patients at an early stage of the disease, mostly those without neurological symptoms and brain MRI lesions [23]. Transplantation of bone marrow, peripheral blood or umbilical cord cells obtained from an HLA-compatible donor alters the processes occurring in microglia, leading to the production of a properly structured protein that is capable of metabolising VLCFA. Patient eligibility for HSCT is assessed based on a neurological examination, neuropsychological tests, and the Loes MRI severity score. The Loes score is a 0–34 point grading scale for the extent and severity of demyelinating lesions. Each region of the brain is scored as 0 if normal, 0.5 if unilateral involvement is present or the involvement is questionable, and 1 if there is bilateral involvement. Patients with Loes scores in the range of 0–8/9 points are most likely to benefit from HSCT, and only those patients are referred for transplantation

[19]. HSCT is not performed in asymptomatic patients with normal brain MRI results due to the risk of post-transplant complications, which is still high. Regular neurological follow-up is recommended (MRI of the brain every 6 months until the age of 12, and then every 12 months if no new symptoms are reported). What is interesting about HSCT in X-ALD is that the disease keeps progressing during the first 6 months after the procedure, and it is only after this period that the patient's neurological status starts to stabilize; also, HSCT does not reverse pre-existing lesions [19].

Gene therapy with autologous hematopoietic stem cells offers optimistic prospects as a treatment option in X-ALD. In this strategy, an active copy of the gene producing the normal ALDP protein is transferred into the genome of autologous hematopoietic stem cells by a lentiviral vector derived from HIV-1. The patient then receives the altered stem cells after his/her bone marrow has been destroyed [24]. Investigations have not confirmed the efficacy of plasmapheresis, interferon β , cyclophosphamide, prednisone, clofibrate, L-carnitine, immunoglobulins, lovastatin or testosterone metabolites in the treatment of X-ALD [19]. Currently, research is underway to investigate the use of bezafibrate, a substance that reduces VLCFA accumulation in X-ALD patients by inhibiting the activity of ELOVL1. The results so far show that bezafibrate is a well-tolerated and safe drug [25,26].

If necessary, systematic rehabilitation and anticonvulsant treatment is used to reduce muscle tension. X-ALD patients with adrenal insufficiency receive hormonal replacement, mainly hydrocortisone [27].

Case presentation

In 2015, a 33-year-old male patient reported to a psychiatric department. He was married and had a son. He had three siblings – an older and a younger brother, and a younger sister. He was on good terms with all of them. The patient's development had been normal. At school, he had been an honours student. His father had abused alcohol and had died of colon cancer. The patient described his relationship with his father as difficult. They had often engaged in quarrels and the patient had experienced psychological violence from his father. The man described his relationship with his mother as good, warm, and cordial. The patient was married to a woman who was 7 years elder. The couple had one son, who was one and a half years old at the time of the patient's admission. The patient had graduated from an administration program at a university in Lublin, Poland. At that time, he worked as a transport manager for a local urban greenery maintenance company.

He had been persuaded to go to hospital by his wife, toward whom he displayed aggressive behavior.

He confirmed that he had grabbed the woman by her neck, choked her, and shaken her body "*because he'd lost his temper*". He had also been aggressive toward his aunt and mother. Earlier, he had often had rows with family members, including his in-laws. The situation aggravated when he bought a "plot in the mountains" with borrowed money. He had also taken an extra job which involved working at high temperatures, which had led to his admission into an intensive care unit due to dehydration. His wife had given him an ultimatum, forcing him to report to the psychiatric department, even though the patient himself did not think he needed treatment. His past medical history showed that the man had had his first psychiatric hospitalization in 2005 due to a "*mental breakdown*", but no medical documentation was provided. The patient had stayed in hospital for one week then. He had also had "*depressive states/episodes*" that lasted from a month to two and resolved without pharmacological intervention. For about three years prior to the admission, he had been irritable and short-tempered; he had had sleeping problems and would spend most of the night in front of the computer. Recently, he had been abusing alcohol, drinking several beers every day. Two months before the admission, the symptoms had worsened considerably.

On admission, the patient showed elevated psychomotor activity, was uncritical of his own behavior, but had good orientation as to time, place and person. He admitted to regular alcohol use, but denied having addiction issues or using drugs. Physical examination, including neurological examination, and laboratory tests did not show any abnormalities. Psychological examination revealed a tendency towards dissimulation and a shortage of mature defence mechanisms. He was suspected not to have full insight into the causes of the emotions he experienced. The abnormal personality traits he exhibited decreased the quality of his social functioning.

The patient was discharged from hospital at his own request after 9 days with a diagnosis of bipolar disorder, current episode manic without psychotic features (F31.1) and other specific personality disorders (F60.8). The patient did not consent to pharmacotherapy. Outpatient psychotherapy and a reduction in alcohol consumption were recommended.

Four months later, the patient was admitted to an emergency room with depressed mood. For a few days before that, he had spent most of his time in bed. No suicidal ideation or productive symptoms were observed. The man was diagnosed with moderate depressive episode (F32.1) and was discharged home with recommendations. The patient was hospitalized again in 2017. He had been found near the town where he lived. He had been hanging

around naked on the roadside next to his car, which had its engine running. On admission, the man was found to have depressed mood, but was oriented. He did not express delusional ideas, but his behavior was bizarre. He claimed not to have lived at home for 2 years. He had spent the nights in different places – at his mother's or sister's, and also in his car. Physical examination, neurological examination and laboratory tests showed no abnormalities. He admitted to drinking alcohol (two to three beers a day) and denied using drugs. The patient described the circumstances preceding hospitalization as follows: *"I found myself in an unfamiliar place; I started undressing, as if someone had told me to do so. A helicopter was flying over my home village, and a voice ordered me to follow it. The voice was male. The helicopter was flying around and I received a signal that I must follow it (...). A hoarse, cigarette-smoking voice belonging to some mafioso made me fear that I was in danger. But now I think it was fiction; then I thought it was true. This lasted for half an hour. Then two people talked to each other, commenting on my behavior. They told me to undress and throw away my CB radio, car mirror, and documents. I had to obey them. Someone called the police (...)"*. The patient had a history of a head injury, which he had suffered in 2016 when he had been working at a construction site; he had lost consciousness and had been hospitalized for 2 weeks for this reason. A CT scan performed at that time visualized subarachnoid hemorrhage, but did not show demyelinating lesions. During that hospital stay, he had his first epileptic seizure.

