

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Forma cerebral infantil

Dres. Elsa Tangari ¹, Juan Carlos Rampa ², Aida Lemes ³, Magdalena Piñeyrúa ⁴, Leopoldo Peluffo ⁵, Ariadna Mauri ⁶

1. Residente Clínica Pediátrica "C"

2. Asistente Clínica Pediátrica "C"

3. Genética Médica, Hospital Italiano

4. Neuropediatra Centro Hospitalario Pereira Rossell

5. Profesor Clínica Pediátrica "C"

6. Pediatra

Clínica Pediátrica "C". Facultad de Medicina. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano.

Resumen

La adrenoleucodistrofia es un trastorno genéticamente determinado, ligado al cromosoma X, que involucra principalmente la sustancia blanca cerebral y la corteza adrenal. Se asocia con una acumulación anormal de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en tejidos y fluidos corporales, cuya demostración en plasma es el "test" diagnóstico.

Se presenta un caso clínico en el que un inicio brusco hizo pensar inicialmente en infección del sistema nervioso central, instalándose posteriormente síntomas característicos.

Se destaca la importancia de una evaluación genealógica, clínica y paraclínica de los individuos en situación de riesgo, para clasificarlos y brindar en cada situación particular asesoramiento genético adecuado.

Palabras clave: Adrenoleucodistrofia

Cromosoma X

Ácidos grasos

Summary

Adrenoleukodystrophy is an X-linked genetically determined disorder that involves mainly the nervous system, white matter and adrenal cortex. It is associated with the abnormal accumulation of saturated very long chain fatty acids in tissues and body fluid. The demonstration of these fatty acids excess in plasma is the most frequently used diagnostic test.

We present a clinic case that from its sudden beginning made initially think of central nervous system infection, installing later characteristics symptoms.

We remark the importance of a genealogical, clinical and paraclinical evaluation of the individual in situation of risk to classify and give in each particular situation the suitable professional advice.

Key words:

Adrenoleukodystrophy

X chromosome

Fatty acids

Introducción

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) fue descrita por primera vez por Siemerling y Creutzfeldt en 1923 ⁽¹⁾, y se llamó enfermedad de Addison-Schilder. El mecanismo de herencia recesivo ligado al cromosoma X había sido propuesto por Fanconi en 1963. Blaw propuso el nombre de adrenoleucodistrofia en 1970, el que fue generalmente aceptado. Posteriormente, en 1975, Schaumburg y colaboradores ⁽²⁾ presentaron una revisión de aspectos clínicos y patológicos de 49 casos publicados hasta entonces y 17 casos nuevos. La ALD-X es un trastorno genéticamente determinado, ligado al cromosoma X, recesivo. La base bioquímica está en un defecto en la beta oxidación peroxisomal de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) mayores de 22 carbonos ⁽³⁾. La incapacidad de metabolización de AGSCML favorecería la acumulación anormal a nivel hístico. En el sistema nervioso central, al integrarse a los lípidos complejos que forman la mielina, se iniciaría un proceso de desestabilización con desmielinización y degeneración, las que se cree que involucran reacciones inmunológicas ^(3,4). En la corteza suprarrenal, los AGSCML son mal sustrato para hidrolasas y su acúmulo lleva a disfunción y muerte celular, con la consiguiente disminución de la producción de esteroides activos.

El perfil anormal de AGSCML en sangre es el análisis más frecuentemente usado con fines diagnósticos. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), ponen en evidencia el compromiso característico de la sustancia blanca.

Moser y colaboradores ⁽⁴⁾ han efectuado una subdivisión clínica en seis fenotipos que se muestran en la [tabla 1](#), con su porcentaje de incidencia. La incidencia de la ALD-X no se conoce con exactitud, en la bibliografía se cita desde menor a 1:100.000, hasta 1:20.000 varones ⁽⁴⁻⁶⁾. Se ha detectado un gen en la región Xq 28, segmento final del brazo largo del cromosoma X y varias mutaciones ⁽⁷⁾, no encontrándose correlación entre el defecto molecular y su expresión fenotípica.



Figura 1. Arbol genealógico

No es infrecuente que las mujeres heterocigotas tengan compromiso neurológico. La forma de presentación más frecuente en el niño es en un varón normal que entre los 3 y 10 años comienza con progresivo fallo escolar y trastornos del comportamiento, que pueden motivar consulta psiquiátrica planteándose el diagnóstico con los estudios neuroimagenológicos ^(4,8). Nuestro caso se presentó en forma brusca con síntomas poco frecuentes que llevaron al planteo inicial de encefalitis, posteriormente aparecieron los síntomas y signos característicos.

