

Derleme

## X'E BAĞLI ADRENOLÖKODİSTROFİ (ALD) HASTALIĞI VE TEDAVİ SÜRECİNDE LORENZO'NUN YAĞI KULLANIMI

Ayşe Hümeysra İSLAMOĞLU<sup>1</sup>

Makale geliş tarihi:26.03.2019

Makale kabul tarihi:29.04.2019

### Özet

X'e bağlı adrenolökodistrofi hastalığı (ALD), yağların beta oksidasyonundaki bozukluk sebebiyle çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) kanda birikimine sebep olan peroksizomal bir hastalık olarak bilinmektedir. Bu birikim santral sinir sistemini ve adrenal korteksi etkileyerek motor ve mental işlevlerde bozukluğa yol açmaktadır. Klinik spektrumda hızlı ilerleyen demiyelinizasyon veya yavaş ilerleyen miyelopatiden adrenal yetersizliğe kadar uzanmaktadır. En sık görülen formları; çocukluk dönemi serebral form, Addison ve Adrenomiyelonöropati (AMN)'dir. Tüm popülasyonda görülme sıklığı 1.3/100.000 olmakla birlikte, erkeklerde görülme sıklığı 1/20.000 olarak bildirilmektedir. Asemptomatik ALD hastalarında diyetle oleik ve erusik asidin trigeliserit formlarını (yenilebilir form) içeren Lorenzo'nun Yağı'nın eklenmesi ile düzelme görülebilmektedir. Bu sebeple erken tanı ve teşhis büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** X'e bağlı adrenolökodistrofi, ALD, Lorenzo'nun Yağı, Diyet tedavisi

## X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY (ALD) DISEASE AND USAGE OF LORENZO'S OIL IN THE TREATMENT PROCESS

### Abstract

X-linked adrenoleukodystrophy disease (ALD) is known as a peroxisomal disease which causes accumulation of very long-chain fatty acids (VLCFA) in the blood due to the deficiency in the beta oxidation of fats. This accumulation affects the central nervous system and adrenal cortex and causes deterioration in motor and mental functions. The clinical spectrum ranges from rapid progressive demyelination or slowly progressing myelopathy to adrenal insufficiency. The most common forms; childhood cerebral form, Addison and Adrenomyeloneuropathy (AMN). While the incidence in the whole population is 1.3/100.000, the incidence in men is reported to be 1/20.000. In patients with asymptomatic ALD, improvement can be seen with the addition of Lorenzo's Oil, which contains the triglyceride forms (edible form) of oleic and erucic acid. Therefore, early diagnosis is crucial.

**Keywords:** X-linked adrenoleukodystrophy, ALD, Lorenzo's Oil, Diet therapy

---

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye  
**Sorumlu yazar:** Ayşe Hümeysra İSLAMOĞLU, [humeysra.bicer@gmail.com](mailto:humeysra.bicer@gmail.com)

## Tanımı ve Patogenezi

Peroksizomal hastalıklar, biyogenez kusurları veya peroksizomal proteinlerin sentezlenmemesine bağlı ortaya çıkan ve enzim aktivitelerinde eksiklik ile birlikte seyreden hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (Olçay, 2010). Bu hastalıklar, peroksizom biyogenez bozuklukları ve tekli enzim bozuklukları olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılmaktadır (Rosenberg, 2015). Tekli enzim bozuklukları içerisinde yer alan X'e bağlı adrenolökodistrofi hastalığı; ABCD1 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Yağların beta oksidasyonundaki bozukluk sonucu çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) kanda birikimi ile ortaya çıkan (Stradomska et al., 2014; Mosar et al., 2007) en yaygın peroksizomal hastalıktır (Kemp et al., 2012). Çocukluk çağında olduğu gibi yetişkinlik döneminde de ortaya çıkabilen, adrenal yetersizlikle birlikte, beyin beyaz maddesinde ilerleyici dejenerasyonun neden olduğu motor ve mental işlevlerde ilerleyici bozulmayla karakterize bir hastalıktır (Shimozawa, 2007; Öner vd., 1999). Bilişsel fonksiyonlarda kayıp, konuşma bozukluğu, işitme ve görme kaybı, koordinasyon bozukluğu, motor fonksiyonlarda bozulmalara yol açarak hastaları 2 yıl gibi bir sürede yatağa bağımlı hale getirebilmektedir (Berger et al., 2014; Eichler ve Auborg, 2008; Yetimlar vd., 2002).