History taken from the patient's mother showed that he had changed his job and in the past few years had done odd jobs as a truck driver on international routes. Her son informed her that during one of his trips to Spain he had been hospitalized but he did not remember why. He only knew that he had been taking perazine and using alcohol at that time. He had not lived at home for 2 years. He had had alternating depressive and manic episodes. He kept in touch with his son, and during one such visit, he had abused alcohol and had been hospitalized with symptoms of acute alcohol poisoning. During that hospital stay, he had jumped out of a window located on the 2nd floor. The patient could not explain his motives.

In the first days of hospitalization, the patient was confused and behaved bizarrely. He had an EEG performed and was reviewed by a neurologist. He was diagnosed with epilepsy and was started on lamotrigine. In hospital, the patient was treated with diazepam, haloperidol, sulpiride, biperiden, and perazine. During hospitalization, the patient underwent a MRI examination of the brain which showed confluent finger-like white matter hyperintensities in the parieto-occipital region, extending to the corpus callosum, cerebral peduncle and

the left pons. The differential diagnosis included X-ALD, alcoholic encephalopathy, demyelination, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and glioblastoma. The patient was discharged after 2.5 months with an improvement in his mental health.

In 2018, the patient reported to hospital with problems with balance and posture that had been present for several months. He claimed that two months before admission, he had been hospitalized at a neurology department due to loss of consciousness. He was followed up in a neurology outpatient clinic, to which he reported with balance problems. The man received a prescription of betahistine and vinpocetine, but did not buy the drugs. It was on that occasion that he reported for the first time that he had a genetic test done and had been diagnosed with X-ALD, but did not present any relevant medical records. He claimed that the test had been performed because his cousin had been diagnosed with the disease, but he could not say whether it was a maternal or a paternal cousin and was also unable to provide any information about further treatment in a genetic clinic. The patient was verbally responsive, although his speech was not fluent. A neurological examination revealed paresis and ataxia of the lower limbs, more severe on the right side; bilateral positive Babinski sign, unsteady but unassisted gait, and a positive (unsteady) Romberg sign. The treatment included valproic acid, lithium, venlafaxine, quetiapine, and piracetam.

The next hospital admission was three days later. The patient was admitted to an emergency room after an epileptic seizure, which occurred in response to the information that he had lost his job at a supported-employment facility. On admission, he reported severe anxiety and was seeking medical attention. Physical examination additionally revealed hearing loss. The patient had depressed mood, denied suicidal ideation, and reported concentration and memory problems. No psychotic symptoms were observed. After 11 days, the patient was discharged with a recommendation to follow up with an outpatient mental health provider and to continue treatment.

The patient required psychiatric hospitalization again in the autumn of 2018. He was transferred from a neurology department because he had been aggressive towards the staff. He was admitted pursuant to Article 23 on urgent involuntary hospitalization and was informed about involuntary admission. The patient was not able to move on his own but reported that he had been able to walk three months before. Moreover, he complained of anxiety, periodic sleeping problems, and progression of his neurological disease. He periodically voiced resignation. The patient was discharged home one month later, when his mental health returned to normal. In

2019, the man was admitted to hospital again for planned rehabilitation. Range of motion, isometric and balance exercises were used, as well as motor coordination training and locomotor training. However, the patient was transferred to the psychiatric department because his anxiety symptoms worsened, he refused to cooperate with the rehabilitation process, and expressed persecutory delusions and delusions of reference. He probably had auditory hallucinations. The patient was discharged home with improvement.

He was brought back to hospital by an emergency medical team after 2.5 months. During the transport, he displayed aggressive behaviour – he punched a member of the medical team. According to his mother's report, he had not taken any medications and had not eaten for several days before admission and had shown verbal aggression. He was bed-bound and wore a diaper due to urinary incontinence. The mother also mentioned that the diagnosis of X-ALD had been confirmed and that he had been waiting to receive Lorenzo's oil, which slows down the course of the disease. On admission, the patient was oriented and responded in a perfunctory way; he shouted from time to time, expressed persecutory ideas, and denied medical history. During this hospitalization, he had a repeat brain MRI, which showed extensive finger-like white matter hyperintensities in the parieto-occipital region, extending to the corpus callosum, cerebral peduncle and the pons – an evolution of the lesions was observed. The patient also had irregular periods of impaired consciousness. Due to worsening urinary problems, periodic catheterization of the urinary bladder was required. During hospitalization, an improvement in the patient's mental health and a short-term improvement in his physical health were achieved. A urology review revealed a possible neuronal bladder dysfunction secondary to the underlying disease. At the patient and his family's request, a decision was made to discharge him home after 3.5 months, as there were no indications for further involuntary hospitalization. However, eventually, the man had to stay in hospital due to a sudden deterioration of his general condition. The patient was barely responsive, and facial asymmetry was observed. He was reviewed by a specialist in internal medicine and a neurologist. A CT scan of the head was performed, which revealed no evidence of "fresh" changes. The patient was transferred to the internal medicine department with signs of a worsening circulatory failure. The patient's condition was assessed as serious – he was unresponsive, periodically restless, and required tube feeding. Due to the aggravation of respiratory failure, he required intubation and ventilation support. Laboratory investigations showed elevated inflammatory markers – CRP 369 mg / L, WBC $33.8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, and increased

levels of D-dimers and prolonged prothrombin times. A urine test showed elevated bacteria, leukocyte and protein levels. Urine culture was positive for *E. coli*. The patient was started on antibiotic treatment with meropenem, followed by metronidazole, cefotaxime and ciprofloxacin, in accordance with the antibiotic sensitivity test. Unfortunately, despite treatment, the progressing infection could not be controlled, and the patient died.

