

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"ROBERTO RODRIGUEZ FERNANDEZ"
MORÓN

Adrenoleucodistrofia X. Presentación de caso

Adrenoleukodystrophy X. A case report

Oristela Expósito Palmero (1), Isabel Norma Pérez Cruz (2), Silvia Santana Sardañas (1), María Teresa Val Cepero (4).

RESUMEN

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X de forma recesiva causada por un defecto en el gen ABCD1, es una enfermedad peroxisomal la cual ocasiona acumulación en el suero, la corteza adrenal y la sustancia blanca del sistema nervioso central, de ácidos grasos saturados de cadena larga. La clínica se caracteriza por deterioro neurológico e insuficiencia adrenal. Hasta el momento no se ha conseguido un tratamiento que se haya demostrado eficaz en la prevención o curación de las alteraciones neurológicas. Se presenta un paciente que cumple criterios clínicos e imagenológicos de esta entidad.

Palabras clave: ADRENOLEUCODISTROFIA, CROMOSOMA X, INSUFICIENCIA ADRENAL.

1. Especialista de 2do Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Asistente.
2. Especialista de 2do Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Consultante. Investigadora Agregada.
4. Especialista de 2do Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Auxiliar.

INTRODUCCIÓN

Las Leucodistrofias son enfermedades desmielinizantes en las que se afecta la síntesis o mantenimiento de la mielina por un defecto determinado en los genes. La Adrenoleucodistrofia incluye dos trastornos determinados por defectos genéticos que producen disfunción de las glándulas suprarrenales y la mielina del sistema nervioso central. Existen dos tipos distintos de Adrenoleucodistrofia: la denominada neonatal y la forma ligada al cromosoma X, esta última conocida anteriormente con el término de Enfermedad de Schilder. La Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) se presenta en todo el mundo y no se limita a ciertos grupos étnicos. Hasta el momento no se ha conseguido un tratamiento que se haya demostrado eficaz en la prevención o curación de las alteraciones neurológicas. A continuación, se presenta un paciente que cumple criterios clínicos, analíticos e imagenológicos de ALD-X (1-3).

Presentación del caso

Se presenta el caso de un adolescente de 14 años de edad, masculino, blanco, con antecedentes de citopenia refractaria con displasia multilineal, que refiere la madre hace alrededor de 1 año comienza a notar trastornos de la conducta, agresividad y dificultades escolares por lo que es llevado a consulta de Psiquiatría Infantil y le imponen tratamiento con tioridazina, haloperidol y clorpromacina en diferentes consultas por no mejorar la conducta, al exacerbarse estos síntomas le indican tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo pero no se realiza pues su médico hematólogo no lo aconseja por la leucopenia, posterior a ello existe disminución de la fuerza muscular del miembro superior izquierdo, que fue progresiva y asociada a enuresis, 20 días después presenta una crisis parcial clónica de miembro superior izquierdo con movimiento versivoipsilateral de la cara, secundariamente generalizado, pasado ese evento presenta hemiparesia izquierda por lo que se ingresa, se valora por Neurología y se decidió iniciar tratamiento con carbamazepina y realizar TAC de cráneo. Asociado a lo descrito refieren que desde los 11 años observan cambios de coloración de la piel (hiperpigmentación). Antecedentes patológicos familiares (APF): no refieren. 1 hermano menor sano.

Al examen físico: Consciente, lenguaje disártrico, escaso, disimetría, intelecto comprometido, movimientos estereotipados, hemiparesia izquierda total, directa y proporcional, área reflexógena y reflejos osteotendinosos aumentados de ese hemicuerpo, Babinski y clonus izquierdo e hiperpigmentación de la piel.

Se realizan complementarios: Hemograma, reactantes de la fase aguda, proteínas totales, perfil hepático y renal normal.

Punción lumbar: citológico normal, bacteriológico sin crecimiento.

Electroencefalograma (EEG): Trastornos organizativos de la actividad de base, sin diferenciación topográfica de las frecuencias del EEG, ausencia bilateral de los ritmos fundamentales, disminución global de la reactividad global de la reactividad cortical, asimetría interhemisférica patológica, peor organizado en el hemisferio derecho. Signos de sufrimiento cortical global difuso de marcada intensidad. Signos de irritación cortical focal intercrítica de ligera intensidad en las regiones lateral y media de ambos hemisferios en la región posterior lateral en la línea media posterior.

