

Adrenoleucodistrofia Cerebral En Un Escolar: Reporte de caso

Cerebral Adrenoleukodystrophy In A School Age Child: Case report

Alejandra Mazariegos*  , Lesby Espinoza**  ,

*Especialista en Pediatría. Hospital María, Especialidades Pediátricas. Hospital Escuela.

**Subespecialista en Endocrinología Pediátrica. Hospital María, Especialidades Pediátricas.

Instituto Hondureño de Seguridad Social.

RESUMEN

Antecedentes: Los trastornos peroxisomales son un grupo heterogéneo de errores innatos del metabolismo y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es uno de los más comunes, con una incidencia de 1:17,000 hombres.

Descripción de Caso Clínico: Escolar masculino de 7 años, acude a su primera evaluación con historia de 3 meses de cambio de coloración generalizada. Al examen físico con hiperpigmentación generalizada. Se sospechó insuficiencia suprarrenal primaria, se confirmó con niveles de cortisol y ACTH y se inició esteroides. Posteriormente presenta deterioro neurológico progresivo, y se plantea la posibilidad diagnóstica de X-ALD, se realizó resonancia magnética cerebral y niveles de ácidos grasos de cadena muy larga con lo que se confirmó el diagnóstico.

Conclusión: La X-ALD cerebral rápidamente progresiva, es poco frecuente y debe sospecharse ante la presencia de signos clínicos de insuficiencia suprarrenal y afectación de las capacidades neurológicas. Se debe confirmar con estudios de laboratorio, resonancia magnética y determinación de niveles de ácidos grasos de cadena muy larga. Es importante el diagnóstico temprano para brindar tratamiento oportuno como ser esteroides y trasplante de células hematopoyéticas.

Palabras clave: adrenoleucodistrofia, células hematopoyéticas, insuficiencia adrenal, peroxisomas.

Correspondencia:

Dra. Alejandra Mazariegos

Hospital María de Especialidades Pediátricas., Tegucigalpa, Francisco Morazán

Teléfono: +504 9894-0761 | Correo: alemazariegs.am@gmail.com

Fecha de envío: 30 de Julio 2023 | Fecha de aceptación: 4 de Noviembre 2023

ABSTRACT

Background: Peroxisomal disorders are a heterogeneous group of inborn errors of metabolism, and X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is one of the most common, with an incidence of 1:17,000 men.

Clinical Case Description: 7-year-old male schoolboy. At the time of your first consultation, 3-month history of generalized discoloration "is turning black." Generalized hyperpigmentation on physical examination. Primary adrenal insufficiency was suspected, confirmed with cortisol and ACTH levels, and steroids were started. Subsequently, he presented progressive neurological deterioration, and the diagnostic possibility of X-ALD was raised, brain MRI and very long-chain fatty acid levels were performed, confirming the diagnosis.

Conclusion: Rapidly progressive cerebral X-ALD is rare and should be suspected in the presence of clinical signs of adrenal insufficiency and affection of neurological capacities. It should be confirmed with laboratory studies, magnetic resonance imaging, and determination of fatty acid levels of very long chain. Early diagnosis is important to provide timely treatment such as steroids and hematopoietic cell transplantation.

Key words adrenoleukodystrophy, adrenal insufficiency, hematopoietic cells, peroxisomes.

Introducción

Los trastornos peroxisomales son un grupo heterogéneo de errores innatos del metabolismo(1) y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es uno de los trastornos más comunes con una incidencia mínima de 1 en 17,000 hombres.(2,3)

Es una condición que no tiene presentación neonatal. ALD es causada por la deficiencia de una proteína transportadora para la transferencia de ácidos grasos de cadena muy larga a los peroxisomas. Este transportador está codificado por el gen del miembro D 1 de la subfamilia D (ABCD) de unión al trifosfato de adenosina (ATP). (4,1) En la glándula suprarrenal, los ácidos grasos anormales de cadena muy larga pueden alterar directamente la función celular al inhibir los efectos de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en las células adrenocorticales o indirectamente iniciar una respuesta autoinmune. En casi todos los casos, se produce una insuficiencia adrenocortical, junto con defectos neurológicos degenerativos irreversibles. (1)