## Görülme Sıklığı ve Tipleri

Neredeyse tamamen erkek bireylerde ve 10 yaştan önce görülen, X kromozomuna bağlı resesif geçişli bu hastalığın görülme sıklığı genel popülasyonda 1/40.000-1.3/100.000 (Prieto et al., 2013; Apaydın vd., 2005) ve erkek popülasyonunda 1/20.000-1/25.000 olduğu bilinmektedir (Engelen 2012; Apaydın vd., 2005).

Serebral formun çocukluk döneminde hastalığın en sık görülen tipi olduğu bilinmektedir. İki ila on yaşa kadar belirtiler kendini çok göstermese de adrenal yetersizlik ile birlikte, kısa bir süre içerisinde nörolojik bozukluklar da görülmeye başlamaktadır. Duygusal değişkenlik, hiperaktivite, okulda başarısızlık, görme ve duymada kayıplar yaşanması hastalığın son evrede olduğunu gösteren belirtilerdir. Belirtiler hızlı ilerlemekte ve genellikle 2-4 sene içerisinde ölüm gerçekleşmektedir (Van Geel et al., 1997). Genç ve yetişkin serebral formunda ise belirtiler 11-21 yaşları arasında görülmekte, hastalığın ilerleyişi çocukluk formuyla benzerlik göstermektedir (Moser et al., 2001). Adrenomyeloneuropati (AMN), 20 – 40 yaşları arasında ortaya çıkan, belirtilerinden dolayı multipl skleroz hastalığı ile karıştırılabilen bir ALD formudur. Spinal kordu etkilemekte ve çok yavaş ilerlemektedir. Bacaklarda güçsüzlük ve titreme hissi ile beraber hastaların 2/3'ünde adrenal yetersizlik görülmektedir (Van Geel et al., 1997). Bir diğer ALD türevi olan Addison ve asemptomatik formları ise 4 ila 40 yaş arasında görülebilmektedir. Bu tip hastaların %10-20'sinde sinir sistemi ile ilgili bulgu gözlenmezken, adrenal yetersizlik oluşmakta ve hastalığın seyrinin AMN ile sonuçlanması muhtemel olmaktadır (Maier et al., 2002). Adrenolökodistrofinin son formu ise 40 yaş sonrası kadınlarda taşıyıcılık olarak ortaya çıkmaktadır. Daha hafif klinik semptomları bulunmakta ve daha yavaş ilerleme göstermektedir. Serebral ilişki ve adrenal yetersizlik nadir olarak görülmektedir (Maier et al., 2002).

## Tıbbi Beslenme Tedavisi

Adrenolökodistrofi hastalarında tedavi olarak; diyet ile birlikte Lorenzo'nun Yağı kullanımı (daha çok önleyici tedavi) veya semptomatik tedavi önerilmektedir. Diyet tedavisinde; günlük 5-10 mg C26:0 verilmekte ve günlük yağ alımı toplam enerjinin %15'i olacak şekilde ayarlanmaktadır. Eğer serum ÇUZYA düzeyi düşmüyorsa Lorenzo'nun Yağı kullanımına başlanmaktadır (Prieto et al., 2013). Oleik ve erusik asidin trigeliserit formlarını (yenilebilir form) içeren Lorenzo'nun Yağı ilk defa 1984 yılında oğulları Lorenzo, ALD

hastalığının belirtilerini göstermeye başladığında, Augusto ve Michaela Odone tarafından geliştirilmiştir (Senior, 2002). Gliseriltriöleat (GTO) ve gliseriltriörukut (GTE) karışımından oluşan Lorenzo'nun Yağı'nın başlıca görevi çok uzun zincirli yağ asitlerinin serumdaki seviyesini düşürmektir (Moser et al., 2005). Dörde bir oranda GTO/GTE karışımı vücut ağırlığı başına 2-3 ml günlük doz ile başlanmakta ve genellikle iyi tolere edilmektedir (Prieto et al., 2013). Craemer ve arkadaşlarının (1998) fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada Lorenzo'nun Yağı %10'luk ve %20'lik oranlarda 21 gün boyunca verilmiş ve farelerin karaciğer enzim düzeylerinde bir değişiklik olmadan hepatik erusik asit seviyelerinde sırasıyla 2.2-2.6 kat artış gözlenmiştir.

