

A. Mingorance Delgado,
C. Tabernero Pérez, J. Tapia Muñoz,
M.J. Martín Aguado, T. Lloret Sempere,
J. Flores Serrano

An Esp Pediatr 1999;50:509-512.

Introducción

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad de base genética que conlleva una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) a distintos niveles del sistema nervioso central, con desmielinización, glándulas suprarrenales, con atrofia y suero por una alteración a nivel peroxisómico de su degradación. El gen responsable se localiza en Xq28 y codifica una proteína de transporte peroxisomal (ALDP) cuya función parece relacionada con el "import" de los AGCML dentro de los peroxisomas o en el transporte de la AGCML CoA sintetasa⁽¹⁻³⁾.

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⁽³⁾. En nuestro país la forma cerebral infantil y del adolescente alcanza un 33% de los casos. El diagnóstico se basa en la clínica y la demostración de altos niveles de AGCML en fluidos corporales y tejidos^(4,5).

Hasta el momento no se ha conseguido un tratamiento que se haya demostrado eficaz en la prevención o curación de las alteraciones neurológicas⁽⁶⁻¹⁰⁾ de todas las formas de X-ALD.

Aportamos un nuevo caso de X-ALD, en su forma cerebral infantil, en un niño de 6 años, discutiéndose el TMO como única intervención terapéutica que hasta el momento se ha mostrado capaz de frustrar el mal pronóstico de esta forma de la enfermedad realizado de forma precoz^(10,11).

Observación clínica

A.N.M. es un niño de seis años que estando previamente bien, comienza 4 meses previos a su ingreso con hiperpigmentación cutánea progresiva y avidez por la sal. La madre le nota más decaído y empeoramiento en el rendimiento escolar y de la caligrafía. El estado general se va deteriorando y comienza con vómitos reiterados, por lo que es remitido al Servicio de Urgencias del Hospital General de Alicante. En analítica realizada por su pediatra detecta cifras de cortisol límites y de ACTH elevadas.

El nacimiento y los antecedentes médicos y familiares carecen de interés, con adquisición de los hitos del desarrollo normales.

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. A propósito de un nuevo caso

En la exploración inicial presenta un peso de 17.700 g (P10), talla: 115 cm (P25-50). Hiperpigmentación cutánea generalizada más acentuada sobre eminencias óseas, zonas fotoexpuestas, genitales, línea alba y de mucosa gingival. Presenta algunas efélides sobre espalda y zonas hipocrómicas en región frontal, buena hidratación de piel y mucosas. Hiperreflexia rotuliana derecha con aumento de área reflexógena, aparentemente oye y ve bien con corrección de astigmatismo de ambos ojos con lentes; otoscopia con tímpano derecho deslustrado; resto de exploración neurológica y sistémica normal. Temperatura axilar: 39 °C. TA: 90/45. Durante su estancia en urgencias sufre crisis convulsiva con movimientos clónicos de miembro superior izquierdo y miembro inferior derecho, de 40 minutos de duración, que requiere administración de diazepam, clonazepam, fenitoína y dexametasona, por lo que es trasladado a la UCI Pediátrica.

Entre la analítica inicial realizada destaca:

Gasometría venosa: pH (7,32), HCO₃ (22,4).

Bioquímica sanguínea: Glu (141 mg/dl), Na (125 mEq/L); U, K, Ca, Cr y Prot. Tot., dentro de parámetros normales.

Iones orina: Na (100 mmol/L), K (75,5 mmol/L).

Hemograma: 14.700 leucocitos con neutrofilia, serie roja, plaquetas y coagulación, dentro de la normalidad.

TAC craneal: tamaño ventricular normal. Se observa hipodensidad de sustancia blanca perioccipital con distribución simétrica.

LCR: citoquímica normal con aglutinaciones a meningococo y neumococo negativas.

EEG: actividad focal lenta en región occipital derecha, actividad de fondo irregular y desestructurada.

RM cerebral: alteraciones de señal de la sustancia blanca periventricular posterior con afectación del esplenium del cuerpo calloso, bilateral de radiaciones ópticas, de cuerpos geniculados y de tractos corticoespinales (Fig. 1), con realce parcial tras la administración de gadolinio (Fig. 2). No se pone de manifiesto una extensión lesional anterior ni alteración de la señal cerebelosa.

Tras el tratamiento inicial, se continuó la corrección de hiponatremia con aportes intravenosos de Na sin producirse nuevos episodios convulsivos; se consigue un aumento progresivo de los valores de Na plasmático, aunque sin llegar a la normalidad.

