

Adrenoleucodistrofia ligada al X: presentación de tres casos. Importancia del diagnóstico precoz

X-linked adrenoleukodystrophy: a report of three cases. The importance of early diagnosis

Lic. Marta López Úbeda,^a Dr. Antonio de Arriba Muñoz,^a Lic. Marta Ferrer Lozano,^a
Dr. José I. Labarta Aizpún^a y Dra. María C. García Jiménez^b

RESUMEN

La adrenoleucodistrofia ligada al X es el trastorno peroxisomal más común. Se debe a mutaciones en el gen *ABCD1*, lo que ocasiona un acúmulo de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en el suero, la corteza adrenal y la sustancia blanca del sistema nervioso central. La clínica se caracteriza por deterioro neurológico e insuficiencia suprarrenal con un pronóstico devastador.

Se presenta un primer caso clínico de adrenoleucodistrofia ligada al X con evolución fatal que permitió identificar a dos familiares asintomáticos e instaurar un tratamiento preventivo. Aunque, en la actualidad, no existe un tratamiento curativo definitivo, hay que destacar la importancia del estudio familiar de pacientes en situación de riesgo para poder instaurar un tratamiento preventivo precoz y dar un asesoramiento genético adecuado.

Palabras clave: adrenoleucodistrofia ligada al X, ácidos grasos de cadena larga, *ABCD1*, enfermedades desmielinizantes.

ABSTRACT

X-linked adrenoleukodystrophy is the most common peroxisomal disorder. This disease is caused by a defect in the *ABCD1* gen. Saturated very long chain fatty acids are accumulated in serum, adrenal cortex and central nervous system white matter. The clinical spectrum is characterized by progressive neurological dysfunction and adrenal insufficiency with a devastating prognosis.

We report a first case of X-linked adrenoleukodystrophy with fatal evolution which identified two asymptomatic family members and established a preventive treatment.

Although there is no definitive cure, we stress the importance of family study and evaluation of the individual in situation of risk to establish an early preventive treatment and to give in each particular situation suitable professional advice.

Key words: X-linked adrenoleukodystrophy, very long-chain fatty acids, *ABCD1*, demyelinating diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e279>

- Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Unidad de Neurometabolismo Pediátrico, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Lic. Marta López Úbeda: marta.lopez.ubeda@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-10-2016

Aceptado: 9-6-2017

Cómo citar: López Úbeda M, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, et al. Adrenoleucodistrofia ligada al X: presentación de tres casos. Importancia del diagnóstico precoz. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5): e279-e281.

INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X) es el más común de los trastornos peroxisomales. Se trata de un trastorno metabólico caracterizado por una alteración desmielinizante peroxisomal, que conduce a una acumulación anormal en el plasma y en los tejidos de ácidos grasos saturados de cadena muy larga.¹ Presenta una incidencia en torno a 1/17000-20000 recién nacidos varones y es responsable de hasta el 10% de los casos de insuficiencia suprarrenal (ISR) en varones.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Caso 1: Niño de siete años, sin antecedentes familiares de interés, que consultó por cambios de comportamiento desde hacía 2 meses. Antecedente hacía 2 meses de cuadro de encefalitis afebril (cuadro de cefalea intensa, asociado a somnolencia, decaimiento, vómitos, que alternaba episodios de desorientación y agitación con otros de tranquilidad y lucidez). Se realizó un estudio analítico con gasometría, bioquímica, iones, hemograma y punción lumbar, que fueron normales; en la resonancia magnética nuclear craneal (RMNC) realizada, se observaron hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular posterior que no captaban contraste. El electroencefalograma presentaba un trazado lento con ondas deltas parietotemporales derechas. Se inició antibioterapia y corticoide intravenoso con mejoría progresiva clínica hasta su desaparición. Desde el ingreso, presentó empeoramiento neurológico progresivo con disfasia y bradipsiquia. En la exploración, se observó hiperpigmentación de piel generalizada, conducta repetitiva, torpeza motora e inestabilidad en la marcha. Se solicitó perfil de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en suero con elevación de los ácidos grasos C24:0,

C26:0 compatible con ADL-X, que se confirmó mediante el análisis de AGCML en el cultivo de fibroblastos. En el estudio molecular, se detectó una mutación en hemicingosis p.Y174C en el exón 1 del gen *ABCD1*.

