

# Adrenoleucodistrofia: reporte de caso

## Adrenoleukodystrophy: Case report

Julio Sifuentes-Moreno,<sup>1</sup> Helard Manrique-Hurtado,<sup>2</sup> José Solís-Villanueva,<sup>2</sup> Valentín Alberto Quintanilla,<sup>1</sup> Magnolia Navarro-Falcón,<sup>1</sup> Max Acosta-Chacaltana,<sup>1</sup> Mariano Arévalo-Oropeza<sup>1</sup> y Milena Cárdenas-Chávez<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se reporta el caso de un adulto afectado con enfermedad de Addison debido a una patología poco frecuente en nuestro medio, como es la adrenoleucodistrofia. Se describen las manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal con alteraciones del sistema nervioso central y periférico, así como las típicas lesiones en los estudios de neuroimágenes.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, adrenoleucodistrofia

### ABSTRACT

We report the case of an adult affected with Addison's disease due to a rare condition in our country, such as adrenoleukodystrophy. It is described the clinical manifestations of adrenal insufficiency with impaired central and peripheral nervous system and the typical lesions in neuroimaging studies.

**KEY WORDS:** Adrenal insufficiency, Addison's disease, adrenoleukodystrophy

### INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) es una enfermedad peroxisomal, donde hay incapacidad para degradar los ácidos grasos libres de cadena muy larga (AGCML), como producto de la mutación del gen ABCD1.

Clínicamente, se trata de una enfermedad polimorfa que puede afectar el cerebro, la médula espinal, los nervios periféricos, las glándulas adrenales y los testículos.

El diagnóstico de la ALD-X se basa en la presentación clínica, las neuroimágenes y el estudio de los AGCML. El estudio mutacional corrobora el diagnóstico.

Por lo infrecuente de esta patología, como causa de insuficiencia suprarrenal y sus características propias de evolución y manejo, se reporta el caso de una persona con adrenoleucodistrofia atendido en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 45 años, natural y procedente de Piura, agricultor.

Antecedentes personales: diagnóstico de enfermedad de Addison (EA), desde los 22 años, en tratamiento con prednisona, 7,5 mg/d, hospitalizado en dos oportunidades en el hospital, en el año 2007.

Antecedentes familiares: hermano mayor con diagnóstico de EA desde la infancia, falleció a los 20 años.

1. Médico residente de Endocrinología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

2. Médico endocrinólogo, Servicio de Endocrinología, Hospital Arzobispo Loayza, Lima, Perú.



## Enfermedad actual

El paciente ingresó por conducta desinhibida, agitación psicomotriz de instalación progresiva, no podía caminar por debilidad en miembros inferiores. Había suspendido la prednisona en las dos semanas previas.

## Al examen físico

Presión arterial, 80/50 mmHg; frecuencia cardiaca, 104 latidos/min; frecuencia respiratoria, 12/min. Deshidratado, piel pigmentada; tiroides, pulmones, cardiovascular y abdomen, sin alteraciones. Sistema nervioso: orientado, agitado, inquieto, actitud desordenada; cuadriparesia flácida, a predominio de los miembros inferiores; reflejos 3+/4+, reflejo palmomentoniano positivo.

## Exámenes auxiliares

Al ingreso: en el hemograma, leucocitos, 4 000/ $\mu$ L (segmentados, 65%; abastionados, 3%; monocitos, 0%) y linfocitos, 16%. Glucosa, 150 mg/dL; sodio, 99 mEq/L; potasio, 4,2 mg/dL; creatinina 1,1 mg/dL; urea, 42 mg/dL; TSH, 2,4  $\mu$ UI/mL (normal: 0,3-5 2,4  $\mu$ UI/mL); T<sub>4</sub> libre, 0,9 ng/dL (0,8-2,5 ng/dL).

Electromiografía: polineuropatía axonal difusa de los cuatro miembros.

Test psicométricos: frontalización.

Resonancia magnética: desmielinización a predominio de lóbulos parietooccipitales, en forma difusa; atrofia cortical. (Figuras 1 y 2).