La ALD se clasifica en tres fenotipos:

1. Los síntomas en la forma cerebral infantil de ALD suelen estar presentes en la primera década de vida, pero rara vez antes de los tres años de edad. Este trastorno tiene un inicio insidioso con problemas de comportamiento inespecíficos y, por lo tanto, generalmente no se diagnostica antes de que se desarrollen síntomas neurológicos irreversibles y progresivos. (3)
2. La adrenomieloneuropatía (AMN), la forma más común de ALD, generalmente se manifiesta en la edad adulta temprana en los hombres y se caracteriza por neuropatía periférica progresiva y deterioro de la función suprarrenal. (3)
3. La mayoría de las mujeres portadoras presentan síntomas neurológicos similares a los AMN, después de los 40 años de edad. (3)

En aproximadamente el 60% de los pacientes varones con X-ALD, se produce una desmielinización cerebral inflamatoria rápidamente progresiva independiente de la AMN. El inicio de la inflamación es más frecuente en niños (35 a 40 %), antes del inicio de la AMN, y menos frecuente (20 %) en adolescentes o adultos.

La desmielinización inflamatoria comienza más a menudo en la línea media del cuerpo calloso y progresa hacia el exterior como una lesión simétrica y confluente en ambos hemisferios. Desde el punto de vista clínico, esto coincide con un declive neurológico progresivo, que lleva a un estado vegetativo o muerte dentro de 3 a 5 años. (5) Por consideraciones fisiopatológicas, es importante tener en cuenta que la inflamación aguda solo se observa en el sistema nervioso central (SNC) y no en otros tejidos de pacientes con X-ALD. (5)

Por lo general, cuando se sospecha un diagnóstico de X-ALD en base a la presentación clínica o anomalías en las imágenes de resonancia magnética, se realizan pruebas bioquímicas para niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en plasma. El parámetro de diagnóstico utilizado con más frecuencia es la concentración de C26:0 total (ácido graso saturado con 26 átomos de carbono) después de la hidrólisis. (6) El trasplante de células madre hematopoyéticas o la corrección genética ex vivo de células madre hematopoyéticas autólogas pueden detener la inflamación en etapas tempranas y, por lo tanto, proporcionar un tratamiento eficaz para la forma inflamatoria de X-ALD. (5)

El objetivo de presentar el caso clínico es conocer las características clínicas de Insuficiencia Adrenal primaria y de X-ALD e incrementar conocimientos sobre cómo hacer diagnóstico clínico, de laboratorio y de imagen para derivar oportunamente a los servicios correspondientes ya que la Insuficiencia Adrenal puede ser la manifestación inicial de X-ALD.

Presentación de Caso

Paciente masculino de 7 años de edad, escolar, procedente de Tegucigalpa, Honduras. Sin antecedentes personales patológicos. Infección por SARS-COV-2 cuatro meses previos al inicio de su enfermedad. La madre con antecedente de marcha en genu valgo e hiperreflexia de 4 años de evolución, sin realizarse estudios.

