

Notas clínicas

PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY AS THE FORM OF ONSET OF ADRENOLEUKODYSTROPHY IN A 4-YEAR-OLD BOY

X-linked adrenoleukodystrophy is an inherited metabolic disease caused by the accumulation of saturated very long chain fatty acids (VLCFA). Given that the form of presentation can be primary adrenal insufficiency, diagnosis in affected males is important. Patient was a 4-year-old boy with attention deficit hyperactivity disorder, cutaneous-mucosal hyperpigmentation, and dehydration with hyponatremia and hyperpotassemia was diagnosed with adrenoleukodystrophy presenting as primary adrenal insufficiency. Antiadrenal antibodies: negative. Plasma VLCFA: $C_{26:0} = 1.25$ mg/ml (0.18-0.48), $C_{24:0}/C_{22:0} = 1.53$ (< 1), and $C_{26:0}/C_{22:0} = 0.04$ (< 0.02). Abdominal computed tomography: small adrenal glands. Cranial magnetic resonance imaging and evoked potentials: normal at diagnosis and with signs of white matter demyelination after 2 years of follow-up. Testing for an autoimmune etiology and adrenoleukodystrophy is important in boys with primary adrenal insufficiency before Addison's disease is diagnosed.

Key words: Primary adrenal insufficiency. Addison. Adrenoleukodystrophy. Very long-chain fatty acid. Lorenzo's oil.

Insuficiencia suprarrenal primaria como inicio de adrenoleucodistrofia en un varón de 4 años

SEBASTIÁN TORNERO PATRICIO, JOSÉ ANTONIO BERMÚDEZ DE LA VEGA, DANIEL NEHME ÁLVAREZ, FRANCISCO JAVIER GENTIL GONZÁLEZ, MARÍA DOLORES LLUCH FERNÁNDEZ Y JOSÉ GONZÁLEZ HACHERO

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es una enfermedad metabólica hereditaria producida por acumulación de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (VLCFA). Dado que puede aparecer con insuficiencia suprarrenal primaria, es importante su estudio en los varones afectados.

Varón de 4 años de edad con síndrome de hiperactividad, hiperpigmentación cutaneomucosa y deshidratación hiponatémica e hiperpotasémica que es diagnosticado de adrenoleucodistrofia con insuficiencia suprarrenal primaria como forma de manifestación clínica. Presentaba: anticuerpos antiadrenales negativos; VLCFA en plasma, $C_{26:0} = 1,25$ μ g/ml (0,18-0,48), $C_{24:0}/C_{22:0} = 1,53$ (< 1) y $C_{26:0}/C_{22:0} = 0,04$ ($< 0,02$); tomografía abdominal: glándulas suprarrenales de pequeño tamaño; resonancia magnética craneal y potenciales evocados: normales al diagnóstico y con signos de demielinización de sustancia blanca tras 2 años de seguimiento.

Ante un niño varón con insuficiencia suprarrenal primaria, es necesario descartar causas autoinmunitarias y adrenoleucodistrofia antes del diagnóstico de enfermedad de Addison.

Palabras clave: Insuficiencia suprarrenal primaria. Addison. Adrenoleucodistrofia. Ácidos grasos saturados de cadena muy larga. Aceite de Lorenzo.

INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al X es una enfermedad hereditaria con carácter recesivo¹ que afecta casi exclusivamente a varones y tiene una incidencia de 1:20.000-1:100.000. Es un trastorno metabólico en el que se produce acumulación de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (VLCFA) en los tejidos, principalmente en la sustancia blanca cerebral, el córtex adrenal y los testículos. Se produce por distintas mutaciones del gen *ABCD1* localizado en el cromosoma X (Xq28) que codifica una proteína de la membrana de los peroxisomas (ALDP) cuya función es intervenir en la degrada-

Correspondencia: S. Tornero Patricio
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Av. Dr. Fedriani, 3. 41071 Sevilla. España.
Correo electrónico: sebastornero@yahoo.es

Manuscrito recibido el 20-8-2008 y aceptado para su publicación el 27-10-2008.

ción de los VLCFA: $C_{24:0}$, $C_{25:0}$ y $C_{26:0}$. Existen 6 formas clínicas de esta enfermedad: la forma asintomática, la insuficiencia suprarrenal aislada y las formas con predominio de afección neurológica, entre las que encuentran la cerebral infantil, del adolescente o del adulto y la adrenomieloneuropática. La insuficiencia suprarrenal suele acompañar también a las formas neurológicas².