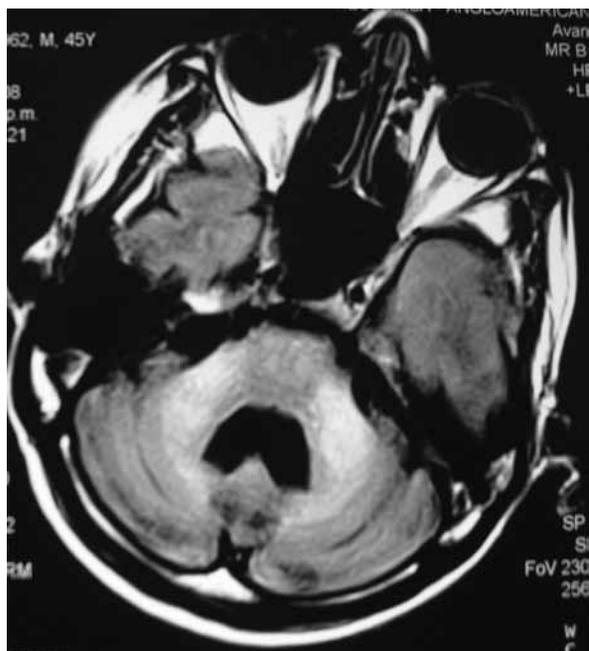


Figura 1. Desmielinización cerebelosa

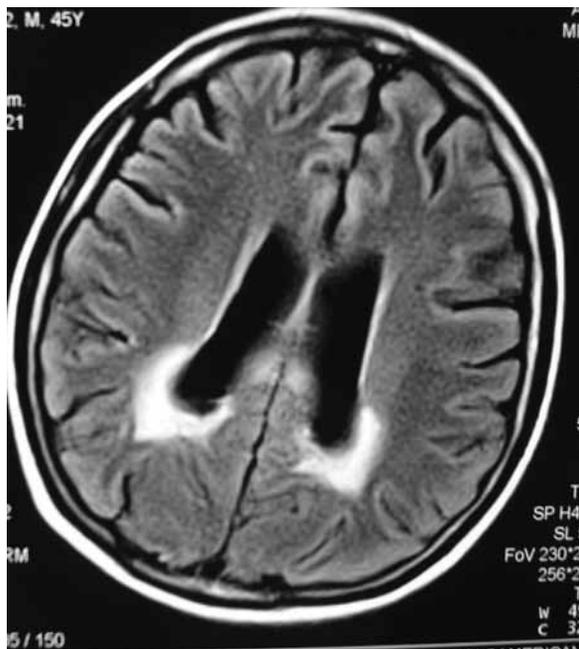


Figura 2. Desmielinización parietooccipital bilateral, asociado a atrofia cortical

## Evolución

Se inició tratamiento de la hiponatremia de acuerdo a protocolo de manejo, se repuso fluidos, electrolitos y se reinstaló corticoides, pero el cuadro neuropsiquiátrico no mejoró. El paciente continuó con una conducta psicótica y con deterioro neurológico en forma progresiva. Ocho meses después del alta el paciente, postrado y sin reconocer a sus familiares, falleció. Los familiares no aceptaron la necropsia del paciente.

## DISCUSIÓN

La ALD-X tiene una incidencia de 1:42 000 nacimientos y una frecuencia de portadores de 1:16 800 (homicigotos y heterocigotos sintomáticos). Se ha comprobado la incapacidad para degradar los AGCML en la ALD-X. Esta incapacidad se debe a la mutación del gen ABCD1, localizado en el cromosoma Xq28, que codifica la proteína ALDp. Esta molécula interviene en el proceso de transporte de sustratos lipídicos, entre ellos, los AGCML, del citoplasma al lumen del peroxisoma para su metabolismo.<sup>(1,2)</sup>

La patogénesis en la ALD-X se relaciona directamente con la acumulación de AGCML, que actúan como antígenos y generan una reacción inflamatoria en los tejidos afectados. Los causantes de la destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos en el sistema nervioso

son los linfocitos, astrocitos y macrófagos reactivos. Asimismo, a nivel de la corteza suprarrenal disminuye la utilización de precursores para la formación de esteroides, además de alterarse la respuesta al estímulo de ACTH.<sup>(2,3)</sup>