En su primera consulta historia de 3 meses de presentar cambio de coloración generalizada “se esta poniendo negro”, acompañado de astenia e hiporexia. Niega frío, sudoración y debilidad generalizada. Al examen físico con hiperpigmentación generalizada, línea hiperpigmentada en encías, en escroto, en nudillos y uñas achocolatadas (Ver imagen No.1), se sospecha Insuficiencia Suprarrenal Primaria y se solicitan niveles de cortisol que reportan 1.16 µg/dl (6.70-22.66) y ACTH:>1250 pg/ml (ND-46 pg/ml) confirmando diagnóstico y se inició prednisolona en base a hidrocortisona 15 mg/m2/día. En el seguimiento sin presentar signos de crisis adrenal, muy activo y buen rendimiento escolar. Tres meses después presenta esotropia de ojo derecho, pupilas isocoricas normorreactivas, fondo de ojo normal, no diplopía, no nistagmus, marcha en genu valgo. Se solicita IRM cerebral que describe: afectación homogénea, simétrica bilateral de la sustancia blanca de la región occipital que por su patrón homogéneo sugiere leucodistrofia. Se identifica afectación puntiforme y periférica del mesencéfalo, algunas áreas del talamo principalmente hacia el lado izquierdo. También hiperintensidades de distribución difusa bilocular de características secuenciales. Fue evaluado por neurología: a la exploración ataxia y dismetría con afección de predominio izquierdo, esotropia de ojo derecho por probable afección mesencefálica. IRM cerebral con imágenes características de desmielinización simétrica occipital periventricular, con afección mesencefálica y datos de atrofia subcortical (Ver imagen No.2).

Se solicitan niveles de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) y electroencefalograma (EEG). En el seguimiento 3 meses después deterioro neurológico progresivo, pérdida del equilibrio, pérdida de la audición y disminución de la agudeza visual probable origen central, nistagmus horizontal del ojo derecho y en fase demencial. Con resultados de VLCFA: Phytanic Acid: 7.26 umol/L (0.38-5.04umol/L), Pristanic Acid: 1.09 umol/L (0.11-0.43 umol/L), Tetracosanoic, C24:0 143.28umol/L (32.1-71.9

umol/L), Hexacosanoic, C26:0 10.07 umol/L (0.35-1.22 umol/L), Ratio C24/C22: 2.07 (0.74-1.02), Ratio C26/C22: 0.15 (0.006-0-02), todos los resultados con cifras elevadas y consistentes con el diagnóstico de X-ALD. EEG normal lo que descarta compromiso cortical cerebral o crisis epilépticas. En evaluación por Audiología describen: hipoacusia y en audiometría a intensidades máximas sin ninguna respuesta concluyendo en Hipoacusia Central secundario a Adrenoleucodistrofia. En su última cita es evaluado por neurología por tetraparesia espástica, con trastorno del sueño, incapacidad para deglución solo se alimenta por sonda orogástrica ya que la familia no acepta la gastrostomía. Se indica melatonina, baclofeno. Se envía a cuidados paliativos.

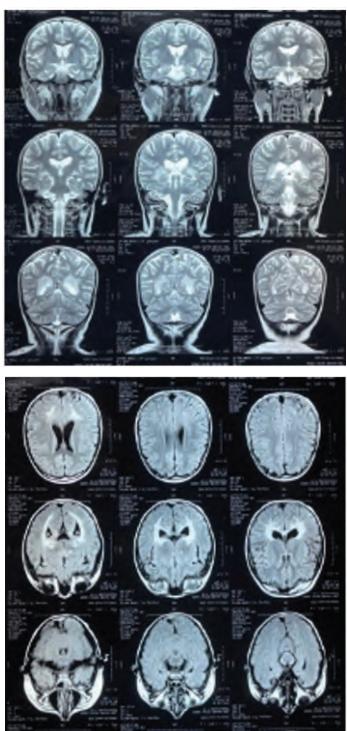
Imagen 1. Características clínicas del paciente



Se observa: A) uñas achocolatadas, B) hiperpigmentación de labios, C) hiperpigmentación generalizada.

Fuente: expediente clínico.

Imagen 2. IRM Cerebral en masculino de 7 años de edad.



Se observa: A) afectación homogénea, simétrica bilateral de la sustancia blanca de la región occipital, B) afectación puntiforme y periférica del mesencéfalo, algunas áreas del tálamo principalmente hacia el lado izquierdo.

Fuente: Expediente Clínico.

