

## REPORTE DE CASOS

# ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADO AL CROMOSOMA X

## A propósito de dos casos en Costa Rica

Dr. Eduardo Santamaria Gómez\*, Dr. Roberto Brian Gago\*\*

Neurología Hospital Monseñor Sanabria, Fax: 663-0354 - \*\*Servicio Neurología Hospital Nacional de Niños.  
Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica

### RESUMEN

La adrenoleucodistrofia es una causa de encefalopatía crónica progresiva debida a trastornos metabólicos generados en los peroxisomas. Se presentan dos varones con adrenoleucodistrofia estudiados en el Hospital Nacional de Niños, que desarrollaron la enfermedad entre los 6 y los 9 años, con rápida progresión hacia la invalidez y la muerte. El diagnóstico se fundamentó en la determinación de ácidos grasos saturados de cadena larga en el plasma o en los fibroblastos en un caso, o la leucodistrofia característica asociada a insuficiencia suprarrenal en el otro. El manejo debe incluir, consejo genético, fisioterapia, apoyo ortopédico, nutricional, psicológico y social. No existe en la actualidad ningún tratamiento convincente salvo la discreta estabilidad dada por el trasplante de médula ósea pero con un alto riesgo de mortalidad.

**Palabras claves:** adrenoleucodistrofia, encefalopatía crónica, enfermedades genéticas.

### ABSTRACT

*Adenoleukodistrophy, a cause of chronic and progressive encephalopathy is the result of metabolic mistake in Peroxisomes.*

*We present two male patients who developed this disease at six and nine years old respectively; both patient died in a short time.*

*The management of this illness is with a interdisciplinary team. There is not treatment available presently. There are some reports of relative success with a bone marrow transplants but there is also a high risk of mortality.*

**Key words:** Adenoleukodistrophy, chronic encephalopathy, genetic disease.

### INTRODUCCION

La adrenoleucodistrofia es un trastorno metabólico identificado por Moser (1) y ligado al cromosoma X (Xq 28). En esta enfermedad se produce acumulación de ácidos grasos saturados de cadena larga en diferentes tejidos como en la sustancia blanca encefálica, corteza adrenal, nervios periféricos, tejidos muscular, plasma, y eritrocitos; secundario a la incapacidad para degradar dichas sustancias en los peroxisomas ocurriendo severas lesiones en sistema nervioso central y en ocasiones a nivel suprarrenal.

Existe un defecto bioquímico el cual parece encontrarse en la alteración de la actividad de la enzima lignoceril-Co A ligasa peroxisómica. La cual cataliza la formación del derivado de coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga, llevando a una acumulación de ácidos grasos de 23 a 32 carbonos, especialmente de 25 y 26. Los estudios actuales indican que un defecto en la producción de una proteína de membrana peroxisómica que funciona en la importación de la enzima mencionada, es la causa primaria de la enfermedad (2,3,4).

La sintomatología suele iniciarse entre los 4 y los 8 años y en ocasiones más tempranamente. Es raro la aparición en la adolescencia (5), y excepcionalmente se han reportado casos en adultos (6,7).

Puede haber inicialmente deterioro cognoscitivo, trastornos de la conducta, alteración de la marcha, crisis convulsivas, pérdida progresiva de la audición y de la visión, disartria, disfagia, finalmente pueden llegar a una tetraparesia espástica y posturas de decorticación. Generalmente fallecen a los 2 a 4 años de haberse iniciado los síntomas. Se asocia una afección suprarrenal en 12% a 33% de los casos (5).

La adrenomieloneuropatía es una variante de la adrenoleucodistrofia que se inicia en la segunda o tercera década de la vida, con afección de la médula espinal y de nervios periféricos principalmente (6,7).

De un 20 a 30% de las heterocigotas femeninas para adrenoleucodistrofia presentan un síndrome similar a la adrenomieloneuropatía, siendo más leve y de inicio más tardío (2).

## MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se revisa retrospectivamente la información recopilada en el Hospital Nacional de Niños (H.N.N.) sobre la evolución clínica de dos niños costarricenses con encefalopatía crónica progresiva de tipo leucodistrófico, que los llevó pocos años después a la muerte posterior a su fallecimiento, sin que se realizase autopsia a ninguno de ellos.

### PRIMER CASO:

Se trata de un niño de la provincia de San José que fue visto por primera vez en el H.N.N. a la edad de 9 años, con historia de dos meses de disminución del rendimiento escolar, trastorno de la memoria, cefalea, alteración de la marcha (lateropulsión), torpeza motora y disminución de la agudeza auditiva. No había antecedentes patológicos personales de importancia, ni heredo-familiares por enfermedades neurodegenerativas.

