

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X: REPORTE DE DOS CASOS CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Daniel Cruz Montesinos^{1*}, Mirian Chávez Valarezo², Verónica Idrovo Alvarado²,
Margot Orellana Vasconez², Lety Muzzio Prott³, Elsa Pillasagua Carrera⁴, Nohelia Alava Vera²

DOI: 10.48018/rmv.v34.i1.4



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 Internacional.

- 1 Hospital Pediátrico Roberto Gilbert Elizalde. Servicio de Neurología. Guayaquil-Ecuador.
2 Hospital Pediátrico Roberto Gilbert Elizalde. Servicio de Pediatría. Guayaquil-Ecuador.
3 Hospital Pediátrico Roberto Gilbert Elizalde. Servicio de Genética. Guayaquil-Ecuador.
4 Hospital Pediátrico Roberto Gilbert Elizalde. Servicio de Endocrinología. Guayaquil-Ecuador.

ORCID ID:

Daniel Cruz Montesinos:
orcid.org/ 0000-0002-6417-9164
Mirian Chávez Valarezo:
orcid.org/ 0009-0000-7780-7994
Verónica Idrovo Alvarado:
orcid.org/ 0000-0002-0084-1657
Margot Orellana Vasconez:
orcid.org/ 0000-0002-0799-6045
Lety Muzzio Prott:
orcid.org/ 0009-0001-0704-6736
Elsa Pillasagua Carrera:
orcid.org/ 0009-0002-7084-3997
Nohelia Alava Vera:
orcid.org/ 0009-0007-7494-381X

*Corresponding author: Daniel Cruz Montesinos
E-mail: andrea.fima_95@hotmail.com

Received: 01 - Apr - 2023
Accepted: 28 - Jul - 2023
Publish: 01 - Jan - 2024

CARE 2017 Check List statement: The authors have read the CARE 2017 Check List and the manuscript was prepared and revised according to the CARE 2017 Checklist.

Conflict of interest: The authors have full freedom of manuscript preparation, and there were no potential conflicts of interest.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

CRedit - Contributor Roles Taxonomy:

Conceptualización: DC - MC, Curación de datos, Análisis formal Investigación, Metodología, Redacción, borrador original, Adquisición de fondos, Supervisión y Validación: DC - MC - NA, Redacción, revisión y edición: EP - LM - VI.
Todos los autores han revisado y aprobado la versión final del manuscrito.

Forma de citar este artículo: Cruz D, Chavez M, Idrovo V, Orellana M, Muzzio L, Pillasagua E, Alava, N ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X: Reporte de dos casos con insuficiencia suprarrenal. Rev Med Vozandes. 2023; 34 (2): 37-43

Resumen

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad que induce a una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga, generando acumulación de estos en los tejidos, desmielinización inflamatoria a nivel de sustancia blanca cerebral y cerebelosa. Se presentan dos casos clínicos, un escolar de ocho años y un adolescente de doce años, que presentaron elementos de encefalopatía aguda, hiperpigmentación en piel, insuficiencia adrenocortical, y desmielinización parieto-occipital. Mediante el estudio molecular se identificaron dos variantes de gen ABCD1. Los pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal con hidrocortisona, en un paciente se decidió el uso de antioxidantes.

Conclusión

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad catastrófica y letal. Recomendamos su inclusión dentro del programa nacional de tamizaje metabólico neonatal.

Palabras clave: adrenoleucodistrofia, insuficiencia suprarrenal, desmielinización, ácidos grasos de cadena muy larga.

Summary

X-LINKED ADRENOLEUCODYSTROPHY: REPORT OF TWO CASES WITH ADRENAL INSUFFICIENCY

Adrenoleukodystrophy is a disease that induces an alteration in the metabolism of very long-chain fatty acids, generating accumulation of these in tissues, inflammatory demyelination at the level of brain and cerebellar white substance. We present two clinical cases, an eight-year-old schoolboy and a twelve-year-old teenager, which presented elements of acute encephalopathy, skin hyperpigmentation, adrenocortical insufficiency, and parieto-occipital demyelination. The molecular study identified two variants of the ABCD1 gene. Patients received hormone replacement therapy with hydrocortisone, in one patient the use of antioxidants was decided.

Conclusion

Adrenoleukodystrophy is a catastrophic and lethal disease. We recommend its inclusion in the national neonatal metabolic screening program.

Keywords: adrenoleukodystrophy, adrenal insufficiency, demyelination, very long-chain fatty acids.

INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ADL-X), es una enfermedad de carácter metabólico, con alteración en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCL) generando acumulación de éstos en los tejidos (corazón, músculo esquelético, hígado, cerebral) y desmielinización inflamatoria¹.

La incidencia estimada de ADL a nivel internacional en el screening neonatal es de 1:21.000 en varones y 1:16.800 en mujeres².

Es una enfermedad progresiva caracterizada por mielopatía crónica y neuropatía periférica, con o sin insuficiencia adrenocortical en pacientes varones. Además, suele presentarse en diferentes fenotipos: Addison, infantil, adolescencia, ADL cerebral del adulto, adrenomieloneuropatía (AMN) con o sin desmielinización cerebral, y portadores asintomáticos³.

La expresión fenotípica de la enfermedad es variable. Se han descrito al menos seis formas fenotípicas: inicio cerebral infantil antes de los 10 años, cerebral del adolescente igual que el fenotipo cerebral infantil (comienza a los 10-21 años de edad),

adrenomieloneuropatía (inicio a los 28 más/ menos 9 años), cerebral del adulto, enfermedad de Addison, y asintomática (anomalía del gen ALD sin anomalías neurológicas o endocrinas⁴.

El diagnóstico se basa en la clínica y la demostración de altos niveles de ácidos grasos de cadena media larga en fluidos corporales y tejido. Es pertinente destacar los diagnósticos diferenciales de la ADL-X⁵. Ver **Tabla 1**.

Se destaca que el presente reporte de casos cuenta con el consentimiento informado de los padres y fue estructurado bajo las directrices CARE para presentación de casos clínicos⁶.

A continuación, se describen dos pacientes masculinos, escolar y adolescente que presentaron elementos de encefalopatía aguda, insuficiencia adrenocortical, hiperpigmentación y desmielinización cerebral.



Tabla 1: Evolución de su enfermedad: ingreso, diagnóstico y seguimiento.

Fuente: Elaborado por los autores.



Figura 1. Paciente PW, con signos de hiperpigmentación cutánea generalizada
Fuente: Elaborado por los autores.

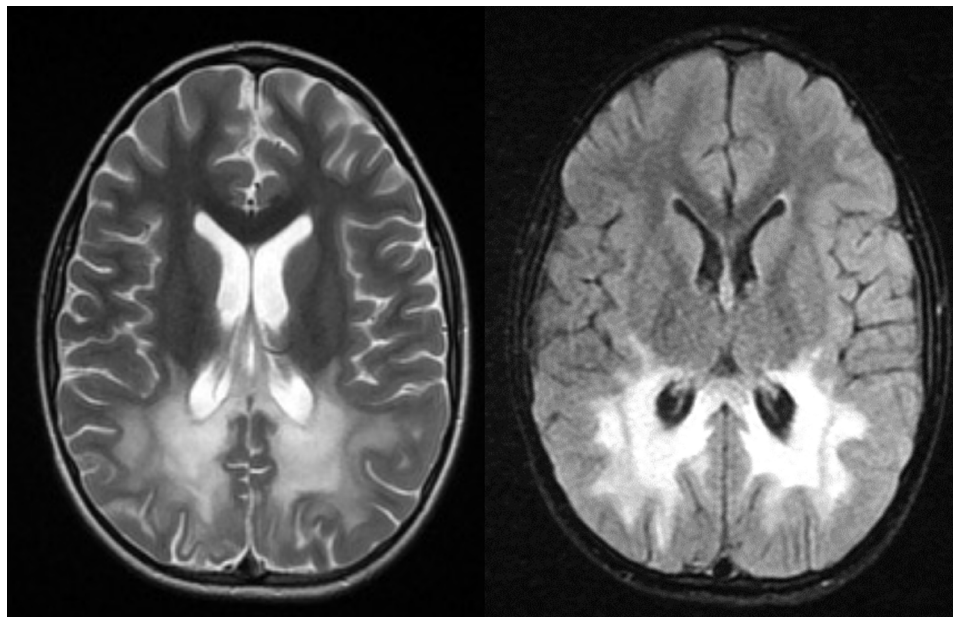


Figura 2. Paciente PW. Adrenoleucodistrofia, Resonancia Magnética de Cerebro en secuencia ponderada T2 y FLAIR se aprecia hiperintensidades parieto-occipitales (corte axial).

