

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X Adrenolenkodystrophy linked to chromosome X

Milagros Estrada Nelson (1), Dania Espinosa Lazo (2)

Resumen

Teniendo en cuenta que en los próximos meses en el Centro Nacional de Genética Médica de nuestro país se podrán realizar diagnósticos moleculares de diferentes tipos de enfermedades, incluyendo las enfermedades peroxisomales. Se realiza una revisión bibliográfica de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, que es una de las enfermedades peroxisomales más frecuentes, mostrando los aspectos más relevantes de la entidad en cuanto a genética, fisiopatología, clínica, diagnóstico, y tratamiento con el objetivo de mejorar el nivel de conocimiento y garantizar un diagnóstico precoz lo cual permitirá un manejo adecuado y eficaz de acuerdo a las posibilidades existentes en nuestro medio.

Palabras claves: ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADO AL CROMOSOMA X / diagnóstico, ACIDOS GRASOS SATURADOS DE CADENA MUY LARGA/ defecto bioquímico.

1. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral, Máster en Asesoramiento Genético, Profesor Instructor.
2. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral, Máster en Asesoramiento Genético, Profesor Instructor.

INTRODUCCIÓN

Las leucodistrofias pertenecen a un grupo de enfermedades degenerativas de la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico, debido a un déficit enzimático en lisosomas o peroxisomas y se caracterizan por una alteración en la composición de los lípidos de la mielina (1). El catabolismo de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGCML) es principalmente peroxisomal y estos se encuentran especialmente alterados en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X), que con una incidencia de 1/20000 varones es probablemente la enfermedad peroxisomal más frecuente (2,3,4). Esta enfermedad es rara en nuestro país, pero teniendo en cuenta que es hereditaria y que después de unos primeros años de vida sin alteraciones, produce deterioro neurológico progresivo, discapacidad y/o muerte en niños, Adolescentes y adultos, y que con una intervención temprana se puede modificar el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente, sentimos la necesidad de profundizar en su conocimiento.

Concepto: es una enfermedad genética ligada al sexo, que se produce por déficit de una enzima peroxisomal que degrada ácidos grasos de cadena muy larga produciendo desmielinización progresiva y atrofia suprarrenal (3,5).

Historia: es probablemente la enfermedad peroxisomal más frecuente, se describió por primera vez en 1910 (Haberfeld y Spierler) y en 1923 (Siemerling y Creutzfeld) descubrieron la forma infantil cerebral severa (5). El nombre de Adrenoleucodistrofia fue introducido por Blow en 1970. Hoefnagel en 1962, Fanconi en 1963, Blow en 1964 encontraron que todos los pacientes eran varones y basados en estudios de los árboles genealógicos, plantearon que el modo de herencia de la enfermedad era recesiva ligada al cromosoma X (1,2).

El más trascendental descubrimiento de la naturaleza de la enfermedad tuvo lugar en el Albert Einstein College of Medicine de Nueva York en 1973, donde se demostró la existencia de una inusual estriación en las células adrenocorticales y en 1976 se demostró que estas inclusiones contenían colesterol esterificado con ácidos grasos saturados de cadena muy larga, estos hallazgos la definieron como una enfermedad por almacenamiento de lípidos y revolucionó la dirección de las investigaciones (1).

En 1984 Singh demostró que estos pacientes tenían dañada la capacidad de degradar los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGCML) y que estas reacciones normalmente ocurren en los peroxisomas, introduciéndose el término de enfermedad peroxisomal, en 1989 se planteó que este defecto estaba relacionado con la enzima Acil CoA sintetasa y una proteína transmembrana ATP dependiente (1).

Epidemiología: la incidencia se estima que está entre 1/20000 –1/100000 varones distribuidos sin predilección de raza ni zona geográfica (1,6). Otros estudios como el realizado en el centro de referencia de Australia, basados en el número de casos identificados en un período de 15 años y el número de nacidos vivos, llegando a una incidencia mínima de 1,6 /100000 nacidos vivos, ligeramente más alto que el 1,1/100000 basados en análisis similares en los Estados Unidos (Moser et al 1995) y considerablemente más que el 1/200000 varones en los países bajos (Geel et al 1994) (7). En Cuba no tenemos referencia de que se haya realizado algún estudio de incidencia, considerándose que es una enfermedad rara y poco frecuente en nuestro medio.