Se continúa estudio realizando las siguientes pruebas complementarias:

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.
Correspondencia: Andrés Mingorance Delgado. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. C/ Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.
Recibido: Septiembre 1998
Aceptado: Enero 1999

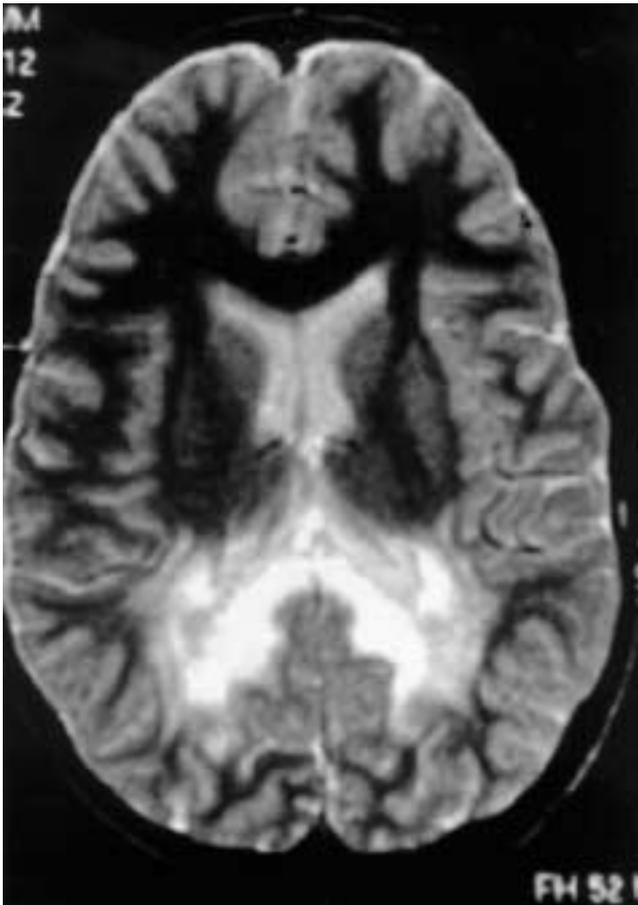


Figura 1. Corte axial de RNM cerebral. Advértase la alteración en la sustancia blanca a nivel periventricular posterior sin administración de contraste.

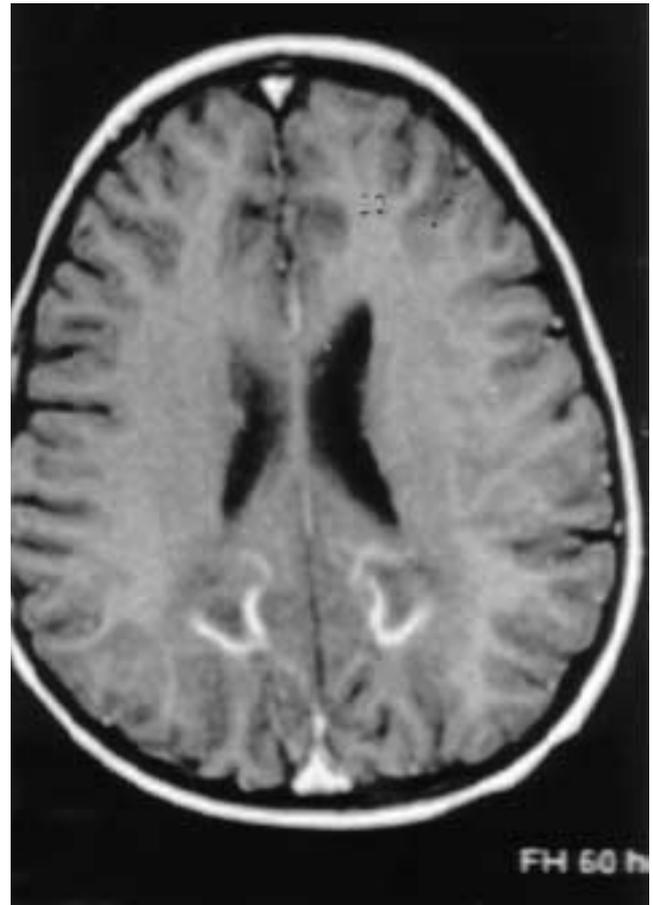


Figura 2. Corte axial de RNM cerebral. Advértase el refuerzo perilesional tras la administración de contraste.

Cortisol mañana: 10,6 µg/dl (v.n.: 5-25).

ACTH mañana: 1.194 pg/ml (v.n.: 20-80).

Aldosterona supino: 34 pg/ml (v.n.: 10-160).

ARP supino: 56 ng/ml/h (v.n.: 0,15-2,33).