Caso clínico

GH, paciente de 6 años de edad, sexo masculino. Antecedentes familiares: un primo vía materna fallecido por muerte súbita a los 3 meses de edad y dos primos que habrían presentado convulsiones ([figura 1](#)). Producto de primer embarazo normal de pareja no consanguínea, parto a término normal. Crecimiento y desarrollo normales hasta el inicio de la enfermedad actual.

4 meses antes del ingreso al Centro Hospitalario Pereira Rossell, presentó cuadro agudo con fiebre, cefalea intensa y pérdida transitoria de visión. Ingresó en Hospital del Interior habiéndose realizado estudio de LCR, fondo de ojo y valoración general con resultados normales. Alta con diagnóstico de faringitis. A partir de entonces notan que en forma progresiva instala trastornos de conducta: aislamiento, no quiere jugar, se pone irritable. Hay disminución del rendimiento escolar, retroceso en la lectoescritura y dibujo hasta no reconocer letras ni lograr la copia. Cefaleas ocasionales. En el último mes se deteriora la marcha, choca contra objetos laterales y notan disminución de la visión.

El examen físico al ingreso muestra un peso de 20 kg (P50), talla 116 cm (P50). Hiperpigmentación de piel en cicatrices, dorso de manos y pies, pliegues palmares y plantares y de la mucosa gingival. Retraído, lenguaje adecuado pero pobre, en la escritura y dibujo solo hace rayas. Hemianopsia bitemporal, fondo de ojo normal. Marcha inestable, choca contra objetos laterales. Tono, fuerzas, coordinación y reflejos normales.

Evaluación paraclínica

TAC de encéfalo: imágenes hipodensas simétricas en corteza occipital (radiaciones de Gradiolet), ambos núcleos lenticulares y lóbulos parietales córtico-subcorticales.

RNM encefálica: T1: hiposeñal simétrica que afecta predominantemente la sustancia blanca de regiones témporo-parieto-occipitales a nivel subcortical, se extiende a putamen posterior, brazo posterior de cápsula interna y esplenio calloso. Focos hipodensos subtalámico mesencefálico y protuberancial, agotándose a nivel de bulbo raquídeo. T2: afectación de iguales áreas

con brillo anormal y afectación simétrica de vías córtico-ponto-cerebelosas y algunas vías córtico espinales. Con contraste intravenoso, realce de límites periféricos de las áreas anormales ([figura 2](#)).



Figura 2. Resonancia magnética

Hemograma: glóbulos blancos 7.200 elementos/mm³, (linfocitos 40%, monocitos 8%, granulocitos 51%), glóbulos rojos 5.080.000 elementos/mm³, hemoglobina 14 g%, plaquetas 214.000 elementos/mm³. VES: 22 mm en la primera hora. Ionograma: Na 142 mEq/l, K 4,83 mEq/l, Ca 1,04 mmol/l. Glucemia 62 mg%.

Líquido cefalorraquídeo citoquímico, bacteriológico, virológico y PCR normales. Inmunoelectroforesis: Proteinorraquia 360 mg/l, albúmina 260 mg/l (72%), alfa 1 globulina 13,8 mg/l (3,8%), alfa 2 globulina 18,8 mg/l (5%), beta globulina 32,4 mg/l (9%), gammaglobulina 25,4 mg/l (7%), IgG 0,066 (N: 0,01 a 0,04), IgA 0,0031 (N: 0 a 0,002), IgM 0,0021 (N: 0 a 0,006). Discreto aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y muy discreta reacción inmune humoral local.

Potenciales evocados visuales: discreta disminución de vía visual derecha. Auditivos y somatosensitivos: normales.

ACTH basal: 789 pg/ml (normal 6 a 56,7). Cortisolemia basal: 9,3 µg/ml (normal 5 a 25). Cortisoluria basal: 16,2 µg/ml (normal 10 a 90). Prueba de estimulación con ACTH (Synactén®): ACTH 295 pg/ml, cortisolemia 14,5 µg/ml, cortisoluria 33,4 µg/ml (escasa respuesta al estímulo).

Acidos grasos de cadena muy larga en suero (cromatografía en fase gaseosa): C24:0/C22:01,96 (Controles: 0,68-0,98), C26:0/C22:00,14 (Controles: 0,0064- 0,0216).

Tratamiento y evolución

No se usó el aceite especial conocido como "Aceite de Lorenzo" del que no se dispone en nuestro medio, se inició tratamiento hormonal sustitutivo de su insuficiencia suprarrenal, que abandonó en domicilio. Reingresó a los 4 meses con insuficiencia suprarrenal aguda, presentaba entonces importante deterioro neurológico con hipertonía de tronco y miembros, reflejos osteotendinosos vivos bilaterales, trastornos deglutorios, emitía sonidos guturales, movimientos involuntarios, frecuentes convulsiones parciales complejas. Se trataron la insuficiencia suprarrenal y convulsiones, requiriendo alimentación por gastroclisis mediante sonda nasogástrica. Fallece en su domicilio a los 9 meses del diagnóstico.