Discusión

La adrenoleucodistrofa es un raro trastorno metabólico peroxisomal ligado al cromosoma X que afecta aproximadamente a 1 de cada 17,000 nacimientos. La enfermedad resulta de mutaciones en el gen ABCD1, que codifica la proteína ALD de la membrana peroxisomal (7). Se caracteriza por alteración de la beta-oxidación peroxisomal de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA; \geq C22) acumulándose en todos los tejidos, incluyendo la sustancia blanca del cerebro, médula espinal y corteza suprarrenal. En la actualidad aún no están dilucidadas las bases moleculares para la heterogeneidad clínica de la X-ALD. No existe una correlación genotipo-fenotipo general. (8) En nuestro paciente se pudo realizar medición de VLCFA encontrándose todos los niveles elevados y confirmando el diagnóstico.

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. 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 progresiva a un estado vegetativo con un desenlace fatal y devastador en pocos años (3-5 años). (9) Este paciente presentó deterioro neurológico rápido y progresivo, pérdida de la visión, de la audición, pérdida del habla, pérdida del reflejo de deglución, incapacidad de la marcha y posteriormente tetraparesia espástica.

En una evaluación prospectiva de la función suprarrenal en una cohorte de 49 niños neurológicamente presintomáticos (rango de edad de 5 meses a 13 años), el 80 % ya tenía evidencia bioquímica de insuficiencia suprarrenal clínicamente silenciosa en el momento del diagnóstico de ALD. El niño más pequeño con insuficiencia suprarrenal clínicamente silente tenía 5 meses de edad. La insuficiencia suprarrenal primaria es una característica destacada de la ALD y se caracteriza por niveles elevados de ACTH y niveles bajos de cortisol. Los pacientes con ALD tienen hiperpigmentación, como se ve en todos los individuos con insuficiencia suprarrenal primaria, debido a los altos niveles de ACTH. (10) Clínicamente compatible con el caso clínico expuesto, hiperpigmentación generalizada más niveles bajos de cortisol e elevación de ACTH. Entre el 80 y 85% de los pacientes con ALD se convertirán al fenotipo esperado de desmielinización inflamatoria rápida. El realce del contraste en el sitio de la lesión es el sello distintivo de la enfermedad inflamatoria activa, indicativa de la alteración de la barrera hematoencefálica y la translocación de leucocitos en el cerebro. (11)

Las características radiológicas típicas en la forma cerebral infantil de la X-ALD se han descrito como desmielinización de la sustancia blanca occipital bilateral que se extiende a través del esplenio del cuerpo calloso y

progresivamente afecta a regiones externas y anteriores, lo que le confiere un aspecto en alas de mariposa en la IRM cerebral. (12) El reporte de IRM cerebral de nuestro paciente describe afectación homogénea, simétrica bilateral de la sustancia blanca de la región occipital, observando el realce del contraste en el sitio de la lesión, con aspecto en alas de mariposa.

En un estudio por Kemper Alex R., et als. En Estados Unidos casi aproximadamente 4 millones de recién nacidos se sometieron a exámenes de detección dentro de los primeros días de vida, a través del tamiz neonatal para una amplia variedad de afecciones, incluyendo la ALD con el objetivo de mejorar los resultados de salud a través de la detección temprana. (14) En nuestro país tenemos esa limitante, ya que el tamizaje neonatal, realizado exclusivamente en el Instituto Hondureño de Seguridad Social solo es para la detección de 5 enfermedades. Los estudios para este tipo de enfermedades solo se realizan de manera particular enviando las muestras al extranjero lo que retrasa la confirmación diagnóstica.

El objetivo del tratamiento de la adrenoleucodistrofia cerebral es detener la progresión de la enfermedad de la forma más rápida y segura posible, previniendo así el desarrollo de deficiencias irreversibles que comprometen la capacidad de funcionar de forma independiente. Esta descrito que el trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH) realizado en las primeras etapas de la enfermedad es beneficioso. (13) El resultado del procedimiento realizado en una etapa temprana de la enfermedad cerebral, definida como pocas lesiones en la IRM cerebral (10) tiene una supervivencia a 5 años > 90%, pero cuando hay déficit neurológico extenso la supervivencia a los 5 años es menor al 60 %. En nuestro país no contamos con trasplante de células hematopoyéticas, por lo que el manejo brindado a este paciente fue para la Insuficiencia Adrenal Primaria y sintomático por parte del servicio de neurología y cuidados paliativos.