Prueba dinámica (test corto de estimulación con ACTH):

Cortisol basal: 4,2 µg/dl; a los 30 min: 4,3 µg/dl; a los 60 min: 5,1 µg/dl. Aldosterona basal: 7,7 pg/ml; a los 30 min: 7,4 pg/ml;

a los 60 min: 3,4 pg/ml.

Iones en orina de 24 horas: Na: 283 mEq/24 horas (v.n.: 30-300); K: 62 mEq/24 horas (v.n.: 25-100); Cl: 324 mEq/24 horas (v.n.: 85-170).

Control EEG: persiste la actividad focal lenta occipital derecha. Discreta mejoría de la actividad de fondo respecto al trazado anterior.

Ácidos grasos de cadena muy larga: C24:0/C22:0: 1,8 (v.n.: 0,55-0,89); C26:0/C22:0: 0,063 (v.n.: 0,004-0,021); C24:1/C22:0: 2 (v.n.: 0,9-2,2); C22:0: 55,9 (v.n.: 30,0 ± 14,7); C24:0: 100,2 (v.n.: 24,2 ± 10,5); C26:0: 3,2 (v.n.: 0,22-0,88); C22:1: 2,1; C24:1: 111,0 (81,6-129,3).

Potenciales evocados somestésicos, visuales y auditivos: sin anomalías significativas.

Valoración psicológica: respuesta afectiva coherente a la situación de enfermedad. No se aprecian signos ni síntomas propios de un cuadro psicopatológico con respuesta adaptativa y conducta adecuada a su edad.

Con el diagnóstico de X-ALD, en su forma cerebral, e insuficiencia suprarrenal se inicia tratamiento con hidrocortisona y mineralocorticoides recuperando valores de Na plasmático y de tensión arterial. Simultáneamente se inicia búsqueda de un posible donante de médula ósea en la familia más próxima.

Discusión

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X de forma recesiva, que conlleva una disminución a nivel peroxisómico de la lignoceril-CoA sintetasa, una de las tres enzimas que participan en la beta-oxidación de ácidos grasos en los peroxisomas por la vía carnitín-independiente; con la consiguiente acumulación patológica de AGCML y en especial de ácido hexacosanoico (26:0), ácido pentacosanoico (25:0) y ácido tetracosanoico (24:0) en tejidos y fluidos corporales. El exceso de AGCML sin degradar, esterificado con el colesterol, se deposita en el citoplasma, dando lugar a las

características inclusiones trilaminares, visibles por microscopía electrónica. Este acúmulo se produce en las células adrenocorticales, células de Schwann, células intersticiales de Leydig y macrófagos del SNC a nivel de la sustancia blanca⁽¹²⁾.

No existe correlación entre la concentración de AGCML en plasma y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La insuficiencia suprarrenal se asocia frecuentemente con adrenomieloneuropatía y la forma cerebral de ALD, de la que puede ser su manifestación clínica inicial⁽¹³⁾. Asimismo, se describe a la ALD como una de las causas más frecuentes de enfermedad de Addison en hombres en los países con baja incidencia de tuberculosis⁽¹⁴⁾.

La evolución de la forma cerebral, que ocurre en niños de menos de 10 años, se caracteriza por desmielinización de tipo inflamatorio, alteraciones del comportamiento, pérdida de la capacidad intelectual, con un deterioro rápido o la muerte, habitualmente en menos de tres años. El fenotipo Addison se caracteriza por producir una insuficiencia adrenal primaria sin afectación neurológica⁽⁶⁾.

El diagnóstico bioquímico de enfermos se realiza mediante la determinación de AGCML en sangre total. En portadoras, si los AGCML en sangre total son negativos no se excluye la enfermedad, confirmándose con determinación de ALDP en fibroblastos de piel cultivada (85% de sensibilidad) y determinación de ADN (si se llega a conocer la mutación del caso índice), útil en la búsqueda de hemicígotas, heterocigotas o realizar un diagnóstico prenatal⁽¹⁵⁾.

Los intentos terapéuticos en esta enfermedad han seguido varios caminos.

El tratamiento dietético precoz, que tiene como objetivo disminuir la ingesta de 26:0 a menos de 3 mg/día y administrar el 20% de las calorías de la dieta en forma de glicerol trioleato y glicerol trierucato (2-3 ml/kg/día), puede frenar la severidad de la degeneración neurológica⁽⁶⁾, 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^(3,7,8), puesto que sólo consigue disminuir los AGCML en plasma pero no en sistema nervioso⁽⁶⁾.

Ultimamente han aparecido nuevos trabajos de investigación en los que combinan el tratamiento de lovastatina con sal sódica de ácido fenilacético, reduciendo los niveles de AGCML en los cultivos de fibroblastos cutáneos de enfermos con X-ALD⁽⁹⁾, de lo que se carece actualmente de experiencia clínica.