A la exploración se encontró una franca alteración de pruebas dedo-nariz y talón-rodilla así como heperreflexia generalizada (3+/4).

Dos tomografías cerebrales mostraron disminución de los coeficientes de atenuación de la sustancia blanca en ambos hemisferios en forma difusa. El electroencefalograma documentó actividad lenta difusa global. En los potenciales evocados somatosensoriales se encontró un trastorno mielínopático y axonal central.

Se le realizó prueba de medición de ácidos grasos de cadena larga en el plasma y en los fibroblastos de cultivo de piel en el laboratorio clínico de la Universidad de Johns Hopkins de los Estados Unidos en abril de 1993, confirmando el diagnóstico de adrenoleucodistrofia.

El niño continuó con franco deterioro progresivo en la esfera cognoscitiva y motora, agregando posteriormente crisis convulsivas de tipo parcial motor, tónico clónicas generalizadas y mioclónicas.

Ya al año y medio de haber iniciado el cuadro neurológico se describe que el paciente estaba inválido, con cuadripiramidismo de predominio izquierdo, anártrico, con alimentación por sonda nasogástrica, y muy mal manejo de secreciones. Presentó múltiples ingresos al H.N.N. por procesos sépticos de tracto respiratorio, falleciendo a los 12 años de edad, cuando su enfermedad tenía tres y medio años de haber comenzado a manifestarse clínicamente.

### SEGUNDO CASO:

Paciente vecino de la provincia de Puntarenas que fue valorado por primera vez en el H.N.N. a los ocho años de edad por disminución progresiva de la agudeza auditiva, deterioro intelectual y crisis convulsivas de dos años de evolución. Sus antecedentes patológicos personales eran irrelevantes pero un hermano había fallecido a los 6 años por una enfermedad neurodegenerativa de causa indeterminada.

A la exploración física se le encontró con hemiparesia izquierda, apático, pobre lenguaje, bradipsiquía, piel oscura (terrosa), y marcha atáxica.

La tomografía craneal computadorizada mostró zonas hipodensas de sustancia blanca a nivel ténporo parieto occipital bilateral. El electroencefalograma de ingreso se describe como normal. En la audiometría no fue posible obtener respuesta. El cortisol sérico se encontró en 4,5 ug/dl a las 8 a.m. (rango: 5-25 ug/dl). La hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se halló en 320 pg/dl (normal hasta 37 pg/dl). El niño sufrió un deterioro psicomotor progresivo y fallece a los 8 años como complicación de una infección de las vías respiratorias.

## DISCUSION

Ambos pacientes iniciaron su padecimiento entre los 6 y los 9 años de edad con una rápida progresión. En uno de ellos se comprobó el diagnóstico de adrenoleucodistrofia por medio de la medición de ácidos grasos saturados de cadena larga en el plasma, y cultivo de fibroblastos de la piel. En el otro niño no se le contó con esta prueba pues no se practica en el país. Sin embargo la evolución clínica, los hallazgos tomográficos, los altos niveles de ACTH, así como otra serie de pruebas que sirvieron para descartar diferentes patologías fueron muy sugestivos de que se trataba de una adrenoleucodistrofia.

La expresión clínica puede ser polimorfa aún dentro de una misma familia y el 80% de los pacientes cursan con insuficiencia suprarrenal y algunos pueden debutar como una enfermedad de Addison. Los potenciales evocados y el líquido cefalorraquídeo pueden ser normales al inicio (8).

Esta encefalopatía crónica progresiva con afección predominantemente de sustancia blanca cerebral, fue corroborada en el caso 2, con la tomografía axial computarizada. Se observó sin medio de contraste zonas de hipodensidad simétricas en la sustancia blanca periventricular de los lóbulos parietales y occipitales, como ocurre en el 80% de los casos y con medio de contraste se observaba la descrita "guimalda" junto y detrás de las zonas hipodensas (2,9). En el primer paciente la afección fue difusa.

No se realizó resonancia magnética en ninguno de los dos casos por no haber equipo disponible en el país en ese momento, dicha prueba brinda mejor delimitación y definición de las zonas afectadas que la tomografía como pequeñas áreas de alta señal en T2 en la cápsula interna de pacientes presintomáticos (2,5). otras áreas de temprana desmielinización son el cuerpo calloso y los fascículos piramidales tronculares. Las formas "occipitales" son de evolución más rápida (8).