Conclusions

The case presented in this paper confirms literature data which suggest that affective symptoms may be the first manifestation of a neurological disease. X-ALD is a rare illness that can be manifested by neurological, psychological and endocrine abnormalities of varying severity [28]. Based on the clinical picture, it can be assumed that the patient discussed in the present study had an adult form of X-ALD. The first psychopathological symptoms of this form of the disease usually resemble those of the manic phase of bipolar disorder or schizophrenia. However, in the present case, the first symptoms were identical to manifestations of the depressive syndrome, and were followed by a manic episode and a diagnosis of bipolar disorder. The progression of X-ALD was the cause of the patient's sequential psychiatric hospitalizations. The diagnosis of X-ALD was made three years after the first hospitalization, with the typical time from onset of psychiatric symptoms to diagnosis of X-ALD being three to four years [10]. Another characteristic feature was the patient's deteriorating neurological condition and the gradual manifestation of new neurological symptoms. Initially, they included paresis and ataxia, which over time evolved into paralysis of the lower limbs and neurogenic bladder problems. Brain MRI revealed abnormalities that were indicative of the presence of X-ALD, which was confirmed by genetic tests. Despite those findings, the diagnosis of bipolar disorder was not revised. The initial diagnosis of a depressive episode and then bipolar disorder should have been reassessed when medical records reporting a positive genetic test for X-ALD were provided. It seems that a diagnosis of "other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease" F06 would be more accurate in the present case, where the patient had changes in the central nervous system and had tested positive for X-ALD.

Therapeutic options for X-ALD include Lorenzo's oil and HSCT [29]. Lorenzo's oil does not stop the development of the disease. It is assumed that in patients with neurological disorders, the effect of Lorenzo's oil is insignificant because erucic acid does not penetrate the blood-brain barrier and, thus, cannot reduce the concentration of long-chain fatty acids in the brain. Nevertheless, it can slow down the course of the disease

[21]. The patient in question was not treated with an elimination diet. HSCT is most successful in patients with mild neurological impairment and mild brain MRI changes [30]. Bone marrow transplants are also performed in boys diagnosed with X-ALD in Poland [31]. However, the patient was not eligible for HSCT.

The patient died due to infectious complications typically occurring in bed-ridden patients, and not due to the underlying disease.

Final remarks:

1. X-ALD is a rare metabolic illness. In the early stages of the disease, various psychopathological symptoms, including affective disorders, are observed.

2. Early initiation of adequate treatment increases the chances of extending the patient's life.

3. In the present case, the patient did not die due to the underlying disease, but due to causes typical of bed-bound patients, i.e. complications of progressing infection.

Wstęp

1.1 Patomechanizm adrenoleukodystrofii

Adrenoleukodystrofia (X-ALD) jest dziedziczną chorobą metaboliczną, zaliczaną do grupy leukodystrofii – schorzeń powodujących rozlaną demielinizację istoty białej mózgu. Choroba dziedziczy się w sposób recesywny, sprzężony z chromosomem X. Mutacja genu ABCD1, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu X, prowadzi do powstania wadliwego białka ALDP (Adrenoleukodystrophy protein), które nie może przenosić długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) do wnętrza peroksyzomów, gdzie zachodzi proces β -oksydacji i doprowadza do nagromadzenia się estrów kwasów tłuszczowych w cytoplazmie komórek. Zaburzenia transportu VLCFA powodują destabilizację osłonki mielinowej komórek gwałtownych, co doprowadza do rozwoju zapalenia neurogennego. Spichrzane są przede wszystkim kwasy heksakozanowy, czyli cerolowy (C26:0) i tetrakozanowy, czyli lignocerynowy (24:0). Kumulacja VLCFA wywołuje także niewydolność kory nadnerczy oraz gonad męskich (upośledzenie steroidogenezy) [1]. Z dietą dostarczana jest jedynie niewielka ilość VLCFA, pozostała część produkowana jest w endogennej syntezie z długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (16-18 atomów węgla) z udziałem endoplazmatycznej elongazy. Choroba wykazuje charakter postępujący [2].

Wyróżnia się sześć podstawowych fenotypów adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X: mózgową postać dziecięcą, młodzieńczą i dorosłych, adrenomieloneuropatia, izolowana niedoczynność kory nadnerczy, postać asymptomatyczna [3]. Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany, objawy mogą pojawiać się w różnym wieku, w dowolnej kolejności i zmiennym nasileniu. W obrębie tej samej rodziny, a nawet wśród bliźniąt jednojajowych z identycznym typem mutacji mogą występować różne postaci choroby [4]. Najczęstszą jest mózgową postać dziecięcą, pojawiającą się u chłopców między 3. a 10. rokiem życia (nigdy przed skończeniem 2,5 roku życia). Kolejna, co do częstości – postać młodzieńcza, rozpoczyna się pomiędzy 10. a 21. rokiem życia, zaś postać dorosłych – po 21. roku życia. Charakterystyczną cechą wszystkich postaci jest symetryczna demielinizacja

istoty białej obu półkul mózgowych, która klinicznie manifestuje się wystąpieniem objawów neurologicznych [2]. W przebiegu choroby postępuje upośledzenie funkcji poznawczych, głównie pamięci, myślenia, orientacji przestrzennej, rozumienia mowy, pogarsza się charakter pisma. Obserwowane są zaburzenia zachowania, głównie agresywne, negatywizm, wycofanie. Regres rozwoju sprawia dzieciom trudności w nauce szkolnej [5]. U dorosłych opisywane są występujące początkowo zaburzenia przypominające schizofrenię lub inne zaburzenia psychiatryczne [1,6]. W literaturze tematu niewiele jest informacji o konkretnych objawach psychopatologicznych. Najczęściej wymieniane są objawy ADHD i ostrej psychozy, głównie z objawami manii, ale także zaburzeń nastroju i zaburzeń osobowości oraz schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej [7–10]. Najczęściej opisywane są urojenia wielkościowe i halucynacje – głównie słuchowe, a wśród skarg pacjentów dominują: lęk, niepokój, obniżony lub podwyższony nastrój, zaburzenia pamięci, pobudzenie psychoruchowe [11]. W opisach przypadków wymieniane są także epizody nadużywania substancji psychoaktywnych i okresy bezdomności [10]. Pojawia się też postępujące osłabienie słuchu, później także wzroku (demyelinizacja drogi wzrokowej bez zajęcia zewnętrznej warstwy siatkówki) [12]. Pacjenci często zgłaszają bóle głowy, tiki, zaburzenia czucia, równowagi, koordynacji ruchowej, chodu, dysfagię. Wraz z postępem choroby nasila się niedowład spastyczny (nawet czterokończynowy) i zaburzenia zwieraczy, pojawiają się napady padaczkowe (uogólnione lub ogniskowe) i pacjenci przechodzą w stan wegetatywny. Adrenomieloneuropatia (AMN) stanowi około 40–45% przypadków X-ALD mężczyzn między 21. a 35. rokiem życia. Objawy rozwijają się przez wiele lat, dominują następstwa uszkodzeń demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym w postaci dolegliwości bólowych i postępującego osłabienia siły mięśniowej kończyn dolnych, zaburzenia czucia, czynności zwieraczy i impotencji. W literaturze opisywano także objawy neuropsychologiczne i psychiatryczne: zaburzenia osobowości, pamięci, zaburzeń emocji, które wraz z postępem choroby przechodziły w zespół otępienny. Dodatkowo pojawiały się objawy mózdkowe lub

polineuropatia aksonalna [2,6].