Clínicamente, se trata de una enfermedad polimorfa que puede afectar el cerebro, la medula espinal, los nervios periféricos, las glándulas adrenales y los testículos. En el caso de nuestro paciente, ocurrió la afectación cerebral (clínico: comportamiento psicótico y en imágenes: desmielinización de lóbulos parieto-occipitales), sistema nervioso periférico (cuadriparesia flácida y polineuropatía axonal difusa), y de las glándulas adrenales (enfermedad de Addison).<sup>(1,3,4)</sup>

La ALD-X presenta diferentes formas fenotípicas que se clasifican en función de la edad de aparición de los síntomas y del tipo de afectación del sistema nervioso. Hay que tener en cuenta que la afectación adrenal puede presentarse a cualquier edad y es independiente del tipo de afectación neurológica. Fenotipos distintos pueden coexistir dentro de una misma familia, lo que está a favor de la existencia de un gen modificador que altera las manifestaciones fenotípica, aunque no se excluyen factores ambientales y epigenéticos. Por ejemplo, el paciente del caso reportado tuvo un familiar muy sugerente de haber presentado la misma patología con una forma más severa de evolución.

Las principales formas clínicas de la ALD-X son: 1) forma cerebral infantil, desde los dos hasta los diez años, (34%), presenta labilidad emocional, hiperactividad, problemas escolares y alteraciones auditivas y visuales, evolución a estado vegetativo rápidamente; 2) forma cerebral, de inicio en la adolescencia y la edad adulta en un 7 y 14%, respectivamente; 3) adrenomieloneuropatía, (27%), de curso muy lento y exclusivo de la edad adulta, entre la segunda y la cuarta década, que afecta a la medula espinal, con alteración en la marcha, debilidad e insensibilidad en las piernas, alteraciones esfinterianas e impotencia; la insuficiencia adrenal está presente en dos tercios de los pacientes, y los cambios cerebrales en el 50%; 4) del 10% al 20% de los pacientes solo padecen insuficiencia suprarrenal, Addison primario, sin afectación neurológica; 5) forma asintomática, libre de disfunciones adrenal y neurológica, solo con elevación de los AGCML; pacientes con riesgo muy elevado de desarrollar los fenotipos antes mencionados; 6) más de la mitad de las mujeres heterocigotas presentan alteración neurológica; suele iniciarse a partir de la cuarta década, con una progresión muy lenta y síntomas parecidos a la adrenomieloneuropatía; las afectaciones cerebral y adrenal son muy raras en ellas. El paciente

del reporte presentó el tipo adrenomieloneuropatía con afectación cerebral y adrenal concomitantemente.<sup>(1,3,4)</sup>

El diagnóstico de la ALD-X se basa en la presentación clínica, las neuroimágenes y en el estudio de los AGCML (ácido hexacosanoico, C26:0; lignocérico, C24:0; relación de estos con el ácido behénico, C22:0). Al paciente se le realizó el diagnóstico basado en el cuadro clínico, el antecedente familiar (un segundo varón en la familia) y sin compromiso en mujeres (compatible con el modo de herencia ligado al cromosoma X), además de los estudios de neuroimagen, que presentaban las clásicas lesiones de desmielinización, a predominio de la región parietooccipital. Hasta el momento no se ha conseguido la comprobación bioquímica y menos el estudio genético, al no estar disponibles en nuestro medio. El diagnóstico bioquímico en los familiares de un paciente con ALD-X es crucial, ya que permite diagnosticar a los varones homocigotos presintomáticos, en los que es posible la instauración de un tratamiento preventivo, y a las mujeres heterocigotas, a las que se les podría ofrecer consejería genética. Así, en el presente caso, si el paciente hubiese tenido hijas, es posible que ellas fueran portadoras (heterocigotas); en cambio, si hubiese tenido hijos, ellos serían sanos, debido al tipo de herencia ligada al cromosoma X.