Genética: en 1981 se encuentra el gen de la ALD que se localiza en el extremo del brazo largo del cromosoma X, en la posición Xq28, contiene 10 exones y 20 kb de ADN geonómico, codificando para una proteína de la membrana peroxisomal denominada ALDP que pertenece a la familia de proteínas transmembrana ATP dependiente que contiene 745 aminoácidos (1,8). Las mutaciones en el gen, causan ALD-X. Se han identificado más de 400 mutaciones y en ellas no es evidente que exista ninguna correlación genotipo – fenotipo, ya que la misma delección en hermanos producen distintos fenotipos por lo que se sugirió que un posible gen autosómico influyera de forma significativa en la expresividad clínica de la enfermedad. Estudios posteriores (Karenk, 1996 y Di el Rocco, 2001) describieron fenotipos discordantes de ALD-X en gemelos monocigóticos, llegando a la conclusión que el factor genético no es determinante en la variación fenotípica, por lo que la existencia de un gen modificando la ocurrencia de la degeneración del sistema nervioso central (SNC) es discutible y sugiere la identificación de factores medioambientales que pudieran ser importantes para prevenir dicha degeneración (9, 10).

Herencia: esta enfermedad se hereda con un patrón recesivo ligado al cromosoma X, su riesgo de recurrencia es de particular interés para la familia con un miembro afectado, donde presentan un riesgo de recurrencia de tener un 50 % de sus hijos varones enfermos y un 50 % de sus hijas hembras sanas portadoras, esto constituye un riesgo alto y es el mismo en cada embarazo, el hecho de tener un niño afectado no lo modifica (11).

Fisiopatología: el principal defecto bioquímico es la alteración de la capacidad para degradar los AGCML (de más de 24 átomos de carbono). Estos se producen a partir del ácido palmítico de origen dietético o por síntesis de novo (alargamiento a nivel microsomal) que alterna con instauraciones sucesivas que llevan a formar ácidos polinsaturados. Se degradan mediante beta oxidación hasta CO₂ y H₂O, con la característica particular que ocurre en los peroxisomas y no en las mitocondrias que acepta ácidos grasos de hasta 22 átomos de carbonos (2,4).

Los mayores aumentos de C26:0 se dan en la fracción de ésteres de colesterol en las glándulas adrenales y sustancia blanca cerebral en zona de desmielinización activa, no así en áreas de mielina intacta donde aumenta la fracción fosfatidilcolina, sugiriendo que la primera fracción está asociada a la destrucción de la mielina. En los gangliósidos cerebrales, el aumento concierne principalmente C24:0. Estos incrementos en menor cuantía están presentes en todos los tejidos y fluidos corporales (2, 5,12). Las mutaciones a nivel del gen producen una ALDP alterada con efecto indirecto sobre la beta oxidación y esto se demostró cuando en 1995 se introdujo en células in vitro de pacientes con ALD-X el gen que codifica para la ALDP y se restauró la capacidad de oxidación, lo cual sugiere que esta proteína facilita este proceso por alguna vía y su rol en el transporte, activación o ambos de los AGCML está sometido a intensas investigaciones después de este hallazgo (2).

Los AGCML son estructuras rígidas y está demostrado que su exceso en la membrana reduce su fluidez por aumento de la microviscosidad, en la glándula suprarrenal el aumento de la fracción de ésteres de

colesterol interfiere directamente en las funciones adrenales y disminuye la disponibilidad de colesterol para la esteroidogénesis debido a que estos ésteres son un pobre sustrato para las hidrolasas (1,4). Las lesiones del sistema nervioso son más complejas y difíciles de explicar, se ha demostrado la correlación entre la anomalía histológica, el exceso de AGCML y la composición anómala de la mielina, pero no existe correlación entre los niveles de AGCML en suero, fibroblastos y la severidad del cuadro neurológico, ni entre el grado de severidad neurológica y la insuficiencia adrenal (1).

La rápida progresión del deterioro neurológico en la forma cerebral infantil y adulta está relacionada con la infiltración perivascular de linfocitos en la sustancia blanca cerebral, la cual está ausente o es débil en pacientes con Adrenomieloneuropatía (AMN) u otro fenotipo; llegando a la conclusión que el aumento de los AGCML es necesario, pero no suficiente para el desarrollo de la neuropatología (2).

Clínica: existe amplio rango de variabilidad fenotípica, los dos más frecuentes y que ocupan aproximadamente el 80 % del total de los casos es la forma cerebral infantil y Adrenomieloneuropatía (AMN) (5,12).