Estudios de imagen:

TAC de Cráneo: Hipodensidad de la sustancia blanca que interesa hemisferio cerebral derecho, región cortical y subcortical, además de afectar también el hemisferio izquierdo en región subcortical frontal y cortical parietal, llama la atención 2 imágenes hipodensas de aspecto heterogéneo, una en región parietal derecha y otra frontal izquierda.

TAC de Cráneo contrastado: poca o ninguna captación de contraste a nivel de los cambios hipodensos en la sustancia blanca antes mencionados y se demuestra que las lesiones de tendencia nodular sospechada corresponden con surcos cerebrales atróficos en región parietal derecha y frontal izquierda. Ligera dilatación de ventrículos laterales. Posibilidad de enfermedad desmielinizante congénita del tipo adrenoleucodistrofia.

Resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo: Aumento de la intensidad de señales en seno frontal, esfenoidal, celdas etmoidales y ambos senos maxilares. En región supratentorial en la sustancia blanca periventricular se observan áreas hipodensas difusas más acentuadas hacia la región frontoparietal que se expresan hiperintensas en T2 que no produce efecto de masa. Sistema ventricular normal (Figura No.1).

Se realizaron estudios en un centro de atención terciaria: Testosterona: 3,54 mmol/l Cortisol ayunas: 330 3pm, 321 11pm 294 7 am. Ácidos grasos de cadena larga negativo: (incompleto, solo se estudia hasta el C19).

El paciente hace un rápido deterioro neurológico con discapacidad grave, paraparesia espástica, convulsiones y disfagia, vómitos incoercibles que le llevan al desequilibrio hidromineral y ácido básico frecuente, afectación nutricional extrema, fallece en un período de un año.

DISCUSIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad peroxisomal con una incidencia estimada de 1:42.000 nacimientos y una frecuencia de portadores de 1:16.800 (hemicigotos y heterocigotas). Clínicamente se trata de una enfermedad polimorfa que puede afectar el cerebro, la médula espinal, las glándulas adrenales y los testes; afecta a todas las etnias y en concreto a los hombres, y puede iniciarse tanto en la infancia como en la adolescencia o en la edad adulta. No existe correlación entre la concentración de AGCML en plasma y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La expresión fenotípica de la enfermedad es variable. Se han descrito al menos seis formas fenotípicas, desde la grave forma cerebral infantil, hasta la forma asintomática (4-5).

Forma cerebral infantil (CIALD): ALD **cerebral infantil**: Aproximadamente, el 35% de los pacientes con ALD-X desarrolla la forma cerebral. Se observa más comúnmente entre los 4 y 8 años de edad con un pico a los siete años, casi nunca se produce antes de los 3 años y muy rara vez después de los 15 años. Los niños afectados presentan anomalías de comportamiento o de aprendizaje, a menudo se diagnostica como trastorno en la atención o hiperactividad que pueden responder a la medicación. Estos comportamientos pueden persistir por meses, pero luego son seguidos por síntomas de un trastorno subyacente más serio: falta de atención, deterioro en la escritura, disminución en el rendimiento en la escuela, dificultad para entender el lenguaje (aunque la percepción del sonido es normal); dificultad en la lectura, la orientación espacial y la comprensión de material escrito; torpeza; alteraciones visuales y, ocasionalmente, diplopía y comportamiento agresivo o desinhibido. Una resonancia magnética de cerebro realizada en este momento puede ser sorprendentemente anormal, incluso cuando

los síntomas son relativamente leves. En algunos niños las convulsiones pueden ser la primera manifestación. El grado de progresión es variable. Puede ser rápido con discapacidad total en seis meses a dos años seguido de la muerte a diferentes edades. La mayoría de los niños presentan alteración de la función suprarrenal en el momento en que se manifiestan los trastornos neurológicos (6-8).

El diagnóstico de la X-ALD se basa en la presentación clínica, en la neuroimagen y en el estudio de los ácidos grasos (AGCML). El diagnóstico bioquímico en los familiares de un paciente con X-ALD es crucial, ya que permite diagnosticar a los varones hemicigotespresintomáticos, en los que es posible la instauración de un tratamiento preventivo, y a las mujeres heterocigotas, a las que se les podrá ofrecer un consejo genético. El diagnóstico tardío en ocasiones se debe a no pensar en la enfermedad, ya que algunos de estos pacientes han sido previamente diagnosticados de síndrome de hiperactividad, entre otros (9-10).