Zaburzenia steroidogenezy w gonadach męskich doprowadzają do rozwoju pierwotnego hipogonadyzmu objawiającego się: impotencją, ginekomastią i przerzedzeniem owłosienia, zmniejszeniem objętości jąder, niekiedy przebiegające z bezpłodnością, choć czasami (szczególnie u pacjentów z późno ujawniającymi się objawami) jest możliwe posiadanie potomstwa [13].

1.2 Epidemiologia adrenoleukodystrofii

Częstość występowania adrenoleukodystrofii ocenia się średnio jako 1:17000 [2]. Sposób dziedziczenia sugeruje, że choroba powinna występować jedynie u mężczyzn, jednak w literaturze często opisywane są przypadki kobiet prezentujących objawy przypominające łagodną lub umiarkowaną postać AMN lub inne postaci X-ALD [14]. U nosicieli zmutowanego genu może wystąpić postępujący niedowład, bóle kończyn dolnych, zaburzenia zwieraczy, ataksja czuciowa oraz skąpe owłosienie głowy.

1.3. Diagnostyka adrenoleukodystrofii

Trudności diagnostyczne wynikają z faktu, iż w około 20% przypadków badanie rezonansu magnetycznego (MR) mózgowia uwidacznia niewielkie zmiany, a w przypadkach bezobjawowych jedynym odchyleniem może być podwyższony poziom VLCFA w osoczu i dopiero z upływem czasu pojawiają się objawy pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy: ogólne zmęczenie i osłabienie, dolegliwości bólowe jamy brzusznej, wymioty, hipotonia, ubytek masy ciała oraz hiperpigmentacja skóry (początkowo na twarzy, dłoniach, stopach, w fałdach skórnych i w okolicy narządów płciowych, potem uogólniona). Badanie MRI mózgowia u większości pacjentów uwidacznia zmiany jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych w postaci symetrycznego procesu demielinizacyjnego w płatach potylicznych, ciemieniowych, obejmujący ciało modzelowate w postaci 3 obszarów różniących się intensywnością sygnału [15]. Strefa tylna jest hiperintensywna, świadczy o zakończonej demielinizacji, zaś strefa przednia-hipointensywna obejmuje aktywny proces demielinizacji, ale bez cech zapalenia, strefa pośrednia uwidacznia się po podaniu środka gadolinowego i obejmuje obszar z toczącym się aktywnym zapaleniem [16,17].

W celu potwierdzenia istnienia choroby wykonuje się badania molekularne – analiza mutacji w genie ABCD1. Istnieje też możliwość badania prenatalnego- oznaczenie poziomu VLCFA lub analiza DNA w hodowlach komórek pobranych z biopsji kosmówki lub z płynu owodniowego [18].

W diagnostyce różnicowej X-ALD bierze się pod uwagę: stwardnienie rozsiane, niedobór witaminy B12, kwasu foliowego, miedzi, mielopatię, stwardnienie

zanikowe boczne, infekcje (HIV, HTLV-1), leukodystrofię metachromatyczną czy chorobę Krabbego [19].

1.4 Leczenie adrenoleukodystrofii

Do chwili obecnej nie opracowano skutecznego leczenia przyczynowego. Początkowo stosowano terapię za pomocą diety eliminacyjnej z suplementacją mieszaniny jednonienasyconych kwasów tłuszczowych trójoleinianu glicerolu (kwasu olejowego C18:1;9) i trójjerukanu glicerolu (kwas erukowy C 22:1;13) w stosunku 4:1 nazywanego olejem Lorena. Mieszanina została nazwana na cześć Lorena Odone'a, którego rodzice (Michaela i Augusto) walczyli o stworzenie leku hamującego postęp choroby u syna [20]. Leczenie przy pomocy oleju Lorena nie oddziałuje skutecznie na zmiany neurologiczne, które już wystąpiły ale spowalnia postęp choroby i do dziś zalecana jest u chłopców z potwierdzoną badaniem genetycznym mutacją genu między 3. a 6. rokiem życia, bez objawów neurologicznych i zmian w badaniu MRI mózgu [21].

Wśród działań niepożądanych wymienia się umiarkowaną trombocytopenię i zwiększoną skłonność do krwawień [22].

Obecnie jedyną, powszechnie akceptowaną metodą terapii jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), ale pozytywne rezultaty pojawiają się tylko u niektórych pacjentów na wczesnym etapie choroby, najlepiej przy braku objawów neurologicznych i w badaniu MR mózgu [23]. Transplantacja komórek szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępowinowej dawcy zgodnego u układzie HLA doprowadza do zmiany procesów zachodzących w mikrogleju i produkcji białka o prawidłowej strukturze zdolnego do metabolizowania VLCFA. Kwalifikacja do HSCT opiera się na ocenie badania neurologicznego, testów neuropsychologicznych oraz wyniku badania MR głowy za pomocą skali opracowanej przez radiologa Daniela J. Loesa. Skala szacuje stopień zaawansowania zmian demielinizacyjnych w każdym obszarze mózgu przyznając: 0 punktów za brak zmian, 0,5 punktu jeśli są wątpliwe i 1 punkt, gdy są widoczne obustronnie (łącznie 34 punkty). Pacjenci będący w zakresie 0-8/9 punktów odnoszą największe korzyści z HSCT i tylko u takich pacjentów wykonuje się transplantację [19]. Przeszczepu nie przeprowadza się u pacjentów bezobjawowych z prawidłowym wynikiem MR mózgu, z uwagi na nadal wysokie ryzyko powikłań po zabiegu. Zaleca się systematyczną kontrolę neurologiczną (MR głowy co 6 miesięcy do 12 roku życia, potem co 12 miesięcy przy braku nowych objawów). Jednak po przeszczepie zaskakujące jest to, że przez pierwsze 6 miesięcy następuje progres choroby, a dopiero po tym okresie obserwowana

jest stabilizacja stanu neurologicznego, zaś istniejące już zmiany nie ulegają wycofaniu [19].

