Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste

Cuculic, María M.; y Col. Rev. Fac. Med. UNNE XXXVII: 2, 39-47, 2017

Informe breve

Adrenoleucomielodistrofia como causa de paraparesia espástica en adulto joven. Reporte de caso.

Cuculic, María M.; Traverso, Yesica A.; Borisonik, Leandro N

Resúmen

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD), trastorno genético progresivo que afecta la sustancia blanca del SNC y la corteza suprarrenal, causa desde insuficiencia adrenal aislada y mielopatia lentamente progresiva hasta desmielinización cerebral devastadora.

Presentamos un paciente masculino, 21 años de edad, tabaquista, con trastorno de la marcha de un año de evolución, paraparesia espástica e hiperreflexia en miembros inferiores.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló proteinorraquia elevada, resultados negativos de bandas oligoclonales y virus Epstein Barr. Niveles de cortisol, ACTH, ácidos grasos de cadena muy larga en suero, fueron anormales.

La RNM cerebral evidenció lesiones en sustancia blanca en región parietooccipital bilateral, comprometiendo el esplenio del cuerpo calloso, que realzaban con gadolinio. En RNM de columna cervical se observó lesión hiperintensa en secuencia T2 a nivel C7. Fue tratado con reemplazo adrenal.

Presentamos un caso de X-ALD de inicio en adulto, con retraso en el diagnóstico debido a recursos limitados.

Palabras claves: adrenoleucodistrofia ligada al X, paraparesia espástica, ácidos grasos de cadena muy larga, adrenomieloneuropatia.

X- Linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a progressive genetic disorder that affects CNS white matter and adrenal gland cortex, and causes from isolated adrenocortical insufficiency and slowly progressive myelopathy to devastating cerebral demyelination.

We present a 21 years old male patient, smoker, with one year history of gradually progressive trouble walking, unsteady gait, asymmetric spastic paraparesis, lower extremity deep tendon reflexes were increased.

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed elevated CSF protein, CSF oligoclonal bands and Epstein Barr virus negative results. Basal cortisol, ACTH and very-long- chain fatty acids in plasma with abnormal results. All other laboratory tests were normal.

Cerebral MRI showed parietooccipital white matter abnormalities involving the splenium of the callosum that enhanced with gadolinium. Cervical spinal cord MRI showed a short-segment T2 hyperintense lesion at C7. He was treated with adrenal replacement.

We present a case of adult onset X-ALD and diagnostic delay owed to limited resources.

Keywords: X- linked adrenoleukodystrophy, spastic paraparesis, very-long-chain fatty acids, adrenomyeloneuropathy.

Introducción

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD) es un trastorno genético progresivo, que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central, glándulas suprarrenales, y células de Leydig testiculares[(1)],originando desde insuficiencia suprarrenal aislada y mielopatía lentamente progresiva, hasta desmielinización cerebral devastadora. Se trata de la enfermedad peroxisomal más común, con una incidencia estimada de 1 en 17000 recién nacidos (hombres y mujeres)[(2)(3)] . Las formas de presentación más comunes son la forma cerebral infantil (30-35%) y la adrenomieloneuropatía (AMN) sin compromiso cerebral en mayores de 18 años (40%), pero es extremadamente infrecuente como causa de paraparesia en adultos jóvenes.

Revista de la Facultad de Medicina

Presentamos el caso de un hombre de 21 años de edad, que debutó con paraparesia espástica asimétrica, progresiva, sin signosintomatología sistémica concomitante, con el objetivo de comunicar la dificultad y retraso en el diagnóstico, asociado principalmente a las limitaciones de recursos en nuestro medio.

CASO:

Paciente de sexo masculino, 21 años de edad, jornalero, tabaquista de 9 paquetes por año, que inició con paraparesia espástica asimétrica, a predominio derecho, de 6 meses de evolución, por lo que consultó en hospital de menor complejidad, donde le realizaron tomografía computada (TC) de encéfalo simple sin hallazgos patológicos, y resonancia magnética (RNM) de columna cervical, que evidenció imagen hiperintensa en T2 a nivel C7. Se inició tratamiento con prednisona 30 mg/día, abandonando el mismo luego de 15 días por presentar foliculitis asociada a corticoides.

Por evolucionar con acentuación de déficit motor, fue derivado a nuestro hospital 30 días después, donde ingresó con paraparesia asimétrica espástica, a predominio derecho (paresia 4/5 crural derecha, 4+/5 crural izquierda), hiperreflexia patelar y aquiliana bilateral, reflejos osteotendinosos vivos en miembros superiores, Babinski bilateral, clonus de pie bilateral.

Se realizó RNM de encéfalo y columna cervical, dorsal, lumbar y sacra, sin y con gadolinio, donde se evidenciaron lesiones parenquimatosas de señal intensa en T2 y flair, que afectaban la sustancia blanca periventricular en proyección de ambos lóbulos parietales, y afección de fibras posteriores del cuerpo calloso, con moderado refuerzo del área central de las lesiones tras la administración de contraste endovenoso. En columna cervical, se evidenció lesión hiperintensa en T2 a nivel C7 que no realzó tras la administración de contraste endovenoso.

