

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Adrenoleucodistrofia. Causa inusual de insuficiencia suprarrenal primaria

Adrenoleukodystrophy. An unusual cause of primary adrenal insufficiency

N. Pérez Fernández^{a,*}, A. Yoldi Arrieta^b, J.F. Martí-Massó^c e I. Bilbao Garay^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España

Recibido el 10 de diciembre de 2010; aceptado el 21 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 2 de mayo de 2011

La prevalencia de la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison es de 35-60/10⁶ habitantes, pero podría llegar hasta 144/10⁶^{1,2}. El 70-90% son de origen autoinmune, seguidos por las causas infecciosas (tuberculosis), farmacológicas o neoplásicas³. La adrenoleucodistrofia tiene una prevalencia de 1/21.000⁴ y explica la etiología del 10% de los casos de EA⁵. Hasta un 20% de los casos de enfermedad de Addison en varones pueden estar en relación con esta enfermedad.

Presentamos un varón de 31 años sin antecedentes relevantes que al ser estudiado por astenia se detecta una enfermedad de Addison con cortisol 2,6 µg/mL (normal: 5-25) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) superior a 2.000 pg/mL (normal: 9-52). Los anticuerpos anti-21-hidroxilasa fueron negativos y presentó analítica compatible con un hipogonadismo hipogonadotrofo; testosterona total 1,68 ng/mL (normal: 2,4-10,7), testosterona libre de 24,5 pg/mL (normal: 66-216), dehidroepiandrosterona sulfato (S-DHEA) 0,1 µg/mL (normal: 1,6-4,5) y globulina transportadora de hormonas sexuales 49,1 nmol/L (normal: 11,4-52,3). La tomografía axial computerizada (TAC) mostró glándulas suprarrenales atroficas. Se inició tratamiento

con hidroaltesona 90 mg/día y fludrocortisona 0,05 mg/día pero reingresó por astenia tras haber reducido de forma espontánea la dosis de hidroaltesona. Presentó ansiedad y alucinaciones visuales que fueron tratadas con ketazolam y escitalopram, pero persistió la bradipsiquia, perplejidad, episodios de bloqueo, agitación e ideación autolítica, además de incontinencia urinaria, así como un síndrome piramidal bilateral. La única alteración analítica fue una natremia de 131 mEq/L. La TAC craneal y el electroencefalograma fueron normales. La resonancia magnética nuclear (RMN) craneal mostró una lesión desmielinizante en el puente cerebral compatible con un síndrome de mielínolisis central pontina (fig. 1).

Con la sospecha de adrenoleucodistrofia, se solicitaron ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en suero que resultaron ser de C22:0 2 que resultaron ser de C22:0 2,13 (normal: 0,18-0,48), cociente C24:0/C22:0, de 1,38 (normal, < 1,00), cociente C26:0/C22:0 de 0,09 (normal: < 0,02). En el estudio genético se detectó una mutación de cambio de sentido (asparagina por tirosina) en la posición 289 de la proteína de la adrenoleucodistrofia (ALD). Una vez retirados los psicofármacos y reducida la dosis de hidroaltesona apreciamos una mejoría sustancial de su clínica. La incontinencia urinaria en relación a vejiga espástica se trató con fesoteridona. Seguidamente se inició tratamiento con aceite de Lorenzo 30 ml/día y dieta para reducir el consumo de AGCML. En pocas semanas se obtuvieron los siguientes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: naiara.perezfernandez@osakidetza.net (N. Pérez Fernández).

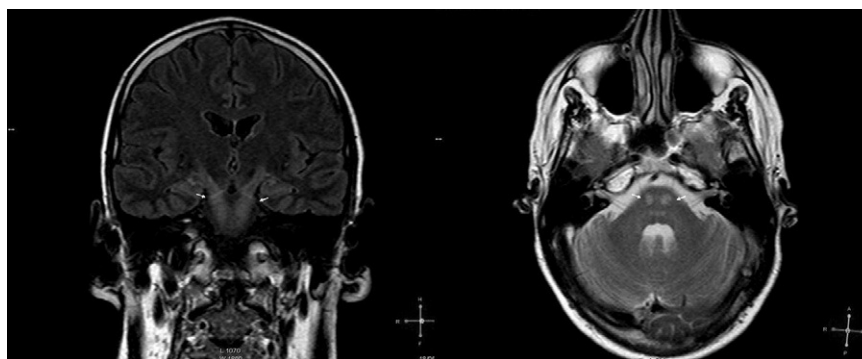


Figura 1 Alteración de señal hiperintensa en secuencias T2 y FLAIR que afecta a la vía piramidal desde el nivel de la porción caudal de ambas cápsulas blancas posteriores internas hasta el pie bulbar con carácter bilateral, mostrando leve restricción en secuencias ponderadas en difusión, compatibles con lesión desmielinizante.

niveles: C26:0 de 1,21 $\mu\text{g/mL}$, cociente C24:0/C22:0 de 1,10 y cociente C26:0/C22 de 0 0,07.