En la X-ALD debe considerarse, por una parte, el tratamiento sintomático y, por la otra, el preventivo/ curativo.

Los intentos terapéuticos en esta enfermedad han seguido varios caminos. Se han ensayado sin éxito varios esquemas de tratamiento, dentro de los cuales está el uso del aceite de Lorenzo. El tratamiento dietético precoz, aunque no es efectiva una vez que los defectos neurológicos se han establecido, y los estudios no son concluyentes en cuanto a su efectividad como preventivo puesto que sólo consigue disminuir los AGCML en plasma, pero no en sistema nervioso (11).

Los distintos intentos de tratamiento inmunosupresor, en busca de cortar el componente inflamatorio de esta enfermedad, responsable de su rápida evolución, distinto al parecer producido en la esclerosis múltiple, han sido poco alentadores en los casos graves de X-ALD.

El trasplante de médula ósea (TMO), o de sangre de cordón umbilical, es otra posibilidad terapéutica que se ha mostrado eficaz en otras alteraciones metabólicas.

Por tanto, se plantea la necesidad de establecer un punto crítico en la evolución de la enfermedad en el que se ha de realizar este tipo de intervención sin demora y así conseguir unos resultados lo más satisfactorios posible. Este punto vendría por cambios en la evaluación neuropsicológica y de la inteligencia, según los protocolos existentes, ya que son los primeros parámetros en alterarse en pacientes presintomáticos (12-13).

En la X-ALD es prerrequisito indispensable la determinación del sexo fetal para poder iniciar el diagnóstico prenatal.

No existe una terapia curativa general para la ALD-X, por lo que debe considerarse, por una parte, el tratamiento sintomático y, por la otra, el preventivo. Algunos trabajos recientes están encaminados al desarrollo de técnicas de terapia génica para esta enfermedad (14).

Por último, es imprescindible el estudio familiar para el consejo genético adecuado para el cribado de los portadores.

CONCLUSIONES

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

ABSTRACT

The adrenoleukodystrophy is a hereditary illness tied to the X-chromosome of recessive form caused by a defect in the ABCD1 gene, is a peroxisomal illness which causes accumulation in suero, the adrenal cortex and the white substance of the central system, of fatty acids of long chain. The clinic is characterized by neurological deterioration and adrenal insufficiency. Until now there has not been obtained a treatment that has been demonstrated effectively in the prevention or healing of the neurologic alterations. A patient is presented who fulfills clinical and criteria imaging of this entity.

Key words: ADRENOLEUKODYSTROPHY, X CHROMOSOME, ADRENAL INSUFFICIENCY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moser HW. Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson. Tratado de Pediatría. 15. ed. Madrid: McGraw-Hill; 1998. p. 453-61.
2. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. Brain 1997; 120:1485-1508.

3. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long chain fatty acid screening. *J Pediatr.* 2005; 146:528-532.
4. Berger J, Gartner J. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenetics aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 12:1721-32.
5. Cox CS, Dubey P, Raymond GV, Mahmood A, Moser AB, Moser HW. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol.* 2006; 63:69-73.
6. Coll MJ, Palau N, Camps C, Ruiz M, Pampols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy in Spain. Identification of 26 novel mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 relative females. *Clin Genet.* 2005; 67:418-24.
7. García Cuartero AB, González Vergaza A, Herranz Antolín AS, Blanco A, Sánchez Mateo SA, Carrasco M, et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: diagnóstico olvidado en niños con Enfermedad de Addison idiopática. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68(4):401-14.
8. Moser HW. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neuro Rx.* 2006; 3:246-53.
9. Romero C, Martínez A, Meli F, Salas E. Desmielinización en alas de mariposa: hallazgo característico de adrenoleucodistrofia en resonancia magnética. *Rev Argent Radiol.* 1995; 59(3):151-6.
10. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3:140-51.
11. Chávez Carballo E. Diet therapy in the treatment of neuropediatric disorders. *Rev Neurol.* 2003; 1-15; 37:267-274.
12. Susuki Y, Isogai K, Terramoto T. Bone marrow transplantation for the treatment of linked adrenoleukodystrophy. *J Inher Metabol Dis.* 2000; 23:453-458.
13. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marr Transpl.* 2003; 31: 229-239.
14. Peters CH, Charnas LR, Tan Y, Shapiro EG, de For T, Grewal SS, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004; 104:881-884.

ANEXOS

Fig. No.1