Estos niños como terapéutica recibieron básicamente medidas de soporte desde el inicio de su enfermedad hasta su muerte. El "Aceite Lorenzo", que consiste en ácido erúxico en un porcentaje del 20% y de ácido oleico en un 80%, disminuye la concentración de ácidos grasos saturados de cadena larga en el plasma, no tiene ningún efecto en las formas cerebrales, tampoco los inmunosupresores, gammaglobulina, plasmaferesis ni el beta interferón (8,10,11,12,13). El trasplante de médula ósea al inicio estabiliza o mejora discretamente al paciente pero con el riesgo de mortalidad del 10 al 30% (2,8,12,14). El autotrasplante después de la corrección de la anomalía genética

por terapia génica se vislumbra como una mejor opción de tratamiento (8).

Por ser una enfermedad neurodegenerativa ligada al cromosoma X es fundamental el consejo genético, estudiando a los familiares. La posibilidad de definir el estado de portador o diagnóstico prenatal, actualmente no es factible en nuestro medio.

La resonancia magnética, los potenciales evocados y la medición de ácidos grasos saturados de cadena larga, pueden detectar individuos con manifestaciones clínicas mínimas (8,15,16,17).

Aunque es una enfermedad poco frecuente, tenemos un subdiagnóstico, probablemente, ya que se reportan incidencias de 1 por cada 10.000 a 20.000 habitantes (2,9). Dentro de las encefalopatías crónicas progresivas con leucodistrofia en varones con clínica sugestiva deberá considerarse la adrenoleucodistrofia. Esto permitirá emitir un pronóstico, así como organizar un manejo multidisciplinario con el fisiatra, nutricionista, psicólogo, genetista, trabajador social y neurólogo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moser H. *Proxisomal Disorders*. J. Pediatr. 1986; 108:89-91.
2. Behrman R, Kliegman R, Arvin A, Nelson. *Tratado de Pediatría*, 15 ed., México D.F.: Mc Graw Hill Interamericana, 1997: 455-461.
3. Marjolijn J, Ligtenberg L, Kemp S, et al. *Spectrum of mutations in the gene encoding the adrenoleukodystrophy protein*. Am J. Hum Genet 1995; 56: 44-50.
4. Moser H, Moser A, Frayer K, et al. *Adrenoleukodystrophy (increased plasma content of saturated very long chain fatty acids)*. Neurol. 1981; 31: 1241-9.
5. Aicardi J. *Diseases of the central nervous system in childhood*. Clin D. Med 1992; 115: 473-4, 519-27.
6. Farrel D, Hamilton S, Knauss T, Sanocki E, Deeb S. *X-linked adrenoleukodystrophy, adult cerebral variant*. Neurol 1993; 43: 1518-22.
7. Panegyres P, Goldswain P, Kakulas B. *Adult onset adrenoleukodystrophy manifesting as dementia*. Am J. Med. 1989; 87:481.
8. Aubourg P. En Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G. *Neurologie Pédiatrique*, 2 ed, Paris. Flammarion Medecine-Sciences. 1998: 702-3.
9. Menkes. *Textbook of Child Neurology, fifth edition*. California. United States of America: Williams and Wilkins, 1995: 188-9.
10. Zinkhan W, Kickler T, Borel J, Moser H. *Lorenzo's oil and thrombocytopenia in patients with adrenoleukodystrophy*. N. Eng. J. Med. 1993; 15:126-27.
11. Rizzo W, Leshner R, Odone A, et al. *Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy*. Neurol 1989; 39: 1415-22.
12. Rizzo W. *Lorenzo's oil-Hope and disappointment*. N. Eng J. Med 1993; 329:801-2.
13. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard M, et al. *A two year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy*. N. Eng J. Med 1993; 11: 745-52.
14. Moser H, Tutschka P, Brown F. *Bone marrow transplant in adrenoleukodystrophy*. Neurol 1984; 34: 1410-7.
15. O'Neill P, Moser H, Saxena K, Marmion L. *Adrenoleukodystrophy: Clinical and biochemical manifestations in carriers*. Neurol 1984; 34: 798-801.
16. Aubourg P, Sellier N, Chaussain J, Kalifa G, M.R.L. *detecs cerebral involvement in neurologically asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy*. Neurol 1989; 39: 1619-21.
17. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard M, et al. *Brain M.R.L. and electrophysiologic abnormalities in preclinical and clinical adrenomyeloneuropathy*. Neurol 1992; 42: 85-91.