CASO CLÍNICO 1

Se trató de un escolar masculino de ocho años, etnia kichwa, que desde los dos años presenta hiperpigmentación en piel. El motivo de ingreso hospitalario fue por trastornos en la marcha, comportamiento (llanto inconsolable, irritabilidad), y sueño (insomnio de conciliación y de mantenimiento),

además desorientación temporo-espacial. A la exploración neurológica, se destacó perímetro cefálico 52 cm menos 1 DS, una hiperpigmentación cutánea y mucosa, llanto inconsolable, reflejos osteotendinosos aumentados, y temblor troncal. **Figura 1.**

Se integró un diagnóstico inicial de encefalopatía aguda, en su paraclínico se destacó: anemia microcítica normocrómica, nivel de cortisol matutino bajo 0,3 ug/dl (normal 48-19,5), nivel de hormona adrenocorticotropa alto: 6250 ug/dl (normal 10-46), en la resonancia magnética de encéfalo simple, se evidenció hiperintensidades subcorticales cuadrante posterior bilateral de hemisferios cerebrales, mesencéfalo, protuberancia y bulbo. **Figura 2.**

Se integró un diagnóstico de encefalopatía aguda (alteración en comportamiento, desorientación) de etiología metabólica, insuficiencia adrenocortical, sospecha de adrenoleucodistrofia fenotipo cerebral infantil (ácidos grasos de cadena muy larga, el ácido hexacosanoico (C-26) elevado en 1.7mg/L). Se solicitó un panel de genes múltiple, secuencia de análisis y delección/duplicación de 869 genes, identificando una variante patogénica homocigótica en el gen ABCD1 variante: c.522C>G (p. Tyr174) asociado a ADL ligado a X (Med Gen UID: 57667). A pesar de que se ofreció ampliar el estudio molecular a los padres y hermanos, no se dio el consentimiento. El tratamiento que se ofreció debido a lo avanzado de la enfermedad fue el reemplazo hormonal con hidrocortisona 60 mg/m2, para el trastorno del sueño se medicó clonazepam 4 gotas hora/sueño. Lamentablemente el paciente falleció al primer mes de su egreso hospitalario.

CASO CLÍNICO 2

Se trató de un adolescente masculino de doce años, etnia mestiza. A los ocho años presentó un episodio de neumonía grave resuelta en cuidados intermedios, y desde los diez años hiperpigmentación en su piel. Un hermano mayor del paciente padece epilepsia. El motivo de su ingreso hospitalario fue por un trastorno sensorial visual (baja visión determinado por oftalmología), y auditivo (cofosis bilateral determinada por audiometría), alteración en su cognición (no reconoce a sus familiares, conversaciones confusas y en relación con vivencias del pasado) con un tiempo de evolución cercano a los ocho meses, sin proceso infeccioso en curso. A la exploración neurológica se destacó: un perímetro cefálico de 54 cm más 1 DS, desorientación, alopecia areata, hiperpigmentación generalizada, baja visión, no presente contacto visual, hipoacusia, y reflejos osteotendinosos aumentados. **Figura 3.**

Se integró un diagnóstico inicial de encefalopatía crónica (comportamiento, desorientación,



Tabla 2: Evolución de su enfermedad: ingreso, diagnóstico y seguimiento.

Fuente: Elaborado por los autores.



Figura 3. Paciente LS, con signos de hiperpigmentación cutánea generalizada
Fuente: Elaborado por los autores.