Discusión

La forma de presentación más frecuente de ALD-X es la cerebral del niño, los síntomas de inicio en nuestro caso no fueron los más habituales (cefalea y ceguera transitoria) y su asociación con fiebre hizo plantear meningitis y encefalitis. Los síntomas iniciales de la esfera visual son frecuentes pero corresponden a disminución del campo visual, disminución de la agudeza y visión doble, habitualmente progresivos pero en algunos casos fluctuantes ^(4,9). Pérdida completa de la visión y atrofia óptica se ven en la etapa final de la enfermedad. En la [tabla 2](#) se mencionan los síntomas de inicio más frecuentes.

El análisis de series numerosas de afectados ha permitido ver que en más del 85% de los casos los síntomas neurológicos preceden a los de insuficiencia adrenal, pero 85% de ellos tienen al menos una respuesta disminuida del cortisol a la ACTH al momento del diagnóstico. Nuestro paciente presentaba al ingreso signos clínicos de compromiso adrenal, zonas hiperpigmentadas de piel y mucosas, expresión de ACTH elevada que se confirmó con la paraclínica. El nivel de ACTH basal elevado con cortisolemia en rango normal bajo, confirmó una insuficiencia suprarrenal primaria.

Tanto la TAC como la RNM habitualmente presentan imágenes de compromiso de sustancia blanca, cuya localización más frecuente es periventricular, simétrica, parietal posterior y occipital con progresión caudorrostral. Es característica la imagen de refuerzo periférico de la zona afectada luego de la inyección de contraste. Pueden verse lesiones únicas frontales con efecto de masa que sugieren tumor cerebral ^(4,10). La RNM es superior a la TAC en cuanto a la sensibilidad para demostrar el compromiso de la sustancia blanca ⁽¹⁰⁾. En nuestro paciente la RNM mostró mayor extensión de las lesiones.

El diagnóstico de ALD-X se confirma demostrando niveles anormalmente altos de AGSCML en sangre. Excepcionalmente han sido publicados casos con perfil de AGSCML en plasma normal y anormal en cultivo de fibroblastos ⁽¹¹⁾. Estos ácidos grasos se han visto elevados incluso en la sangre del cordón umbilical de los varones afectados ^(4,8), y permiten también la detección de mujeres portadoras. En aquellas mujeres en situación de riesgo en los que la dosificación de AGSCML fue normal, es conveniente efectuarla en un segundo tejido como puede ser en cultivo de fibroblastos para disminuir las posibilidades de falsos negativos. El avance de las técnicas de genética molecular ofrecería herramientas más precisas para la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal y postnatal ^(6,12,13). La madre de nuestro paciente fue estudiada, presentando un perfil de AGSCML sérico patológico compatible con la situación de portadora. Fueron también estudiadas la abuela vía

materna y una hermana de la madre, ambas con perfil sérico normal. Aún no han sido estudiados otros integrantes de la familia, por lo que desconocemos la posibilidad de otros portadores asintomáticos. La pareja fue asesorada en situación de alto riesgo de recurrencia de ALD-X en su futura descendencia, para concepciones del sexo masculino 50% y para aquellas del sexo femenino el riesgo de portadoras es elevado (50%).

La ALD-X es una enfermedad progresiva en la que una vez que se hacen manifiestos los síntomas neurológicos, el deterioro es rápido, como en nuestro caso. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas neurológicos y la etapa vegetativa es de dos años, pudiendo permanecer en ella hasta cinco años. Las convulsiones se observan en una tercera parte de los enfermos.

La forma del adolescente y la del adulto son similares, de comienzos más tardíos y progresión más lenta. La adrenomieloneuropatía comienza al final de la adolescencia o en edad adulta y produce una paraparesia progresiva, pudiendo afectar el sistema nervioso central. La ALD-X es una forma frecuente de enfermedad de Addison en los varones. 10 a 50% de las mujeres heterocigotas presentan un síndrome parecido a la adrenomieloneuropatía, más leve y de comienzo más tardío.

En nuestro paciente se inició el tratamiento hormonal sustitutivo, que no altera la progresividad neurológica pero evita descompensaciones adrenales agudas. El tratamiento específico sugerido habría sido el uso del "Aceite de Lorenzo". Si bien se ha visto que el mismo en la mayoría de los casos disminuye significativamente los niveles de AGSCML en plasma, no modifica significativamente la progresión de la enfermedad ⁽¹⁴⁾. El trasplante de médula ósea alogénico se sugiere como tratamiento específico para aquellos pacientes en etapa muy temprana de su enfermedad ^(4,8,15,16). En etapa experimental se encuentra la terapia génica ⁽¹⁵⁾. Se están llevando adelante ensayos clínicos con levostatina y fenilacetato de sodio que normalizan los niveles de AGSCML ⁽¹⁶⁾. En el momento actual no hay tratamiento que cambie el curso del compromiso neurológico en estos pacientes.