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad infra-diagnosticada^{3,4}, dado que en muchos casos de insuficiencia suprarrenal primaria en niños varones no se realiza el cribado de los VLCFA y son diagnosticados de enfermedad de Addison. Presentamos, mediante un caso clínico, la importancia de su estudio para el diagnóstico precoz, el seguimiento y el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Varón de 4 años que consulta por vómitos y astenia de 1 semana de evolución. Antecedentes personales: dos crisis convulsivas generalizadas con 2 años de edad coincidiendo con gingivostomatitis aftosa y adenoiditis aguda; mononucleosis infecciosa por citomegalovirus (CMV) con 2 años y medio; hidrocele comunicante derecho; síndrome de hiperactividad. Antecedentes familiares: hermano de la madre y su hija con enfermedad neurológica no filiada. Exploración física: peso, 16 kg (P_{25}). Talla, 105,5 cm (P_{50}). Presión arterial, 98/30 mmHg. Afebril, consciente y decaído, mucosas secas e hiperpigmentación cutánea generalizada principalmente a nivel de mucosa gingival y labial. Leve dolor abdominal. Hidrocele derecho. Sin hallazgos patológicos en lo demás.

Resultados

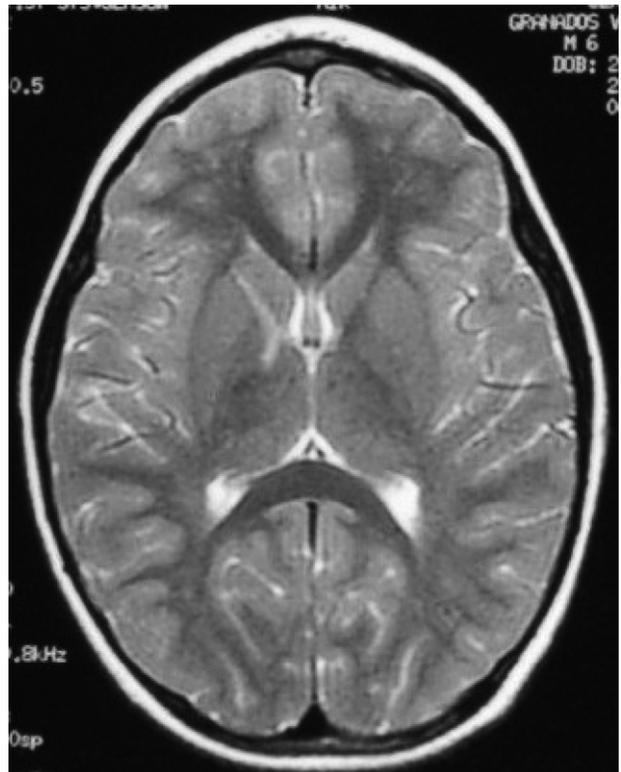
Pruebas complementarias al diagnóstico

Hemograma: leucocitosis con linfomonocitosis y eosinofilia. Bioquímica en sangre: glucosa, 48 mg/dl; osmolalidad, 282 Osm/kg; urea, 231 mg/dl; creatinina, 1,5 mg/dl; sodio, 123 mEq/l; potasio 6,9 mEq/l. Excreción fraccional en orina: sodio, 2,5% ($0,63 \pm 0,21$); potasio, 8,8% ($8,43 \pm 0,27$). Gasometría: acidosis metabólica. Perfil lipídico: normal. Estudio de inmunidad celular: normal. Estudio de inmunidad humoral: IgA, 8 mg/dl (14-159); IgG e IgM, normales. Estudio hormonal en sangre: cortisol, 18,3 ng/ml (5-23); DHEAS, 0 μ g/ml (13-83); testosterona total, 0,1 nmol/l ($< 10-35$); testosterona libre, 0 pg/ml (0,5-2,1); aldosterona, $< 1,5$ ng/dl (3-35); renina, 29,23 ng/ml/h ($< 6,5$); ACTH, 127 pg/ml (25-100); TSH, 9,01 μ UI/ml (0,7- 6,4); T4 libre 1,2 ng/dl (0,8-2,2). Anticuerpos: antitiroglobulina, antiperoxidasa tiroidea, antirreceptor TSH, antidescarboxilasa del ácido glutámico, anti-IA2, antiinsulina libre, anti-21-hidroxilasa, anticápsula suprarrenal: negativos. VLCFA en plasma: $C_{26:0} = 1,25$ μ g/ml (0,18-0,48); cociente $C_{24:0}/C_{22:0} = 1,53$ (< 1); cociente $C_{26:0}/$

$C_{22:0} = 0,04$ ($< 0,02$). Estudio de VLCFA familiar: hermano con concentraciones plasmáticas normales y madre con concentraciones aumentadas. Tomografía computarizada (TC) abdominal: glándulas suprarrenales de pequeño tamaño con densidad normal. Resonancia magnética (RM) craneal: normal. Electroencefalograma: potenciales agudos parietotemporales izquierdos de difusión contralateral variable. Seguimiento en 2 años: el paciente continúa asintomático neurológicamente con buen rendimiento escolar y test de inteligencia WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) en rango normal a pesar de su síndrome de hiperactividad. La resonancia magnética craneal y los potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales realizados inicialmente fueron normales. Sin embargo, en la última RM craneal (fig. 1) se aprecian en T2 lesiones hiperintensas de los tractos cortico-espinales de predominio derecho (putamen y cápsula interna) que no se realzan con gadolinio y en los últimos potenciales evocados, afección de las vías somestésicas de las extremidades inferiores, principalmente, así como discreta afección de ambas vías visuales.