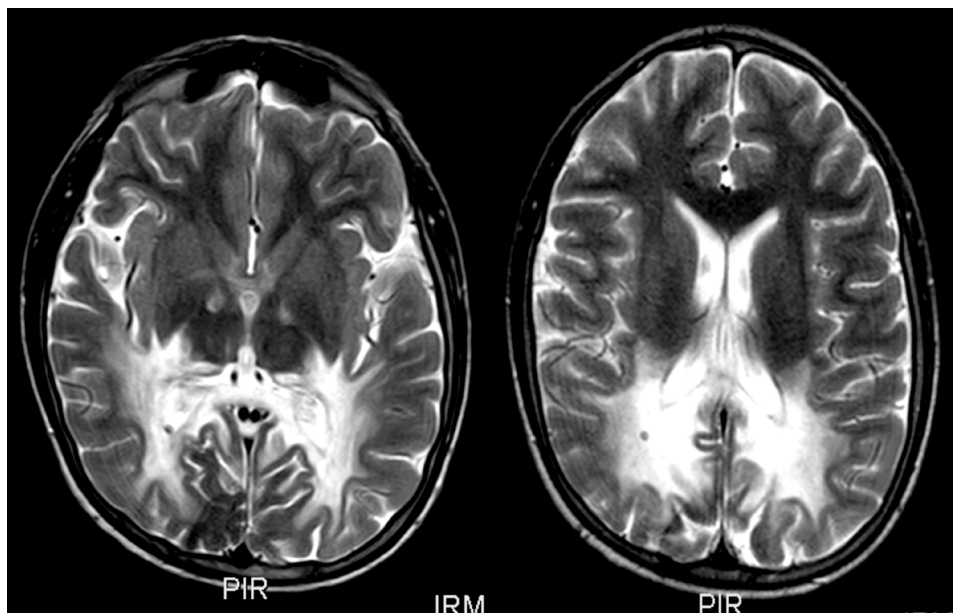


Figura 4. Paciente LS: Adrenoleucodistrofia, Resonancia Magnética de Cerebro secuencia ponderada T2 y FLAIR se aprecian hiperintensidades parieto-occipitales bilaterales (corte axial).

cognición), en su paraclínica se destacó: un nivel de cortisol matutino bajo 5,1ug/dl (normal 48-19,5), nivel de hormona adrenocorticotropa alto 3644 ug/dl (normal 10-46), hiperplasia suprarrenal derecha determinada por ecografía, cofosis bilateral, y en la resonancia magnética de encéfalo simple y contrastada, se evidencio hiperintensidad simétrica bilateral y confluyente de sustancia blanca de mesencéfalo y puente en el trayecto de haz corticoespinales, asociado a alteración de la señal

de mielina en el esplenio del cuerpo calloso, tras la administración del medio de contraste se identifica tenue realce periférico. **Figura 4.**

Se integró un diagnóstico de encefalopatía aguda de etiología metabólica, sospecha de adrenoleucodistrofia fenotipo cerebral del adolescente. Se solicito un panel de genes múltiple, secuencia de análisis y delección/duplicación de 869

genes, identificando una variante patogénica homocigótica en el gen ABCD1 variante: c.1850G>A (o. Arg617His). A pesar de que se ofreció ampliar el estudio molecular a los padres y hermanos, no se dio el consentimiento. El tratamiento que se ofreció debido a lo avanzado de la enfermedad fue el reemplazo hormonal hidrocortisona 60 mg/m², además se decidió usar terapéutica sustentada en estudios de fase 2: N-Acetilcisteína 800mg/día, ácido alfa lipoico 300mg y vitamina E 150 UI. El paciente fallece al décimo primer mes de su egreso hospitalario. **Figura 7.**

DISCUSIÓN

Los pacientes descritos coincidieron en el tiempo a su ingreso hospitalario (intervalo de un mes) y en presentar elementos clínicos de encefalopatía aguda/crónica, hiperpigmentación, insuficiencia adrenocortical, y desmielinización cerebral. La integración clínica y paraclínica fueron determinantes para la sospecha de la enfermedad. El diagnóstico molecular, identificando el gen ABCD1, fue concluyente en los dos casos. El equipo clínico decidió establecer un tratamiento basado en cuidados paliativos, reemplazo hormonal, y uso de antioxidantes en uno de los pacientes.

En nuestro país no contamos con un registro de casos con ADL, pero en los Estados Unidos se reporta una incidencia en el screening neonatal estimada de 1:21.000 en varones y 1:16.800 en mujeres².

En muchos casos de ADL son asintomáticos al nacer y en la niñez los primeros síntomas aparecen entre los tres y once años con disfunción cognitiva, agnosia visual/auditiva, hemiparesia, disartria, disfga y, a veces crisis epilépticas. Un 80% de los casos desarrollan insuficiencia adrenocortical antes de la edad adulta, alopecia y el cabello del cuero cabelludo es delgado³. En los casos presentados la disfunción cognitiva se manifestó con irritabilidad, pérdida de la noción de la realidad, uno de ellos presento amaurosis, cofosis y alopecia.

Una clínica sugestiva y, a veces asociada a una elevación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCL), puede sustentar la realización de una resonancia magnética cerebral simple y contrastada⁷. Se evidencian lesiones desmielinizantes en lóbulos parieto-occipitales, cuerpo caloso, vía óptica y olfatoria (66%), lóbulo frontal, rodilla del cuerpo caloso (15.5% más en adolescentes), vías del tracto corticoespinal (12%), sustancia blanca del cerebelo (1%)⁸. En los casos que se presentan, en el paciente escolar se determinaron AGCL, con niveles elevados del ácido hexacosanoico (C-26) en 1.7mg/L (VN 0.1-0.6). En la neuroimagen de los dos pacientes se identificaron lesiones desmielinizantes en topografías parieto occipitales, cuerpo caloso, vías del tracto corticoespinal.