En la analítica sanguínea, presentó hormona corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*; ACTH): 2076 pg/ml (valor normal -VN-: 5-46); cortisol: 3,1 µg/dL (VN: 5-25); aldosterona: 153,3 pg/ml (VN: 25-315); y renina: 81,4 pg/ml (VN: 2,8-39,9), con iones normales. Tras el diagnóstico de ISR primaria, se inició un tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona (15 mg/m²/día/8 horas) y 9- α -fluorhidrocortisona (50 µg/día).

Presentó deterioro neurológico progresivo con epilepsia, tetraparesia espástica, pérdida de sostén cefálico y de control de esfínteres, ausencia de lenguaje con empeoramiento de las funciones visuales: *exitus* a los 11 años de edad.

Casos 2 y 3: Niño de 4 años (hermano del caso 1) y lactante de 10 meses (primo hermano de los casos 1 y 2) con diagnóstico de ADL-X tras el estudio familiar con patrón en suero y fibroblastos de AGCML y estudio genético compatible (ambas madres portadoras de dicha mutación en heterocingosis). Estando clínicamente asintomáticos, presentaron, en la analítica, ISR primaria con elevación de ACTH (528 y 357 pg/ml, respectivamente), cortisol (10,8 y 10,2 µg/dL, respectivamente) e iones normales, y se inició un tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y 9- α -fluorhidrocortisona. Ambos casos, en tratamiento con aceite de Lorenzo (3 ml/kg/día), sin presentar efectos secundarios. A los 5 años de edad, el caso 2 presentó una lesión hiperintensa en la sustancia blanca que no captó contraste, por lo que se sometió a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos sin conseguir evitar la progresión radiológica. Actualmente, tienen 10 y 5 años, respectivamente, y están clínicamente asintomáticos, con RMNC estable en el caso 2 y normal en el 3.

DISCUSIÓN

La ALD-X es un desorden determinado genéticamente que está localizado en el cromosoma Xq28, debido a mutaciones en el gen *ABCD1*.^{2,3} Se han descrito más de 600 mutaciones de este gen que se localizan a lo largo de los exones y zonas flanqueantes intrónicas, si bien el fenotipo no se correlaciona con el tipo de mutación. Este gen codifica una

proteína transmembrana peroxisomal (ALDP) que se encuentra implicada en el transporte de los ésteres de coA-AGCML desde el citosol al peroxisoma, lo que da lugar a una disminución de la degradación de los ácidos saturados de cadena muy larga y resulta en un acúmulo de estos ácidos grasos. El acúmulo de AGCML en las células gliales produce una desestabilización de la vaina de mielina y deterioro de la función axonal. Además, este acúmulo de AGCML afecta a la corteza suprarrenal y las células de Leydig, lo que produce insuficiencia suprarrenal primaria e insuficiencia testicular.^{1,4,5}

Existe una gran variabilidad fenotípica, desde una forma grave cerebral infantil a individuos asintomáticos, pasando por una forma de paraparesia lentamente progresiva del adulto o adrenomielseuropatía.

En la forma cerebral infantil, los primeros síntomas se manifiestan en niños varones entre los 4 y los 8 años y, más raramente, en adolescentes y adultos. Durante los primeros años de vida, estos niños son normales y, a partir de los 4-8 años, presentan un amplio espectro de signos y síntomas, entre los que se destaca el deterioro cognitivo y neurológico progresivo. En general, comienzan con trastornos del comportamiento y del rendimiento escolar, y se instaura rápidamente una tetraparesia espástica con afectación bulbar y pérdida de habilidades adquiridas seguida de una falta de coordinación, deterioro visual y auditivo, que progresa a un estado vegetativo con un desenlace fatal y devastador en pocos años (3-5 años). En la RMN cerebral, se observa desmielinización de la sustancia blanca, generalmente, bilateral y de predominio periventricular posterior. Las lesiones se cuantifican según el método de Loes y col.⁶ Existe una marcada variabilidad fenotípica, incluso, intrafamiliar,⁵ lo que se puede corroborar en esta familia. No existe una clara correlación entre el genotipo y el fenotipo.