Tratamiento

Tratamiento hormonal sustitutivo: tras el tratamiento inicial de la crisis con 50 mg de hemisuccinato de hidrocortisona intravenoso cada 6 h y su reducción progresiva, se continuó con hidrocortisona oral 10 mg/12



h y fludrocortisona oral 0,05 mg/12 h. Tratamiento dietético: dieta pobre en VLCFA y aceite de Lorenzo. Tras el diagnóstico, se inició el estudio familiar de donantes de médula ósea, pero ningún familiar fue compatible; actualmente está en lista de espera del banco de donantes para el trasplante de médula ósea, así como en estudio para posible terapia génica.

DISCUSIÓN

Las causas más frecuentes de insuficiencia suprarrenal primaria en niños varones de países desarrollados son las de etiología autoinmunitaria y la adrenoleucodistrofia. Por lo tanto, es necesario descartarlas antes de catalogarla como idiopática o enfermedad de Addison^{3,4}. La infiltración suprarrenal por citomegalovirus es otra causa menos frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria que se produce principalmente en pacientes con alteración de la inmunidad celular y origina un aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales visibles en las imágenes por TC, lo cual no se corresponde con el caso. La hiperactividad es un signo que se asocia con relativa frecuencia a la adrenoleucodistrofia. Su presencia, junto con la negatividad del estudio de autoinmunidad⁵ en nuestro paciente, orientó a realizar la determinación de VLCFA en plasma. Dado que al diagnóstico el paciente se encontraba clínicamente asintomático y que tanto la RM craneal como los potenciales evocados multimodales fueron normales, se hizo el diagnóstico de adrenoleucodistrofia en su forma de insuficiencia suprarrenal aislada, y además del tratamiento hormonal sustitutivo, se eliminó de la dieta los alimentos con alto contenido en VLCFA –como embutidos, carnes rojas y cubiertas de frutas y verduras–, y se inició el aporte de aceite de Lorenzo⁶ (compuesto por gliceroltrioleato y gliceroltrierucato en proporción 4:1) en un 20% del total de las calorías necesarias (2-3 ml/kg/día) suplementando los ácidos grasos esenciales.

Tras el diagnóstico de adrenoleucodistrofia, es muy importante su seguimiento para poder detectar signos y síntomas de desmielinización que hagan cambiar la actitud terapéutica empleada, sobre todo en las formas que aún no han desarrollado afección neurológica. Por ello, se recomienda una evaluación neuropsicológica y una RM craneal (basándose en el método de Loes^{7,8}) cada 6 meses desde los 3 a los 10 años de edad y anualmente a partir de los 10 años⁹, además de potenciales evocados somatosensoriales, auditivos y visuales al diagnóstico y a los 4 meses (si los primeros fueron normales). Mientras las formas asintomáticas y de insuficiencia suprarrenal aislada se mantengan sin afección neurológica clínica o radiológica, se puede iniciar tratamiento con aceite de Lorenzo, que disminuye las concentraciones plasmáticas de VLCFA, aunque se discute su efecto en la progresión de la enfermedad¹⁰, principalmente en la forma cerebral avanzada. Pero cuando se

desarrollen las primeras alteraciones en la RM craneal o se presente déficit neurológico, es necesario el trasplante de médula ósea, ya que es en las fases iniciales cuando se ha mostrado más eficaz^{9,11}. El trasplante está contraindicado en las formas cerebrales avanzadas y en la adrenomieloneuropática. En este caso, tras 2 años de seguimiento, en la cuarta RM craneal y en los últimos potenciales evocados realizados, se evidenciaron signos de afección neurológica a pesar de encontrarse asintomático, por lo que indicamos el trasplante de médula ósea que aún no se ha podido realizar por no encontrarse donante compatible. La terapia génica¹² puede ser una alternativa al trasplante en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*. 1997;120:1485-508.
2. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr*. 2005;146:528-32.
3. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child*. 2002;86:185-9.
4. 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.
5. Betterle C, Pra CD, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23:327-64.
6. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol*. 2005;62:1073-80.
7. Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR Imaging in predicting disease progression. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:839-44.
8. Melhem ER, Gotwald TF, Itoh R, Zinreich SJ, Moser HW. T2 relaxation measurements in X-linked adrenoleukodystrophy performed using dual-echo fast fluid-attenuated inversion recovery MR Imaging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:773-6.
9. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, For TD, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;104:881-8.
10. Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten BJ, Wanders RJ, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:290-9.
11. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2000;356:713-8.
12. Unterrainer G, Molzer B, Forss-Peter S, Berger J. Co-expression of mutated and normal adrenoleukodystrophy protein reduces protein function: implications for genes therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2609-16.