Formas Clínicas:

Infantil cerebral: es el fenotipo más severo y frecuente, el niño suele desarrollarse normalmente hasta los 4-8 años en que presenta signos de hiperactividad, irritabilidad, trastorno de la conducta, dificultad de aprendizaje y fracaso escolar. Aparecen además dificultades auditivas, alteraciones visuales, convulsiones focales o generalizadas. La enfermedad avanza rápidamente con paraparesia espástica, dificultades en la deglución, pérdida del habla, de la visión y de la audición, llegando a un estado vegetativo entre 1,9 -2 años a partir de los primeros síntomas neurológicos.

Adolescente cerebral: similar a la anterior con aparición de los síntomas entre 11-21 años.

Adulta cerebral: Rara, suele presentarse entre 20 -30 años con trastorno del comportamiento, demencia, convulsiones y otras deficiencias neurológicas. Su progresión es rápida, puede ser diagnosticada erróneamente como Esquizofrenia, Esclerosis múltiple o tumor cerebral.

Adrenomieloneuropatía (AMN): es el segundo fenotipo en frecuencia. Se inicia a los $27,6 \pm 8$ años y la progresión dura décadas, se afecta principalmente la médula espinal y los principales signos neurológicos son espasticidad y debilidad de las extremidades; la función adrenal y gonadal suelen estar alteradas (2).

Addison aislada: pacientes con enfermedad de Addison que no tienen afectación neurológica aparente, es posible que tardíamente aparezcan signos de AMN (13).

Asintomático: individuos identificados en los estudios familiares de pacientes sintomáticos que poseen la anomalía bioquímica pero que están neurologicamente intactos. Dados que hay fenotipos muy tardíos el seguimiento de estos individuos debe prolongarse durante años.

Existen fenotipos de ALD-X inusuales, se han descritos algunos casos con trastornos cerebrales prominentes y a veces con atrofia oligopontocerebral.

Entre un 15-20% de mujeres heterocigóticas desarrollan sintomatología neurológica, semejantes a los de la AMN pero de carácter más benigno y de inicio tardío entre $37,8 \pm 14,6$ años. Un 10% desarrollan demencia o trastornos visuales, la insuficiencia adrenal es en cambio muy rara en las mujeres (2,5, 12).

DIAGNÓSTICO: Se realiza apoyándonos en la clínica y en los resultados de los complementarios como: cuantificación del metabolito que se acumula, estudio del producto génico alterado, investigación a nivel del gen (14).

La forma cerebral infantil con insuficiencia adrenal suele ser clínicamente diagnosticada, por el contrario, las formas neurológicas puras o el Addison puro son diagnosticadas incorrectamente con más frecuencia. Los varones Adrenomieloneuropático y las mujeres heterocigóticas sintomáticas son a veces diagnosticadas como Esclerosis Múltiple, Tumores de médula espinal, Espondilosis cervical o Degeneración espinocerebral y la forma Cerebral del adulto como Esquizofrenia, Depresión, Alzheimer o Tumor cerebral. (2)

El diagnóstico presintomático y de mujeres heterocigóticas se realiza con la determinación de los niveles de AGCML en suero o fibroblastos (15), si se obtienen valores normales se realiza estudio de la mutación que es la forma segura de detectar portadoras (16). Existe la posibilidad de que el caso índice sea debido a una mutación germinal y que la madre no sea realmente heterocigótica, hecho que es importante dilucidar de cara al consejo genético.

Diagnóstico prenatal: Una vez identificado el sexo del feto, si es masculino, se realiza la cuantificación de los AGCML en amniocitos preferentemente, también se puede hacer análisis de fragmentos de ADN o análisis directo de la mutación.

El diagnóstico bioquímico se realiza cuantificando los niveles de AGCML en suero o plasma, mediante cromatografía de gases capilares (2).

Donde vamos a encontrar valores elevados de ácido hexacosanoico (C26:0) al igual que la relación del ácido hexacosanoico y behémico (C26:0 /C22:0). (17)

Técnicas de imágenes: la Tomografía axial computarizada (TAC) y la Resonancia Magnético Nuclear (RMN) constituyen un pilar fundamental en el estudio in vivo de enfermedades metabólicas con compromiso del sistema nervioso (18)

TAC: muestra generalmente una disminución simétrica de la densidad de la sustancia blanca fundamentalmente en áreas posteriores.

RMN: se puede detectar pequeñas áreas de baja señal en T1 e hiperseñal en T2, sobretodo en la cápsula interna, incluso en individuos presintomáticos (18,19).