La insuficiencia suprarrenal aparece en el 70% de los pacientes y, en general, suele ser la presentación inicial, años o, incluso, décadas antes de la aparición de los síntomas neurológicos.⁷ Es el único signo en un 10% de los pacientes con ADL-X. Es importante, en todo paciente con diagnóstico de ADL-X, realizar siempre una evaluación analítica de la función suprarrenal porque, en la mayoría de los casos, puede existir alteración de esta, aunque no presente clínica, lo que precisa tratamiento sustitutivo,^{5,8} como ocurre en los casos 2 y 3.

Las mujeres heterocigotas de ADL-X presentan, en la mitad de los casos, una alteración neurológica, generalmente, a partir de la cuarta década de la vida con una progresión muy lenta.

El diagnóstico bioquímico se establece determinando un acúmulo de la concentración plasmática de AGCML, fundamentalmente, el ácido hexacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0), así como la relación de ellos con el ácido behénico (C22).⁵ También pueden determinarse los niveles de AGCML en leucocitos de sangre por cromatografía gaseosa-espectrometría de masas, lo que mejora la sensibilidad para identificar heterocigotos al combinar ambas técnicas. El diagnóstico bioquímico y molecular permite realizar el consejo genético a las familias afectas mediante diagnóstico prenatal y de portadores, así como identificar familiares asintomáticos, como en los casos 2 y 3, en los que es posible la instauración de un tratamiento preventivo.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo definitivo. La restricción en la dieta de los AGCML no resulta eficaz, ya que, hoy en día, es conocido que persiste la síntesis endógena. Los pacientes sin clínica neurológica reciben tratamiento con aceite de Lorenzo (mezcla de glicerol trioleato –GTO– y glicerol trierucato –GTE–), que parece que puede retrasar la progresión de la enfermedad al reducir la síntesis de AGCML por la inhibición competitiva de la enzima responsable de la elongación de los ácidos grasos saturados. Sin embargo, resulta ineficaz para detener el proceso clínico en formas moderadas y graves, y se utiliza como tratamiento preventivo. Entre sus efectos secundarios, se encuentra la trombocitopenia y linfocitopenia.^{8,9} Además, se cree que factores del sistema inmune podrían intervenir en la patogenia de las lesiones cerebrales, por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos se perfila como el tratamiento de elección para la afectación cerebral precoz y permite estabilizar o remitir las lesiones cerebrales de desmielinización en etapas tempranas, sin ser eficaz en fases avanzadas.^{10,11}

La lovastatina y el fenilacetato de sodio han sido propuestos como tratamiento porque parece que reducen la concentración de AGCML, pero, en la actualidad, son utilizados solo en ensayos clínicos.^{12,13} Del mismo modo, se está investigando acerca de la terapia génica.¹⁴

Se debe destacar la importancia del

diagnóstico de un paciente afecto, que permite detectar mujeres heterocigotas a las que ofrecer un asesoramiento genético prenatal, así como diagnosticar a otros familiares varones con expresión fenotípica distinta y con posibilidad de ser afectados, lo que permite detectar de forma precoz las complicaciones e instaurar un tratamiento preventivo, sin poder predecir la evolución a largo plazo de estos pacientes.¹⁵ ■

REFERENCIAS

- Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51.
- Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005;294(24):3131-4.
- Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001;18(6):499-515.
- Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014;98:135-42.
- Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(9):1465-74.
- Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61(3):369-74.
- Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E925-8.
- Rizzo WB, Watkins PA, Phillips MW, et al. Adrenoleukodystrophy: Oleic acid lowers fibroblast saturated C22-26 fatty acids. *Neurology* 1986;36(3):357-61.
- García Pellicer J, Monte Boquet E, Galduf Cabañas J, et al. Aceite de Lorenzo en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia: ¿Esperanza o realidad? *Farm Hosp* 1996;20(1):1-7.
- Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14(10):486.
- Hudspeth MP, Raymond GV. Immunopathogenesis of adrenoleukodystrophy: current understanding. *J Neuroimmunol* 2007;182(1-2):5-12.
- Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2010;362(3):276-7.
- Kemp S, Wanders RJ. X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Mol Genet Metab* 2007;90(3):268-76.
- Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Methods Enzymol* 2012;507:187-98.
- Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):1049-54.