Los distintos intentos de tratamiento inmunosupresor, con la utilización de gamma-interferón, beta-interferón, citoxan o talidomida, buscando cortar el componente inflamatorio de esta enfermedad⁽³⁾, responsable de su rápida evolución, distinto al parecer al producido en la esclerosis múltiple, han sido poco alentadores en los casos graves de X-ALD⁽⁴⁾, aunque continúan los trabajos por este camino.

El TMO, o de sangre de cordón umbilical⁽¹⁶⁾, es otra posibilidad terapéutica que se ha mostrado eficaz en otras alteraciones metabólicas. Los primeros intentos de TMO en la ALD no fueron muy alentadores, aunque tales resultados parecen li-

gados a trasplantes realizados en formas muy avanzadas de enfermedad con gran deterioro neurológico, tras el que se puede precipitar el curso de la enfermedad. Con posterioridad, se han realizado intentos en varios casos con alteraciones neurológicas incipientes en los que se ha conseguido una mejoría clínica, en las lesiones de desmielinización observadas en la RM cerebral y de la supervivencia años después del trasplante^(6,16,17). 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^(3,10). 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. Esto requiere un estudio control en fase inicial para valorar la evolución.

El TMO se fundamenta en que las células microgliales derivan de la médula ósea del donante que podría producir la suficiente cantidad de enzima deficitario y recuperar la desmielinización⁽³⁾.

Nuestro caso parece un candidato ideal para un TMO dado el estadio evolutivo. El primer paso de búsqueda de donante se dirigió hacia su hermana, histocompatible total, que resultó ser heterocigota para la X-ALD, pero al no encontrarse un donante de mejores características, y ante la evolución que inició la enfermedad cinco meses tras su diagnóstico, se decidió realizar dicho trasplante, fase en la que se encuentra actualmente.

Agradecimiento:

A la Dra. Girós Blasco, del Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona, por la ayuda en el diagnóstico bioquímico de esta familia y el aporte de material de consulta.

Bibliografía

- 1 Gärtner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 1998; **29**:3-13.
- 2 Gärtner J, Jiménez Sánchez G, Roerig P, Valle D. Genomic organization of the 70-kDa peroxisomal membrane protein gene. *Gen* 1998; **48**:203-208.
- 3 Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; **120**:1485-1508.
- 4 Ara JR, Carod FJ, Errea JM y cols. Variabilidad fenotípica de la adrenoleucodistrofia. Presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Neurol* 1996; **24**:843-847.
- 5 Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy: Phenotype distribution and expression of ALDP in spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998; **76**:424-427.
- 6 Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC y cols. A two-year trial for oleic and erucic acids («Lorenzo's oil») as treatment for adrenoleukodystrophy. *J Med* 1993; **329**:745-751.
- 7 Ruiz M, Pampols T, Girós M. Glycerol trioleate/glycerol trierucate therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: Saturated and unsaturated fatty acids in blood cells. Implications for the follow-up. *J Inher Metab Dis* 1996; **19**:188-192.

- 8 Kickler TS, Zinkham WH, Moser A, Shankroff J, Borel J, Moser H. Effect of erucic acid on platelets in patients with adrenoleukodystrophy. *Bioq Molec Med* 1996; **57**:125-133.
- 9 Singh I, Pahan K, Khan M. Lovastatin and sodium phenylacetate normalize the levels of very long chain fatty acids ins skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett* 1998; **426**:342-346.
- 10 Malm G, Ringdén O, Anvret M y cols. Treatment of adrenoleukodystrophy with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 1997; **86**:484-492.
- 11 Aubourg P, Blanchez S, Jambaquè I y cols. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; **322**:1860-1866.
- 12 Ho JK, Moser H, Kishimoto Y, Hamilton JA. Interactions of a very long chain fatty acid with model membranes and serum albumin: implications for the pathogenesis of adrenoleukodystrophy. *J Clin Invest* 1995; **96**:1455-1463.
- 13 Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocr Metab* 1996; **81**:470-474.
- 14 Korenke GC, Roth C, Krasemann E, Hüfner M, Hunneman DH, Hanefeld F. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings. *Europ J Endocr* 1997; **137**:40-47.
- 15 Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Girós M. ALDP expression in fetal cells and its application in prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenatal Diagnosis* 1997; **17**:651-656.
- 16 Kapelushnik J, Varadi G, Nagler A. Matched unrelated human umbilical cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; **20**:257-259.
- 17 Maaswinkel PD, Poorthuis BJ, Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Vossen JM. Allogenic bone marrow transplantation in the treatment of lysosomal storage diseases. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; **142**:169-174.