Terapia: en la ALD-X las investigaciones acerca del tratamiento se ve reforzado por el hecho de que los varones son completamente normales al nacer y que las manifestaciones neurológicas aparecen después de los cuatro años, permitiendo una “VENTANA DE OPORTUNIDAD” a la terapia de reemplazo adrenoesteroide que corrige la insuficiencia suprarrenal y que mejora la calidad de vida del paciente (12,20). El trasplante de médula ósea (TMO) puede estabilizar y a veces revertir las alteraciones neurológicas en pacientes varones en la fase temprana de la forma cerebral de la enfermedad. El mecanismo mediante el cual el TMO beneficia al paciente es desconocido, pero son posibles los siguientes factores: provisión de enzimas al cerebro vía células derivadas de la médula ósea, proceso de inmunosupresión asociado al TMO y posible provisión de un gen modificador favorable(20,21).El reemplazo génico está siendo probado en modelos animales pero aún no está listo para el estudio en humanos (21).El tratamiento dietético con aceite de Lorenzo ha sido usado por más de una década en cientos de pacientes con sintomatología neurológica, su efecto preventivo en individuos neurológicamente intactos está aún en proceso de investigación (21). La dieta consiste en suministrar una mezcla de 1:4 de Glicerol trierucato (GTE) y Glicerol trioleato (GTO), la cual unida a restricciones dietéticas, normaliza los niveles plasmáticos de AGCML en cuatro semanas (3,12,19). Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados desarrollan una trombocitopenia moderada, estando el conteo plaquetario inversamente relacionado con los niveles de ácido erúico; en estos casos se suprime el GTE y se prosigue con GTO solo, que no afecta a las plaquetas, hasta que estas se normalicen. Hay también un cierto riesgo de generar una deficiencia de ácidos grasos esenciales y por lo tanto deben suplirse en la dieta. En conclusión la administración del tratamiento requiere una cuidadosa monitorización clínica, bioquímica y hematológica (12) .La modificación de la respuesta inflamatoria es de crucial importancia en la patogénesis de la lesión desmielinizante, los intentos de modificarlas mediante inmunosupresión con ciclofosfamida no ha tenido éxitos y el suministro endovenoso de inmunoglobulinas ha dado un resultado muy desigual, el Interferón beta reduce la respuesta inflamatoria en la Esclerosis Múltiple y la Talidomida en la Lepra, por lo que se ha formulado la hipótesis de que ambos podrían reducir o eliminar la respuesta inflamatoria en la ALD-X y convertir la forma rápidamente progresiva en formas más benignas (1,2).

Terapia sintomática: Debe establecerse un programa que complemente e integre médicos, enfermeras, dietista, programa escolar, soporte a la familia y contactos con asociaciones de padres, además de Asesoramiento Genético para los padres y familiares. Algunos cambios de comportamiento como en el

ciclo de sueño-vigilia, pueden beneficiarse del tratamiento con sedantes suaves de administración nocturna (Hidrato de cloral, 10-50 mg por kg). En las exacerbaciones episódicas agudas del tono muscular, el Baclofen en dosis gradualmente crecientes (5mg dos veces al día hasta 25mg cuatro veces al día) (2).

CONCLUSIONES

La Adrenoleucodistrofia es una enfermedad familiar ligada al cromosoma X, que aparece en varones, generalmente menores de 10 años, con un curso tórpido hacia la muerte pocos años después de su inicio, caracterizada por la acumulación de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (C24-C30) en sangre, sistema nervioso, corteza suprarrenal y testículos. En el sistema nervioso se produce desmielinización y daño neurológico importante. El defecto enzimático está a nivel de los peroxisomas donde se ha encontrado carencia de una proteína de membrana (ALDP) que participa en la activación de los AGCML para su oxidación. El diagnóstico precoz de la enfermedad permite a través de un tratamiento dietético demorar la aparición del daño neurológico y mejorar la calidad de vida del paciente y se realiza determinando los niveles elevados de AGCML en sangre y se confirma con el estudio de la mutación a nivel del gen. Actualmente no existe tratamiento curativo y se trabaja intensamente en busca de una terapia génica.