Dużym optymizmem napawa zastosowanie terapii genowej, polegającej na pobraniu komórek macierzystych z krwi pacjenta i wprowadzeniu za pomocą wektora lentiwirusowego (pochodna HIV), do ich genomu czynnej kopii genu produkującej prawidłowe białko ALDP, a następnie zniszczenia szpiku kostnego i wprowadzeniu zmienionych komórek macierzystych [24]. Nie potwierdzono skuteczności plazmaferezy, interferonu β , cyklofosfamid, prednizonu, klofibratu, L-karnityny, immunoglobulin, lowastatyny czy metabolitów testosteronu [19]. Nadal trwają badania z zastosowaniem bezafibratu, substancji hamującej aktywność ELOVL1, które potwierdzają dobrą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania [25,26]. W razie potrzeby stosuje się leczenie przeciwdrgawkowe, obniżające napięcie mięśniowe oraz systematyczną rehabilitację, a u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością kory nadnerczy- substytucję hormonalną, głównie hydrokortyzonu [27].

Opis przypadku

W 2015r. do Oddziału Psychiatrycznego został przyjęty 33-letni żonaty pacjent, posiadający jednego syna. Miał trójkę rodzeństwa – starszego i młodszego brata oraz młodszą siostrę. Pozostawał z nimi w dobrej relacji. Rozwój pacjenta przebiegał prawidłowo. W szkole zachowywał i uczył się wzorowo – uzyskał świadectwa z czerwonym paskiem. Ojciec nadużywał alkoholu, zmarł na nowotwór jelita grubego. Relacje z nim pacjent wspominał jako trudne. Często dochodziło między nimi do kłótni, obecna była przemoc psychiczna. Relacje z matką określał jako dobre – ciepłe i serdeczne. Pacjent pozostawał w związku małżeńskim z kobietą o 7 lat starszą od siebie. Małżeństwo doczekało się jednego, półtorarocznego syna. Pacjent ukończył studia magisterskie – administrację na jednej z lubelskich uczelni. Zawodowo w tym czasie pełnił obowiązki kierownika, nadzorującego transport oczyszczania zieleni miejskiej.

Zgłosił się za namową żony, wobec której przejawiał agresywne zachowanie. Potwierdzał, że złapał kobietę, dusił ją, szarpał, „*bo puściły mu nerwy*”. Był też agresywny w stosunku do ciotki i matki. Wcześniej dochodziło do wielu kłótni rodzinnych, w tym z teściami, które nasiliły się, gdy za pożyczone pieniądze kupił „działkę w górach”. Zaczął też dorabiać, pracując fizycznie w wysokich temperaturach, co doprowadziło do pobytu w oddziale intensywnej terapii z powodu odwodnienia. Żona postawiła mu ultimatum, wymuszając hospitalizację na oddziale psychiatrycznym, choć pacjent nie widział zasadności leczenia. Zgodnie z wywiadem pierwsza hospitalizacja psychiatryczna miała miejsce w 2005r., przyczyną było „*załamanie psychiczne*”, ale pacjent nie

dostarczył dokumentacji medycznej. Pobyt w szpitalu trwał wtedy jeden tydzień. Miewał też „*stany depresyjne*”, które trwały od miesiąca do dwóch, ustępowały bez interwencji farmakologicznej. Od ok. 3 lat stał się nerwowy i wybuchowy, zdarzały się problemy ze snem – potrafił wówczas spędzić większą część nocy przed komputerem. W ostatnim czasie nadużywał alkoholu, codziennie pijąc kilka piw. Dwa miesiące przed przyjęciem do szpitala objawy znacznie się nasiliły.

Przy przyjęciu stwierdzano: podwyższony napęd psychoruchowy, brak krytycyzmu odnośnie swoich zachowań, prawidłową orientację auto- i allopsychicznie. Potwierdził regularne spożywanie alkoholu, jednocześnie negując objawy uzależnienia i kontakt z narkotykami. W badaniu fizykalnym, w tym neurologicznym oraz badaniach laboratoryjnych nie uwidoczniło żadnych nieprawidłowości. W badaniu psychologicznym stwierdzono tendencję do dyssymulacji oraz niedobór dojrzałych mechanizmów obronnych. Podejrzewano, iż pacjent nie posiadał pełnego wglądu w przyczyny odczuwanych emocji. Uwidocznione cechy osobowości nieprawidłowej obniżały jakość funkcjonowania społecznego.

Pacjent został wypisany ze szpitala na własną prośbę po 9 dniach. Postawiono rozpoznanie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych – obecnie epizod maniackalny bez objawów psychotycznych (F31.1) oraz inne określone zaburzenia osobowości (F60.8). Pacjent nie wyraził zgody na farmakoterapię. Zalecono psychoterapię w warunkach ambulatoryjnych i ograniczenie spożywania alkoholu.

Cztery miesiące później, pacjent został przyjęty do Izby Przyjęć z powodu obniżonego nastroju. Od kilku dni większość czasu spędzał w łóżku. Nie stwierdzono myśli suicydalnych ani objawów wytwórczych. Rozpoznano epizod depresji umiarkowanej (F32.1) i po udzieleniu porady wypisano do domu.