Conclusión

Se presenta caso clínico de paciente con ALD cerebral rápidamente progresiva, con historia familiar de madre con alteración de la marcha (en genu valgo) que podría ser portadora de la enfermedad que por múltiples razones no se le han realizado estudios. Paciente con enfermedad rápidamente progresiva a quien solo se le pudo ofrecer el tratamiento con esteroides y cuidados paliativos ya que no contamos con trasplante de células hematopoyéticas. Es importante conocer la clínica para referirlo oportunamente y brindar tratamiento de forma temprana.

Bibliografía

1. Kim Mimi S, MD, MSc. Geffner Mitchel E, MD. Hoppin Alison G, MD. Causes of primary adrenal insufficiency in children. UpToDate, Aug 2023.
2. Fujitani Naoki, Saito Masayoshi, Akashi Tomoya, et al. Detection of Characteristic Phosphatidylcholine Containing Very Long Chain Fatty Acids in Cerebrospinal Fluid from Patients with X-Linked Adrenoleukodystrophy. Biol. Pharm. Bull. Vol. 45 N.11, 1725-1727 (2022).
3. Matern Dietrich, MD, PhD, FACMG. Hahn Sihoun, MD, PhD. TePas Elizabeth MD, MS. Newborn screening for inborn errors of metabolism. UpToDate. May 30, 2023.
4. Wanders JA Ronald, PhD. Patterson Marc C, MD, FRACP. Firth Helen V, DM, FRCP, FMedSci. Peroxisomal disorders. UpToDate. Aug 2023.
5. Berger J., Forss-Petter S., Eichler F.S. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. ScienceDirect. Volume 98, March 2014, Pages 135-142.
6. Wiesinger Christoph, Eichler Florian S and Berger Johannes. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. Appl Clin Genet. 2015; 8: 109-121. Published online 2015 May 2.
7. Raymond Gerald V., Aubourg Patrick, PakerAsif. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. Volume 25, Issue 3, March 2019, Pages 538-548.
8. PosadaBustosSebastián, CharryLopezMarcoLuciano, Espinosa Garcia Eugenia. Adrenoleucodistrofia ligada a X: Un caso de presentacion aguda cerebral infantil. Scielo Chile. Andes pediatr. 2021;92 (4):602-608.
9. López Ubeda Lic. Marta, Muñoz Dr. Antonio de Arriba, Ferrer Lozano Lic. Marta. Adrenoleucodistrofia ligada al X: presentación de tres casos. Importancia del diagnóstico precoz. Arch Argent Pediatr 2017;115(5):e279-e281.
10. Kemp Stephan, Irene C. Huffnagel Irene C., Linthorst Gabor E. et al. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. Nature Reviews Endocrinology. October 2016|Volume 12.
11. Afonso P. Liberato Afonso P., MD, Mallack Eric J., MD and Eichler Florian S., MD. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. American Academy of Neurology. Neurology. 2019 Apr 9; 92(15): e1698-e1708.
12. Ulate-Campos A., Petanás-Argemí J., Rebollo-Polo M. et al. Adrenoleucodistrofia ligada al X con patrón radiológico atípico. REV NEUROL 2018;66:237-240. Vol. 66, N. 07.
13. Eichler Florian, M.D., Duncan Christine, M.D., Musolino Patricia L., M.D et als. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. The new england journal of medicine. N Engl J Med 2017; 377:1630-8.
14. Kemper Alex R., MD, MPH, Brosco Jeffrey, MD, PhD, Anne Marie Comeau Anne Marie, PhD et als. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. Genetics in Medicine. Volume 19, Issue 1, January 2017, Pages 121-126.