Diyet tedavisinde Lorenzo'nun Yağı'nın kullanımı sonucunda en sık görülen yan etkiler; trombositopeni (kanda trombosit düşüklüğü) ve lenfopenidir (kanda lenfosit düşüklüğü) (Unkring et al., 1994; Zinkham et al., 1993). Bu sebeple her üç ayda bir tam kan sayımı yapılmakta ve her altı ayda bir karaciğer enzimleri, ÇUZYA seviyeleri, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri seviyelerine bakılmaktadır (Prieto et al., 2013). ÇUZYA birikimi, doku hasarı sürecinde kritik bir rol oynamaktadır (Kemp et al., 2016). Bu nedenle, ÇUZYA birikiminin önlenmesi, X-ALD için etkili bir tedavi olarak öngörülmektedir (Jang et al., 2019). X'e bağlı adrenolökodistrofi hastalarının diyetlerinde de içerik bakımından ÇUZYA ve doymuş yağ asitlerinden zengin besinlerden kaçınmaları gerekmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** X-ALD hastalığında kaçınılması gereken besinler (Prieto et al., 2013)

| ÇUZYA'dan zengin besinler              | Doymuş yağlardan zengin besinler                |
|--|---|
| Bitkisel yağlar – susam, mısır, fındık | Süt ve süt ürünleri                             |
| Yağlı balıklar ve etler                | Yağlı, işlenmiş etler, organ etleri ve balıklar |
| Bitki zırları/kabukları                | Yumurta sarısı, mayonez, krema                  |
| Meyve kabukları/çekirdekleri           | Bitkisel yağlar                                 |
| Tahıllar ve yağlı tohumlar             | Endüstriyel hamur işleri                        |

Hastaların presemptomatik veya asemptomatik evrede olması uygulanacak tedavi için ayırt edicidir, çünkü demiyelinizasyon başlamışsa Lorenzo'nun Yağı tedavisi ile iyileşme mümkün olmamaktadır (Eichler ve Auborg, 2008). Bir diğer deyişle, hastada nörolojik bozukluklar görülmeye başladıysa, Lorenzo'nun Yağı tedavi edici etki gösterememektedir. Bu durumda etkili olduğu düşünülen tek tedavi uygun bir donörden kök hücre naklinin yapılmasıdır (Miller et al., 2011). Dolayısıyla Lorenzo'nun Yağı ile yapılan diyet tedavisi yalnızca asemptomatik hastalarda önleyici tedavi olarak kullanılabilir (Moser, 1993). Ayrıca yapılan son çalışmalarda, Lorenzo'nun Yağı ve dokosaheksaenoik asit kombinasyonu takviyesinin plazmada dokosaheksaenoik asit seviyesini yükselttiği ve kırmızı kan hücreleri sayısını arttırdığı, dolayısıyla nöroprotektif anti-inflamatuar mekanizmaya etki ettiği bulunmuştur (Terre'Blanche et al., 2011).

Suzuki ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada, Lorenzo'nun Yağı ile tedavi edilen 15 ALD hastasının tedavi öncesi ve sonrası semptomlarındaki iyileşmelere bakılmıştır. Adrenolökodistrofi tanısı aldıktan en geç 10,8 ay sonra diyet tedavisine başlayan hastalarda; bozulmuş görme, duyma, konuşma, yürüme, mental durum ve kişilik özelliklerinde düzelmeler görülmüştür. Moser ve arkadaşlarının (2005) asemptomatik ALD hastalarında yaptıkları takip çalışmasında, Lorenzo'nun Yağı kullanımının hastaların %74'ünde çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) birikimini azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkılarak; normal manyetik rezonans görüntüsüne sahip, 8 yaş altı ALD hastalarında Lorenzo'nun Yağı kullanımının komplikasyonlara karşı koruyucu bir tedavi olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışma aynı zamanda Lorenzo'nun Yağı'nın etkisinin kanıtlandığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Moser ve arkadaşlarının (2003) 69 ALD hastasında 3 yıl boyunca yaptıkları takip