Kolejna hospitalizacja miała miejsce w 2017r. Pacjent został znaleziony w okolicy miejscowości, w której mieszkał. Poruszał się nago w pobliżu drogi, obok swojego samochodu, który miał włączony silnik. Przy przyjęciu stwierdzano: obniżony nastrój, prawidłową orientację, nie wypowiadał treści urojeniowych, był dziwaczny w zachowaniu. Twierdził, że od 2 lat nie mieszkał w domu. Sypiał w różnych miejscach – u matki, siostry, a także w samochodzie. W badaniu przedmiotowym i neurologicznym oraz badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłań. Potwierdzał picie alkoholu (2-3 piwa dziennie), kontakt z narkotykami negował. Pacjent opisywał okoliczności poprzedzające hospitalizację w następujący sposób: „*Znalazłem się, nie wiem gdzie, stopniowo się rozbierałem, jakby ktoś mi kazał. Helikopter leciał nad moją rodzinną wsią, głos kazał za nim jechać.*”

Głos był męski. Helikopter zataczał koło, odebrałem sygnał, że muszę za nim jechać (...). Głos ochrypli, palący papierosy, należący do jakiegoś mafioza, wywoływał lęk przed czymś, co mi zagraża. Teraz myślę jednak, że to była fikcja, wtedy myślałem, że prawda. Trwało to pół godziny. Potem dwie osoby rozmawiały ze sobą, komentowały moje zachowanie. Nakazali mi się rozbierać i wyrzucić CB radio, lusterko, dokumenty. Musiałem się ich słuchać. Ktoś wezwał policję (...). W wywiadzie informował także o urazie głowy, który miał miejsce w 2016r. podczas pracy na budowie, stracił wówczas przytomność i z tego powodu był hospitalizowany przez 2 tygodnie. W wykonanym wówczas badaniu TK zobrazowano krwotok podpajęczynówkowy, nie uwidoczniło zmian demielinizacyjnych. Podczas pobytu wystąpił pierwszy napad padaczkowy.

Z wywiadu od matki pacjenta wynikało, że pacjent zmienił pracę i przez ostatnie lata pracował dorywczo jako kierowca ciężarówki na trasach międzynarodowych. Syn poinformował ją, że podczas jednego z wyjazdów do Hiszpanii był hospitalizowany, nie potrafił podać powodu, wiedział, że zażywał wtedy perazyne i spożywał alkohol. Od 2 lat nie mieszkał w domu. Miewał naprzemiennie epizody depresyjne i maniakalne. Pozostawał w kontakcie z synem i raz podczas odwiedzin nadużył alkoholu, po czym trafił do szpitala z objawami ostrego zatrucia alkoholem. Podczas tego pobytu wyskoczył przez okno znajdujące się na wysokości 2 piętra. Pacjent nie potrafił wytłumaczyć pobudek, które nimi kierowały.

W pierwszych dniach hospitalizacji pacjent był zdezorientowany, obserwowano dziwaczne zachowania. Wykonano badanie EEG i skonsultowano pacjenta neurologicznie, rozpoznano padaczkę i włączono lamotryginę. W leczeniu szpitalnym zastosowano: diazepam, haloperidol, sulpiryd, biperyden, perazyne. Pacjent podczas hospitalizacji miał wykonane badanie rezonansu magnetycznego mózgu, które uwidoczniło: obecność zlewnych palczastych (obejmujących istotę białą) stref podwyższonego sygnału widocznych w okolicy ciemieniowo-potylicznej obejmującej także ciało modzelowate, konar mózgu oraz most po stronie lewej. W rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę: adrenoleukodystrofię, encefalopatię alkoholową, proces demielinizacji, postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową-PML oraz glejaka wielopostaciowego. Pacjenta wypisano po 2,5 miesiąca z poprawą stanu psychicznego.

W 2018r. pacjent zgłosił się do szpitala z powodu występujących od kilku miesięcy zaburzeń równowagi i postawy. Twierdził, że 2 miesiące przed przyjęciem był hospitalizowany na Oddziale Neurologii z powodu utraty przytomności. Dalsze leczenie kontynuował w poradni neurologicznej, złożył się z powodu zaburzeń

równowagi, zalecono betahistynę i winpocetynę – leków nie wykupił. Wtedy po raz pierwszy podał, że za pomocą badań genetycznych zdiagnozowano u niego adrenoleukodystrofię, nie posiadał jednak odpowiedniej dokumentacji. Twierdził, że badanie miał wykonane w związku z rozpoznaną adrenoleukodystrofią u kuzyna, nie potrafił jednak podać czy od strony matki czy ojca ani informacji o dalszym leczeniu w poradni genetycznej. Pacjent pozostawał w logicznym kontakcie słownym, choć mowa była mało płynna. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład i ataksję kończyn dolnych, bardziej nasilone po stronie prawej, obustronnie dodatni objaw Babińskiego, mało sprawny, ale samodzielny chód oraz chwiejną próbę Romberga. W leczeniu zastosowano kwas walproinowy, lit, wenlafaksynę, kwetiapinę oraz piracetam.

Następny pobyt w szpitalu miał miejsce 3 dni później. Pacjent został przyjęty z SOR po napadzie padaczkowym, który nastąpił w reakcji na informację o utracie pracy – pracował wówczas jako ochroniarz w zakładzie pracy chronionej. Przy przyjęciu zgłaszał silny lęk oraz chęć uzyskania leczenia psychiatrycznego. W badaniu fizykalnym dodatkowo stwierdzono niedosłuch. Nastrój pacjenta był obniżony, negował myśli suicydalne, potwierdzał trudności w koncentracji i pamięcią. Nie zaobserwowano objawów psychotycznych. Po 11 dniach pacjenta wypisano z zaleceniem kontroli w poradni zdrowia psychicznego i kontynuacji leczenia.

Kolejna hospitalizacja psychiatryczna miała miejsce jesienią 2018r. Pacjent został przeniesiony z oddziału neurologicznego. Był agresywny w stosunku do tamtejszego personelu. Został przyjęty w trybie art. 23 i poinformowany o przyjęciu bez zgody. Pacjent nie był w stanie samodzielnie się poruszać, podawał, że jeszcze 3 miesiące temu był w stanie chodzić. Ponadto skarżył się na lęk, okresowe zaburzenia snu oraz postęp choroby neurologicznej. Okresowo wypowiadał treści rezygnacyjne. Pacjenta po uzyskaniu normalizacji psychicznej wypisano po 1 miesiącu.

W 2019r. został przyjęty planowo w celu odbycia rehabilitacji. Zastosowano ćwiczenia wolne, izometryczne, równoważne, trening koordynacji ruchowej, naukę czynności lokomocyjnych. Pacjenta przeniesiono jednak do oddziału psychiatrycznego z powodu nasilenia objawów lękowych, braku współpracy w procesie rehabilitacji, wypowiedzenia treści urojeniowych prześladowczych i ksbnych. Prawdopodobnie znajdował się pod wpływem omamów słuchowych. Wypisany z poprawą.