ABSTRACT

Taking into account than during next month in Medical Genetic Center in our country molecular diagnosis of different kind of illnesses, including the peroxisomal. A bibliographical review of adrenalen kodystrophy linked to chromosome X (ALD-X) that is one of the more frequent peroxisomal illnesses showing the most relevant aspects of the entity as to genetic clinical, pathophysiology early, diagnosis what will allow and adequate and treatment according to the existing possibilities in our environment.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Maydata AG, Carteyon IM, Gonzáles OL, Espina AL, Del Pino MM, et al, Metabolismo de los lípidos. Debate (video) Villa Clara: Departamento de Ciencias Fisiológicas Bioquímicas FCM; 2002.
2. Calzada Sierra JD, Gómez Fernández L, Sánchez Catases C. Adrenoleucodistrofia a propósito de un caso. Rev. Neurol 2001; 32(4):393-400.
3. Novoas F. Enfermedades Peroxisomales. En: Colombo M, Camejo V, Raimonn E. Errores Innatos en el Metabolismo del niño. 1ra ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1999. 167-173.
4. Moser H. Enfermedades asociadas con alteraciones en proteínas Peroxisomales aisladas, entre ellas la ALD-X. Rev. Neurol 1999; 28(1):55-58.
5. López-Terradas JM, Márquez MA, Salgado Lloret T, Pico GH. Adenoleucodistrofia. Nuestra experiencia en 27 casos. Rev. Neurol 2000,31(7):668-669.
6. Crumrine PK. Degenerative Central Nervous System Diseases, Pediatr Rev2001; 23(9):370-371.
7. Kirk and Ruiz; X-linke Adrenoleukodystrophy. The Australasiam experience. Am J Med Génét 1999; 28(76) 420-423.
8. Jiménez GS. Temas libres orales sobre: Consecuencias Metabólicas de la Ausencia de la proteína de membrana peroxisomal 70 KDA (PMP70). II Congreso Latino Americano de Errores Innato del Metabolismo y Pesquisa Neonatal 1999. Santiago de Chile. Libro de resumen: Editorial Caopolican Servicios Gráficos 1999;(0-10).
9. Kemp S. ABCD1 Mutations and the X-Linke Adrenoleukodystrophy mutation date base: Role in diagnosis and clinical correlations. Hum Mutal 2001 ;(18)499-515.
10. Di Rocco M. Phenotic heteroneity of on adult form Adrenoleukodystrophy in monozyotic twins. Am.Neurol 2001; (50)424-425.
11. Muller R, Young I. Patrones de Herencia. En: Emery´s Genética Médica. 10ma ed. Madrid: Marban Libros SL; 2001.99-108.
12. Wonders RJ, Borth PG, Heymans HS. Peroxisomal Disorders. En. Rimoin Connor JM, Pyeritz RE, Karf BR. Emery´s and Rimaín´s. Pciples and Practice of Medical Geneties. 4ta ed. London: Churchill Livingstone; 2002. 2752-2784.

13. Ronghe MD, Berton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster NH, Armitage M, et al. The Importance of testing for Adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's Diseases. Arch Dis Child 2002; 86(9): 185.
14. Pampols T, Girós M. Estrategia de diagnóstico de Leucodistrofia en un Laboratorio de genética Bioquímica. Experiencia en 176 casos. XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica. Madrid. Rev. Neurol 1999; 29(6) 546.
15. Cuadrado M, Baldosa M. Enfermedades metabólicas y degenerativas. Adrenoleucodistrofia ligada al X. XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica. Madrid. Rev. Neurol 1999; 29(6)545.
16. Moser A. Conferencia sobre: Exámenes de Laboratorio en enfermedades Peroxisomales. II Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal 1999. Santiago de Chile. Libro de Resumen: Editorial Caupolican Servicios Gráficos 1999; (C-3).
17. Wonders R, Schutgens R, Borth P. Peroxisomal disorders. In: Blau N, Duran M, Blaskories M. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 5th ed. London: Chapman and Holl; 1999. 359-376.
18. Salinas M. Conferencia sobre: Resonancia Nuclear Magnetica y Tomografía Axial Computarizada en Enfermedades Peroxisomales. II Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal 1999. Santiago de Chile. Libro de Resumen: Editorial Caupolican Servicios Gráficos 1999; (C-2).
19. Medero M, Sevilla J. Transplante de progenitores hematopoyéticos en la Adrenoleucodistrofia ligada al X. Rev. Neurol. 2001; 33(39) 225-277.
20. Moser H. Conferencia sobre Aproximaciones terapéuticas en enfermedades Peroxisomales. II Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal 1999. Santiago de Chile. Libro de Resumen: Editorial Caupolican Servicios Gráficos 1999; (C-4).
21. Moser H. Diagnóstico y tratamiento en enfermedades Peroxisomales: Adrenoleucodistrofia. II Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal 1999. Santiago de Chile. Libro de Resumen: Editorial Caupolican Servicios Gráficos 1999; (C-12).