çalışmasında, Lorenzo'nun Yağı'nın diyet tedavisinde kullanılmasının nörolojik bozukluklarda %77, yapısal bozukluklarda ise %65 oranında azalma sağladığı görülmüştür. Bu nedenle, manyetik rezonans görüntüsünde patoloji saptanmayan ve nörolojik durumu normal olan 1,5-6 yaş arasındaki erkek ALD hastalarına Lorenzo'nun Yağı'nın verilmesi önerilmektedir. Stradomska ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışmada, 8 aylıkken ALD tanısı koyulan bir çocuğa Lorenzo'nun Yağı'nın kullanımı kesilerek aileden bir donörün verdiği kök hücre ile gerçekleştirilen ikinci naklin ardından hasta henüz presemptomatik evredeyken Lorenzo'nun Yağı'nın kullanımına tekrar başlanmış ve ÇUZYA seviyesinde ani düşüş (özellikle C26:0 ve C26:0/C24:0 oranında) gözlenmiştir. Lorenzo'nun Yağı'nın tedavideki etkisi ve ÇUZYA seviyelerinde yaptığı düşüş, Stradomska ve arkadaşlarının daha önceki çalışmasıyla da paralellik göstermektedir (Stradomska et al., 1996).

## Sonuç

Lorenzo'nun Yağı, ALD hastalığının tedavisinde daha çok komplikasyonları önleyici ve geciktirici bir faktör olarak önerilmektedir. Bu durumda hastalığın erken teşhis edilmesi ve tanısının konmuş olması çok önemlidir. Henüz hastalıktan kaynaklı ağır motor bozuklukları gelişmemiş ve mental durumu sabit olan, özellikle 1,5-6 yaş arası hastalarda Lorenzo'nun Yağı'nın kullanımı kanda artmış ÇUZYA seviyesini azaltarak hastalığın seyrini yavaşlatır ve diğer semptomların ortaya çıkmasını engelleyebilir (Moser et al., 2003). Ancak mental geriliğin olduğu ve motor fonksiyonlarında ciddi bozukluklar görülmeye başlandığı durumda diyet tedavisinin etkili olmadığı görülmüştür.