La función adrenal está afectada en el 90% de los pacientes con sintomatología neurológica. La prueba de laboratorio más sensible usada para diagnóstico de disfunción adrenal es la concentración de hormona adrenocorticotrópica y una elevación del cortisol plasmático⁹. Algunos estudios electrofisiológicos que se pueden

incluir son el potencial de evocadas visuales, auditivos, somatosensoriales y la electromiografía con conducción nerviosa¹. En los pacientes se identificó insuficiencia adrenocortical, y expresada clínicamente con el signo de hiperpigmentación, estos hallazgos fueron claves para en un inicio poder diferenciarlo de la enfermedad de Refsum Infantil (ver **Tabla 1**).

En 1993 se identificó el gen de la ADL-X (ABCD1), el locus está ubicado en el cromosoma Xq28¹⁰. Una vez conocido el gen ABCD1, su secuenciación se ha utilizado para el diagnóstico molecular. En los presentes casos, en una primera instancia se identificaron la expresión fenotípica de la enfermedad: inicio cerebral infantil antes de los diez años, y cerebral del adolescente, con una posterior identificación por estudio molecular de las variantes patogénicas c.1850G>A (o. Arg617His) y c.522C>G (p. Tyr174), concluyentes para el diagnóstico. El intervalo de tiempo entre el envío de la muestra al extranjero y el reporte del resultado fue de 15 a 26 días.

En referencia al tratamiento, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede detener la desmielinización cerebral si es realizado de manera precoz, antes que los síntomas neurológicos y el avance de la desmielinización estén presentes¹¹. En ninguno de los dos casos fue el tratamiento de elección. La corticoterapia es esencial en aquellos pacientes que cursen con insuficiencia adrenocortical. En pacientes con afectación clínica avanzada se debe realizar tratamiento de soporte, además del apoyo psicológico hacia el paciente y la familia, acompañado de terapia física y soporte nutricional.

La dieta baja en grasas, estatinas, el aceite de Lorenzo no han demostrado eficacia terapéutica¹². Varios centros han utilizado N-acetil cisteína (antioxidantes) como un tratamiento adjunto al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas¹³. En un paciente se decidió administrar N-Acetilcisteína, ácido alfa lipoico y vitamina E, fue el que falleció al décimo primer mes de su egreso hospitalario.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIÓN

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad catastrófica y letal. En nuestro medio se hace difícil identificarla a tiempo, son limitantes su falta de inclusión en el programa nacional de tamizaje metabólico neonatal, y la dificultad técnica para la medición de AGCL. Recomendamos su inclusión dentro del programa nacional de tamizaje metabólico neonatal.

REFERENCIAS

- Ronald A. X-linked adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. In: UpToDate, Patterson M (Ed), Up To Date, Dashe J. [Internet]. [Accedido el 23 de junio de 2021].
- Eng L, Regelman MO. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Apr 8];27(1):47–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789721/>
- Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Pathogenesis and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2014 Aug 13;14(10). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11910-014-0486-0>
- Moser H. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*. 1997 Aug 1;120(8):1485–508.
- Adrenoleukodystrophy differential diagnosis - wikidoc [Internet]. www.wikidoc.org. [cited 2023 Aug 25]. Available from: https://www.wikidoc.org/index.php/Adrenoleukodystrophy_differential_diagnosis#:~:text=Adrenoleukodystrophy%20must%20be%20differentiated%20from
- Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017 Sep;89:218–235. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
- Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2019 Mar 22;92(15):e1698–708.
- Kim JH, Kim HJ. Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy: Clinical-Pathologic Overview and MR Imaging Manifestations at Initial Evaluation and Follow-up. *RadioGraphics*. 2005 May;25(3):619–31.
- Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy [Internet]. nih.gov. University of Washington, Seattle; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
- Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* [Internet]. 1993 Feb 25;361(6414):726–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441467/>
- Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked Adrenoleukodystrophy: Pathology, Pathophysiology, Diagnostic Testing, Newborn Screening, and Therapies. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2020 Jan 2;80(1).
- Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MGW, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, et al. Lovastatin in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jan 21;362(3):276–7.
- Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* [Internet]. 2011 Aug 18 [cited 2022 Nov 30];118(7):1971–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/118/7/1971/29733/Outcomes-after-allogeneic-hematopoietic-cell>