Conclusiones

Se presenta el caso de un paciente con una afección genética poco frecuente, en el que el diagnóstico de un afectado pone el alerta sobre la posibilidad de otros casos en la familia, con igual o diferente expresión fenotípica

Se subraya la importancia de recabar una detallada información genealógica y efectuar la evaluación clínica, neuroimagenológica y/o bioquímica de los individuos en situación de riesgo, para poder clasificarlos y brindar en cada situación particular el asesoramiento genético adecuado.

Tabla 1. Fenotipos de ALD-X.

Nombre	Porcentaje
Cerebral del niño	48%
Cerebral del adolescente	5%
Cerebral del adulto	3%
Adrenomieloneuropática	25%
Insuficiencia adrenal solamente	10%
Asintomático	10%

Datos de Moser y col (4). Porcentaje en base al análisis de 1475 pacientes.

Tabla 2. Síntomas iniciales en 160 pacientes con ALD-X cerebral del niño.

Síntomas	Porcentaje
Dificultad escolar	16%
Trastornos del comportamiento	13%

Trastornos en la visión	11%
Trastornos en la audición	8%
Coordinación pobre	8%
Demencia	7%
Convulsiones	7%
Hiperactividad	6%
Estrabismo, visión doble	5%
Dificultad en la marcha	4%
Dificultad en el lenguaje	4%
Debilidad en los miembros	3%
Pobre escritura manual	2%
Cefaleas	2%
Pérdida de capacidad atlética	1%
Incontinencia urinaria	1%
Tics	1%
Incontinencia fecal	0,3%
Aumento de presión intracraneana	0,3%
Dificultades de deglución	0,3%
Coma	0,3%

Bibliografía

1. **Siemerlig E, Creutzeldt HG.** Bronzkrankheit und sklerosierende encephalomyelitis. Arch Psychiatr Nervenkr 1923; 68: 217-44.
2. **Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP.** Adrenoleukodystrophy: A clinical and pathological study of 17 cases. Arch Neurol 1975; 33: 577-91.
3. **Moser HW, Bergin A, Naidu S, Landerson P.** Adrenoleukodystrophy. Endocrinol Metabol Clin North Am 1991; 20: 297-318.
4. **Moser HW, Smith KD, Moser AB.** X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 2325-49.
5. **Lyon G, Adams R, Kolodny E.** Childhood and adolescent hereditary metabolic disorders. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. New York: Mc Graw-Hill, 1996; 248-51, 360-3.

6. **Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS.** Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 1999; 66 (2): 128-36.
7. **Aubourg P, Sack GH, Meyers DA et al.** Linkage of adrenoleukodystrophy to a polymorphic DNA probe. *Ann Neurol* 1987; 21: 240-9.
8. **Moser HW, Naidu S, Kamar AJ, Rosenbaum AE.** The Adrenoleukodystrophies. *CRC Crit Rev Neurobiol* 1987; 3: 29.
9. **Carmant L, Décarie JC, Fon E, Shevell M.** Transient visual symptoms as the initial manifestation of childhood adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol* 1998; 19 (1): 62-4.
10. **Kumar AJ, Rosenbaum AE, Naidu S, Wener L, Citrin ChM, Lindenberg R et al.** Adrenoleukodystrophy: Correlating MR Imaging with CT. *Radiology* 1987; 165: 497-504.
11. **Kennedy CR, Allen JT, Fensom AH, Steinberg SJ, Wilson R.** X-Linked Adrenoleukodystrophy with nondiagnostic plasma very long chain fatty acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 759-61.
12. **Moser AB, Moser HW.** The prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenat Diagn* 1999; 19 (1): 46-8.
13. **Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Girós M.** ALDP Expression in Fetal cells and its Application in Prenatal Diagnosis of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Prenat Diagn* 1997; 17: 651-6.
14. **Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchioccioli PD, Cartier N, Jambaqué Y, et al.** A two-year trial of Oleic and Erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for Adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 745-52.
15. **Aubourg P, Blanche S, Jambaqué Y, Rocchioccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, et al.** Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1861-6.
16. **Cartier N, Micléa JM, Chomienne C, Bougnères PF, Aubourg P.** Thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie. *Arch Pédiatr* 1996; 3 (Suppl): 77-81.

Correspondencia: Dra. Elsa Tangari. Ana Monterroso de Lavalleja 2130/101.
E-mail: etangari@montevideo.com.uy