El estudio de la mutación corrobora el diagnóstico pero no brinda más información sobre la evolución del paciente. El estudio de la mutación es definitivo para la identificación de las heterocigotas, ya que la utilización de los incrementos de los AGCML en suero y/o fibroblastos permite tan solo la detección de un 80% de los casos. Otra importancia del estudio genético, es que al identificarse la mutación específica de un sujeto afectado, el estudio de los portadores es menos oneroso, puesto que se utilizaría un PCR más específico, y se evitaría el análisis bioquímico poco accesible.<sup>(1,3,4)</sup>

Con respecto al tratamiento, está demostrado que el reemplazo hormonal con corticoides es necesario si se presenta insuficiencia adrenal. Así mismo, es importante la dieta que debe contener bajas cantidades de alimentos con AGCML y disminuir el total de calorías aportada por lípidos. Existe una mezcla de lípidos (mezcla de glicerol trioleato/glicerol trierucato, en una proporción 4:1), llamada aceite de Lorenzo. Este aceite contiene precursores que compiten con los ácidos grasos saturados (C16:0, C18:0) en el proceso de elongación, lo que permite reducir los niveles de C26:0, con el fin de disminuir los niveles de AGCML. Esto no mejoraría la afectación en el sistema nervioso sino que haría más lenta la progresión de la misma; aunque es un tratamiento actualmente muy controversial. En los varones con adrenomieloneuropatía



se ha demostrado la estabilización de la progresión de la mielopatía. En la actualidad, el aceite de Lorenzo sigue siendo estudiado; sin embargo, debido a los riesgos de desarrollar enfermedad cerebral infantil, se sugiere que se utilice en niños identificados presintomáticos en colaboración con un programa de vigilancia para la enfermedad cerebral. Se recomienda que este tratamiento solo sea llevado a cabo por centros con la capacidad para proporcionar supervisión con resonancia magnética, orientación nutricional y medición de los AGCML y otros ácidos grasos esenciales. La utilización en adultos no se recomienda en la actualidad, a menos que sea dentro de un marco de estudio que evalúa la eficacia del aceite y la dieta. El aceite de Lorenzo ha llevado a unos niveles normales de AGCML, pero esto no ha alterado el progreso del deterioro neurológico.<sup>(8)</sup> Otro tratamiento es el trasplante de células hematopoyéticas, que pueden entrar al sistema nervioso central y transformarse en microglías –que degradarán los AGCML– o de proveer factores correctivos que previenen la evolución de las formas cerebrales, pero aún está en fase experimental. Sin embargo, cabe resaltar el mal pronóstico de esta patología, pues los pacientes afectados fallecen invariablemente, sobretudo, por la degeneración cerebral progresiva y otras complicaciones asociadas, como sucedió en el paciente descrito en el presente caso.<sup>(5-7)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Girós M, Gutiérrez-Solana LG, Pedrón C, Coll J. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X [monografía en Internet]. Instituto de Bioquímica Clínica. Barcelona. 2009. URL disponible en: <http://www.ae3com.org/protocolos/protocolo6.pdf> (Fecha de acceso: 01-02-10).
2. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW. Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol*. 2001;49:512-517.
3. Moser H, Mahmood A, Raymond G. X-linked Adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):140-151.
4. 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.
5. Moser HW, Raymond GV, Koehler W, Sokolowski P, Hanefeld F. Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleatetriercate ('Lorenzo's oil') therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol*. 2003;544:369-87.
6. García Pellicer, J, Monte Boquet E, Galduf Cabañas J, Chicano Piá P. Aceite de Lorenzo en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia: ¿esperanza o realidad? *Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Farm Hosp*. 1996;20(1):1-7.
7. Semmler A, Köhler W, Jung H. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(9):1367-1379.
8. Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11<sup>th</sup> ed. Canada: Elsevier; 2008.

Correspondencia a:  
Dr. Max Acosta Chacaltana, [maxacostaperu@yahoo.es](mailto:maxacostaperu@yahoo.es)

Fecha de recepción: 19-08-10.  
Fecha de aceptación: 10-09-10.