La adrenoleucodistrofia es un trastorno de los peroxisomas celulares de herencia ligada al cromosoma X (gen ABCD1). Se han descrito más de 500 mutaciones en el gen ABCD1. Sin embargo, no existe constancia en la literatura de la mutación detectada en el caso presentado aunque el estudio genético descartó que pudiera tratarse de un polimorfismo. En estos enfermos la β -oxidación de las grasas es aberrante y los AGCML se depositan en el sistema nervioso central (SNC), células de Leydig testiculares y corteza adrenal. El fenotipo más frecuente de la adrenoleucodistrofia es la forma de depósito cerebral en el niño. Se manifiesta por una dificultad para el aprendizaje y alteraciones del comportamiento (el lector interesado puede apreciar esta forma clínica en toda su expresión en la película *Lorenzo's oil* («El aceite de la vida») basada en la vida de Lorenzo Odone, un niño con la enfermedad adrenoleucodistrofia). Existen otras expresiones fenotípicas que se exponen en la [tabla 1](#)⁶. La adrenoleucodistrofia se diagnostica por una ele-

vación en suero de los AGCML y/o inversión del cociente de algunos AGCML (C26: 0/C24:0; C26: 0/C22:0) y se confirma con el estudio genético. No se conocen estrategias terapéuticas curativas. La dieta baja en AGCML junto con el aceite de Lorenzo podrían frenar la evolución cuando no existe afectación del SNC, aunque sigue la controversia sobre la eficacia clínica de estas medidas^{7,8}. Se ha planteado el tratamiento con lovastatina pero en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo publicado en 2010 por Engelen et al el beneficio clínico de la lovastatina parece descartado⁹. El trasplante de progenitores hematopoyéticos podría frenar la evolución de la enfermedad en los estadios precoces de la forma cerebral^{6,10}. Si el SNC está afectado, la eficacia es prácticamente nula y el pronóstico sombrío.

El paciente que referimos tenía 31 años, una enfermedad de Addison, hipogonadismo fluctuante, cuadro cognitivo-conductual y lesión cerebral desmielinizante que pudiera tratarse tanto de una lesión propia de la enfermedad, como secundaria a una hipotética corrección rápida de la hipona-

Tabla 1 Expresiones fenotípicas de enfermedad ALD

Asintomática	RMN normal
-ALD cerebral del niño (31-35%)	- Progresión rápida
	- Dificultad para el aprendizaje y alteración del comportamiento
	- Tetraparesia
ALD cerebral del adolescente (4-7%)	Más lentamente progresiva
ALD cerebral del adulto (2%)	- Afectación cerebral rápidamente progresiva
-AMN pura (25-30%)	- Varones 20-40 años
	- Paraparesia espástica
	- Disfunción de esfínteres y sexual
	- Deterioro cognitivo (45%)
AMN cerebral (10-12%)	AMN con afectación cerebral
Enfermedad de Addison aislada (10%)	Menores de 8 años
-Enfermedad de Addison asociada	- Insuf. suprarrenal
a déficit neurológico	- Retraso mental
-Olivopontocerebelosa (1-2%)	- Adolescentes o adultos
	- Afectación cerebelar o tronco del encéfalo
Mujeres heterocigotas (portadoras)	Clínica más larvada y tardía

ALD: adrenoleucodistrofia; AMN: adrenomieloneuropatía.
Adaptado de Mahmood A⁶.

tremia en el momento del diagnóstico. Se podría pensar en afectación medular manifestada por una vejiga espástica, todo ello compatible con una AMN.

En resumen, la adrenoleucodistrofia es una enfermedad degenerativa en la que debemos pensar ante una enfermedad de Addison, cuyo diagnóstico etiológico no resulta aparente ni responde a las causas habituales. La complejidad de la enfermedad, hace necesario una actuación terapéutica interdisciplinar para intentar mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73:286-8.
2. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1762.
3. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun*. 1995;8:121-30.
4. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Copikova-Cudrakova D, Sykora M, Traubner P. Adrenoleucodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *An Neurol*. 2001;49:512-7.
5. Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, Rocchiccioli F, Casucci G, Angeletti G, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3163-8.
6. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant*. 2005;9:55-62.
7. Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. Lorenzo's oil'' therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy. *J Mol Neurosci*. 2007;3:105-13.
8. Moser HW, Raymond GV, Lu Shou-En, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow up of 89 asymptomatic patients with adrenoleucodystrophy treated with ''Lorenzo's oil''. *Arch Neurol*. 2005;62:1073-80.
9. Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2010;362:276-7.
10. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2000;356:713-8.