Pacjent został ponownie przetransportowany do szpitala przez zespół ratownictwa medycznego po okresie 2,5 miesiąca. Podczas transportu przejawiał zachowania agresywne – uderzył członka ZRM. Według relacji matki od kilku dni nie przyjmował leków, pokarmów

oraz wykazywał agresję słowną, był leżący, ze względu na zaburzenia w oddawaniu moczu nosił pieluchomajtki. Matka wspomniała również o potwierdzeniu rozpoznania adrenoleukodystrofii, oczekiwał na otrzymanie leku, oleju Lorentza, spowalniającego przebieg choroby. Przy przyjęciu pacjent był zorientowany, nawiązywał zdawkowy kontakt, pokrzykiwał oraz wypowiadał treści o charakterze prześladowczym, negował dane z wywiadu. Podczas pobytu ponownie wykonano badanie MR głowy, które uwidocznilo rozległe, palczaste, obejmujących istotę białą mózgu strefy podwyższonego sygnału w okolicy ciemieniowo-potylicznej obejmującej także płat ciała modzelowatego, konar mózgu oraz most-progresję zmian. W trakcie pobytu obserwowano również nieregularnie występujące zaburzenia świadomości. Ze względu na narastające problemy w oddawaniu moczu, wymagające okresowego cewnikowania pęcherza moczowego. Podczas hospitalizacji uzyskano poprawę stanu psychicznego oraz krótkotrwałą poprawę stanu somatycznego. Konsultowany urologicznie- stwierdzono możliwą dysfunkcję neuronalną pęcherza, będącą skutkiem choroby podstawowej. Na prośbę pacjenta i jego rodziny, przy braku wskazań do hospitalizacji bez zgody, podjęto decyzję o wypisaniu pacjenta ze szpitala po 3,5 miesiąca pobytu. Wypisanie okazało się jednak niemożliwe, z powodu nagłego pogorszenia stanu ogólnego pacjenta. Kontakt z pacjentem był wyraźnie utrudniony, zaobserwowano asymetrię twarzy. Przeprowadzono konsultację internistyczną i neurologiczną. Wykonano badanie TK głowy, które nie ujawniło „świeżych” zmian. Pacjenta z cechami pogłębiającej się niewydolności krążenia przeniesiono do oddziału chorób wewnętrznych. Stan pacjenta określono jako ciężki- nie nawiązywał kontaktu, okresowo był niespokojny, wymagał karmienia przez sondę. Z powodu nasilenia niewydolności oddechowej wymagał intubacji i respiratoroterapii. W badaniach obserwowano narastanie parametrów zapalnych – CRP 369 mg/L, WBC 33,8 $10^3/mm^3$, poza tym podwyższony poziom D-dimerów i wydłużone czasy krzepnięcia. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono liczne bakterie, leukocyty i podwyższony poziom białka. W wykonany posiewie moczu wyhodowano bakterie E. Coli. Włączono antybiotykoterapię, podając meropenem, a następnie metronidazol, cefotaksym oraz cyprofloksacynę zgodnie z antybiogramem. Niestety, pomimo zastosowanego leczenia, nie udało się opanować postępującej infekcji, w wyniku czego pacjent zmarł.

Wnioski:

Omawiany przypadek potwierdza dane z literatury, sugerujące iż pierwszą manifestacją chorób neurologicznych mogą być objawy afektywne. Adrenoleukodystrofia jest rzadką chorobą, która może

objawiać się występującymi ze zmiennym stopniem nasilenia zaburzeniami ze strony neurologicznej, psychicznej oraz endokrynologicznej (28). Na podstawie obrazu klinicznego można przypuszczać, że u omawianego pacjenta występowała postać dorosłych X-ALD. Pierwszymi objawami psychopatologicznymi są zazwyczaj objawy przypominające fazę maniacką choroby afektywnej dwubiegunowej lub schizofrenię. Jednak w tym przypadku pierwsze objawy dotyczyły zespołu depresyjnego, w późniejszym okresie wystąpił epizod manii i rozpoznano zaburzenie afektywne dwubiegunowe. Postępujący charakter choroby X-ALD był przyczyną kolejnych hospitalizacji psychiatrycznych pacjenta. Diagnoza adrenoleukodystrofii została postawiona 3 lata po pierwszej hospitalizacji, przy czym typowy czas od wystąpienia pierwszych objawów psychiatrycznych do rozpoznania X-ALD wynosi od 3 do 4 lat [10]. Znamienny był również pogarszający się z czasem stan neurologiczny i stopniowa manifestacja nowych objawów neurologicznych. Z początku były to niedowłady i zaburzenia zborności, które z czasem przerodziły się w porażenie kończyn dolnych oraz neurogenne problemy z pęcherzem moczowym. Wykonane badanie MRI głowy uwidocznilo nieprawidłowości, które wskazywały na obecność choroby, a potwierdzenie przypuszczeń i rozpoznanie adrenoleukodystrofii umożliwiły badania genetyczne. Pomimo tego nie zrewidowano rozpoznania choroby afektywnej dwubiegunowej. Początkowe rozpoznanie epizodu depresyjnego, a następnie choroby afektywnej dwubiegunowej powinno być ponownie ocenione w momencie uzyskania dokumentacji potwierdzającej pozytywny wynik badania genetycznego w kierunku adrenoleukodystrofii. Wydaje się więc, że postawienie rozpoznania: inne zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu i chorobą somatyczną F06, w przypadku stwierdzenia zmian w centralnym układzie nerwowym oraz potwierdzeniu rozpoznania w badaniu genetycznym byłoby bardziej zasadne.

W leczeniu adrenoleukodystrofii zastosowanie znajdują olej Lorentza oraz przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych [29]. Olej Lorentza nie jest w stanie definitywnie powstrzymać rozwoju choroby. Przyjmuje się, że u chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorentza jest nieznaczny, ponieważ kwas erukowy nie przenika przez barierę krew-mózg. Substancja nie może więc wpłynąć na obniżenie stężenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w mózgu, jednak może spowolnić przebieg choroby (21). U omawianego pacjenta nie zastosowano także diety eliminacyjnej. Przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT) odnosi największy sukces u pacjentów z niewielkimi zaburzeniami neurologicznymi

i zmianami w obrazie MRI mózgu (30). Przeszczepy szpiku u chłopców ze zdiagnozowaną adrenoleukodystrofią są również wykonywane w Polsce (31). Pacjent nie był jednak kwalifikowany do HSCT.