## Kaynaklar

- Berger, J., Forss-Petter, S., Eichler, F.S. 2014. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy, *Biochimie*; 98:135–142.
- Craemer, D.D., Van den Branden, C., Fontaine, M., Vamecq, J. 1998. Effects of Lorenzo's Oil on Peroxisomes in Healthy Mice, *Prostaglandins Other Lipid Mediat*; 55:237-244.
- Eichler, F., Auborg, P. 2008. Therapeutics of X-linked adrenoleukodystrophy, *Drug Discov Today Ther Strateg*; 5:4.
- Engelen, M., Kemp, S., De Visser, M., van Geel, B.M., Wanders, R.J., Aubourg, P. 2012. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J. Rare Dis*; 7(1):51.
- Jang, J., Lee, J.W., Song, J., Kim, D.W., Min, K.H. 2019. Exogenous Addition of 25-Hydroxycholesterol Reduces Level of Very Long-Chain Fatty Acids in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *ChemistryOpen*; 8(2):188-191.
- Kemp, S., Huffnagel, I.C., Linthorst, G.E., Wanders, R.J., Engelen M. 2016. Adrenoleukodystrophy–neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat. Rev. Endocrinol*; 12:606-615.
- Kemp, S., Berger, J., Aubourg, P. 2012. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*; 1822:9,1465–1474.
- Maier, E.M., Kammerer, S., Muntau, A.C., Wichers, M., Braun, A., Roscher, A.A. 2002. Symptoms in carriers of adrenoleukodystrophy relate to skewed X inactivation, *Ann. Neurol*; 52:683–688.
- Miller, W.P., Rothman, S.M., Nascene, D., Kivisto, T., Defor, T.E., Ziegler, R.S., et al. 2011. Outcomes following allogenic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*; 118:1971-8.
- Moser, H.W., Mahmood, A., Raymond, G.V. 2007. X-linked adrenoleukodystrophy, *Nat. Clin. Pract. Neurol*; 3(3):140–151.
- Moser, H.W., Raymond, G.V., Lu, S.E., Muenz, L.R., Moser, A.B., Xu, J., et al. 2005. Follow-up of 89 Asymptomatic Patients With Adrenoleukodystrophy Treated With Lorenzo's Oil, *Arch Neurol*; 62(7):1073-1080.
- Moser, H.W., Raymond, G.V., Koehler, W., Sokolowski, P., Hanefeld, F., Korenke, G.C. et al. 2003. Evaluation of the Preventive Effect of Glyceryl Trioleate-Triercate ("Lorenzo's Oil") Therapy in X-Linked Adrenoleukodystrophy: Results of Two Concurrent Trials, Peroxisomal Disorders and Regulation of Genes. *Adv Exp Med Biol*; 544:369-387.
- Moser, H.W., Smith, K.D., Watkins, P.A., Powers, J., Moser, A.B. 2001. *X-linked adrenoleukodystrophy*, in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. pp. 3257–3301, New York: McGraw-Hill.
- Moser, H.W. 1993. Lorenzo oil therapy for adrenoleukodystrophy: a prematurely amplified hope. *Ann Neurol*; 34(2):121-2.
- Olçay, N. 2010. *Pediyatri*. Peroksizmal Hastalıklar. 2. Baskı. pp: 885, Nobel Tıp Kitabevi.
- Öner, A.F., Özer, R., Anlar, Ö., Arslan, Ş., Güven, M.B., Ceylan, A. 1999. Adrenolökodistrofi (Addison – Schilder Hastalığı): İki Erkek Kardeş Sunumu, *Van Tıp Dergisi*; 6(2):43-6.

- Tenreiro, A.M.P., Lázaro, M.Á.P., Celda, R.A., Fernández, M.F., Mateo, M.C.G., Hernández, A.D. 2013. Tratamiento dietético de la adrenoleucodistrofia ligada a X: ¿ es útil el aceite de Lorenzo? *Endocrinol Nutr*; 60(1):37-39.
- Rosenberg, R.N., Pascual, J.M. 2015. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*, 5th ed. pp. 713–724, Academic Press
- Senior, K. 2002. Lorenzo's oil may help to prevent ALD symptoms. *The Lancet Neurology*; 1(8):468.
- Shimozawa, N. 2007. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis*; 30(2):193.
- Stradomska, T.J., Drabko, K., Moszczyńska, E., Tylki-Szymańska, A. 2014. Monitoring of verylong-chain fatty acids levels in X-linked adrenoleukodystrophy, treated with haematopoietic stemcell transplantation and Lorenzo's Oil, *Folia Neuropathol*; 52(2):159-163.
- Stradomska, T.J., Tylki-Szymańska, A. 1996. Examination of very long chain fatty acids in diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Pol*; 71:197-201.
- Suzuki, Y., Imamura, A., Shimozawa, N., Kondo, N. 2001. The clinical course of childhood and adolescent adrenoleukodystrophy before and after Lorenzo's oil. *Brain Dev*; 23:30-33.
- Terre'Blanche, G., Van der Walt, M.M., Bergh, J.J., Mienie, L.J. 2011. Treatment of an adrenomyeloneuropathy patient with Lorenzo's oil and supplementation with docosahexaenoic acid-A case report. *Lipids Health Dis*; 10(1):152.
- Unkring, C.J., Schroeder, R., Scharf, R.E. 1994. Lorenzo's oil and lymphocytopenia. *N Engl J Med*; 330:577.
- Van Geel, B.M., Assies, J., Wanders, R.J., Barth, P.D. 1997. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 63:4–14.
- Yetimlar, Y., Gürgör, N., Ulutaş, H., Başoğlu, M. 2002. Adrenomyelonöropati. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*; 40:53-56.
- Zinkham, W.H., Kickler, T., Borel, J., Moser, H.W. 1993. Lorenzo's oil and thrombocytopenia in patients with adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*; 328:1126-7.