Zgon pacjenta nastąpił w sposób typowy dla pacjentów przewlekle leżących. Przyczyną śmierci były powikłania infekcyjne, a nie choroba zasadnicza.

Podsumowanie:

1. Adrenoleukodystrofia (X-ALD) należy do rzadkich chorób metabolicznych. We wczesnych etapach choroby obserwuje się występowanie zróżnicowanych objawów psychopatologicznych, w tym zaburzeń afektywnych.

2. Jak najszybsze włączenie adekwatnego leczenia zwiększa szansę wydłużenia życia pacjenta.

3. Zgon pacjenta nastąpił z przyczyn typowych dla chorych przewlekle leżących, t.j. powikłań postępującej infekcji, a nie choroby zasadniczej.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References:

- Engelen M., Kemp S., De Visser M., Van Geel B.M., Wanders R.J.A., Aubourg P., et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): Clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7: 51.
- Engelen M., Kemp S., Poll-The B.T. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathogenesis and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2014; 14: 486.
- Liberato A.P., Mallack E.J., Aziz-Bose R., Hayden D., Lauer A., Caruso P.A., et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2019; 92: e1698-e1708.
- Di Rocco M., Doria-Lamba L., Caruso U. Monozygotic twins with X-linked adrenoleukodystrophy and different phenotypes. *Ann Neurol.* 200; 50: 424.
- Siva Ilango T., Nambi S. X-linked adrenoleukodystrophy presenting as attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry.* 2015; 57: 208-209.
- David R.B. *Clinical pediatric neurology.* Demos Medical; 2009.
- Smith J., Williams M.T., Misra V.K. Psychiatric disease in an adolescent as a harbinger of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Pract Neurol.* 2018; 18: 242-245.
- Jyothi K., George C., Shaji K. A case of adrenoleukodystrophy presenting with manic symptoms in a patient on steroids for Addison's disease. *Indian J Psychiatry.* 2016; 58: 467-470.
- Chen Y.H., Lee Y.C., Tsai Y.S., Guo Y.C., Hsiao C.T., Tsai P.C., et al. Unmasking adrenoleukodystrophy in a cohort of cerebellar ataxia. *PLoS One.* 2017; 12: e0177296.
- Shamim D., Alleyne K. X-linked adult-onset adrenoleukodystrophy: Psychiatric and neurological manifestations. *SAGE Open Med Case Reports.* 2017; 5:2050313X1774100.
- Ray A., Girimaji S.C., Bharath R.D. Adolescent-onset X-linked adrenoleukodystrophy presenting as treatment-resistant bipolar disorder. *Indian J Psychol Med.* 2017; 39: 685-687.
- Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Ophthalmologic Manifestations of X-linked Childhood Adrenoleukodystrophy. *Ophthalmology.* 1987; 94: 47-52.
- Van Geel B.M., Assies J., Wanders R.J.A., Barth P.G. X linked adrenoleukodystrophy: Clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 4-14.
- Lourenço C.M., Simão G.N., Santos A.C., Marques W. Adrenoleucodistrofia ligada ao X em pacientes femininas heterozigotas: Mulheres não são meras portadoras. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2012, 70: 487-491.
- Rowland L.P., Kamińska A., Domitrz I., Kwieciński H. *Neurologia Merritta.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2004. 996 p.
- Bekesińska-Figatowska M., Walecki J., Wagiel K. Wartość rezonansu magnetycznego w diagnostyce wrodzonych chorób istoty białej innych zwyrodnieniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego. *Neurol Neurochir Pol.* 2001; 35: 605-619.
- Bekesińska-Figatowska M., Jurkiewicz E., Wagiel K., Kmieć T. Miejsce rezonansu magnetycznego włańcuchu diagnostycznym wrodzonych chorób istoty białej i innych zwyrodnieniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. *Neurol Dziec.* 2005; 14:37-45.
- Moser A.B., Moser H.W. The Prenatal Diagnosis of X-linked Adrenoleukodystrophy. *Prenatal Diagnosis.* 1999; 19: 46-48.
- Morski J. X linked adrenoleukodystrophy. Clinical presentation, diagnosis, therapy and case report. *Neurologia Dziecięca.* 2012; 43: 47-54.
- Lerner B.H. Complicated lessons: Lorenzo Odone and medical miracles. *Lancet.* 2009; 373: 888-889.
- Moser H.W., Raymond G.V., Lu S.E., Muenz L.R., Moser A.B., Xu J., et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1073-1080.
- Chai B.C., Etches W.S., Stewart M.W., Siminoski K. Short reports Bleeding in a patient taking Lorenzo's oil: evidence for a vascular defect. *Postgrad Med J* 1996; 72: 113-122.
- Kemp S., Huffnagel I.C., Linthorst G.E., Wanders R.J., Engelen M. Adrenoleukodystrophy - Neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 606-615.
- Turk B.R., Theda C., Fatemi A., Moser A.B. X-linked Adrenoleukodystrophy: Pathology, Pathophysiology, Diagnostic Testing, Newborn Screening, and Therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020; 80: 52-72.
- Engelen M., Schackmann M.J.A., Ofman R., Sanders R.J., Dijkstra I.M.E., Houten S.M., et al. Bezafibrate lowers very long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts by inhibiting fatty acid elongation. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35:1137-1145.
- Schackmann M.J.A. Biochemical and cell biological aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. 23 May 2017 (Doctoral Thesis).
- Nascimento M., Rodrigues N., Espada F., Fonseca M. Adrenoleukodystrophy: A forgotten diagnosis in children with primary Addison's disease. *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006308
- Berger J., Forss-Petter S., Eichler F.S. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie.* 2014; 98:135-142.
- Berger J., Pujol A., Aubourg P., Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010; 20: 845-856.
- Cartier N., Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010; 20: 857-862.
- Fichna M., Fichna P., Korman E. Adrenoleukodystrophy-pathogenesis, diagnosis and therapy, *Pediatric Endocrinology.* 2004; 1: 57-67.

Corresponding author

Sebastian Masternak
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej
Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
e-mail: s.m.masternak@gmail.com

Otrzymano:28.08.2020
Zrecenzowano:17.09.2020
Przyjęto do druku: 21.09.2020