Se realizó punción lumbar, con citoquímico de aspecto límpido, cristal de roca, glucorraquia 54 mg/dl (glucemia 114 mg/dl), proteinorraquia 0,49 g/dl, recuento 1 elemento/mm3, presión de apertura 6 cmH2O, GRAM negativo; PCR para Epstein Barr, bandas oligoclonales: negativas.

Se realizaron estudios serológicos e inmunológicos (PCR, Ac IgM para Mycoplasma pneumoniae, HIV, Epstein Barr, Hepatitis B y C, HTLV I-II, factor reumatoideo, antinucleocitoplasmático, complementemia, VDRL y Chagas), con resultados negativos.

Se asumió como probable esclerosis múltiple tumefactiva, por lo que se realizó pulso de metilprednisolona 3g, con mejoría subjetiva de síntomas, por lo que fue externado con dosis decrecientes de prednisona.

Concurrió a control a los 30 días, donde se objetivó empeoramiento del déficit (paresia crural derecha 3/5, crural izquierda 3+/5), con EDSS 6.0 (requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso), por lo que se realizó nueva RNM de encéfalo sin y con gadolinio, con espectroscopía, que evidenció extensión de lesiones previamente descritas, y en espectroscopía, ligero descenso de N acetil aspartato (NAA), preservación de la relación colina-creatinina, y un pico patológico de mioinositol-glicina; se planteó como diagnósticos esclerosis múltiple tumefactiva, o lesiones secundarias a trastornos tóxico-metabólicos.

Se repitió serología para HIV, siendo nuevamente negativa.

Se reiteró interrogatorio sobre antecedentes familiares, donde manifestó el paciente tener un hermano por parte de su madre con cuadro clínico similar.

Se realizó nuevo pulso de metilprednisolona, con nueva mejoría subjetiva de síntomas, fue externado, con indicación de concurrir a internación en servicio de rehabilitación, realización de dosaje de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en sangre por sospecha de adrenoleucodistrofia, y control por consultorio externo, no cumpliendo con dichas indicaciones por escasos recursos económicos.

Consultó 3 meses después, ingresando con peoría en paraparesia asimétrica (2/5 crural derecha, 2+/5 crural izquierda), agregó signo de Hoffmann derecho; presentó además hiperpigmentación cutánea en pliegues de manos, superficie de lengua, mucosa yugal y paladar blando, manchas color café en abdomen y alopecía.

Se realizó dosaje de cortisol en sangre, se hallaron valores de 1,4 ug/dl (N: 6,2 a 19,4 ug/dl); ACTH mayor a 1250pg/ml (N: 5-46 pg/ml), y ácidos grasos de cadena muy larga: ácido docosanoico (C22:0) 5,9 ug/dl (N: 14,5 a 27 ug/dl), ácido tetracosanoico (C24:0) 10,73 ug/dl (N: 12,2 a 23 ug/dl), ácido hexacosanoico (C26:0) 0,21 ug/dl (N: 0,14 a 0,32 ug/dl). Relaciones metabólicas entre C24:0/C22:0= 1,68 (Referencia 0,76-0,92), y entre C26:0/C22:0= 0,03 (Referencia: menor a 0,02).

Se reiteró medición de ácidos grasos de cadena muy larga, volviendo a hallarse valores patológicos: ácido docosanoico (C22:0) 7,8 ug/dl, ácido tetracosanoido (C24:0) 14,41 ug/dl, ácido hexacosanoico (C26:0) 0,42 ug/dl. Relaciones metabólicas entre C24:0/C22:0= 1,72, y entre C26:0/C22:0= 0,05.

Se realizó interconsulta con servicio de endocrinología, quien asumió el cuadro como insuficiencia corticosuprarrenal primaria, se inició hidrocortisona en bolo de 200 mg endovenoso, continuando luego con hidrocortisona 40 mg/día.

Se solicitó RNM de glándulas suprarrenales, quedando pendiente la misma por falta de disponibilidad de equipo adecuado, y fue externado con hidrocortisona, baclofeno e indicación de kinesioterapia.

No se realizó test genético (ABCD1), por falta de acceso al mismo.

TABLA 1:
Valores de referencia de la relación de concentraciones entre los ácidos C24:0 y C26:0 con respecto a C22:0 (10).

AGCML	**Normal**	**Hombres con X-ALD**	**Portadoras obligadas**
C26:0 ug/ml	0,23±0,09	1,30±0,45	0,68±0,29
C24:0/C22:0	0,84±0,10	1,71±0,23	1,30±0,19
C26:0/C22:0	0,01±0,004	0,07±0,03	0,04±0,02

Revista de la
Facultad de Medicina
de la Universidad Nacional del Nordeste

IMÁGENES:

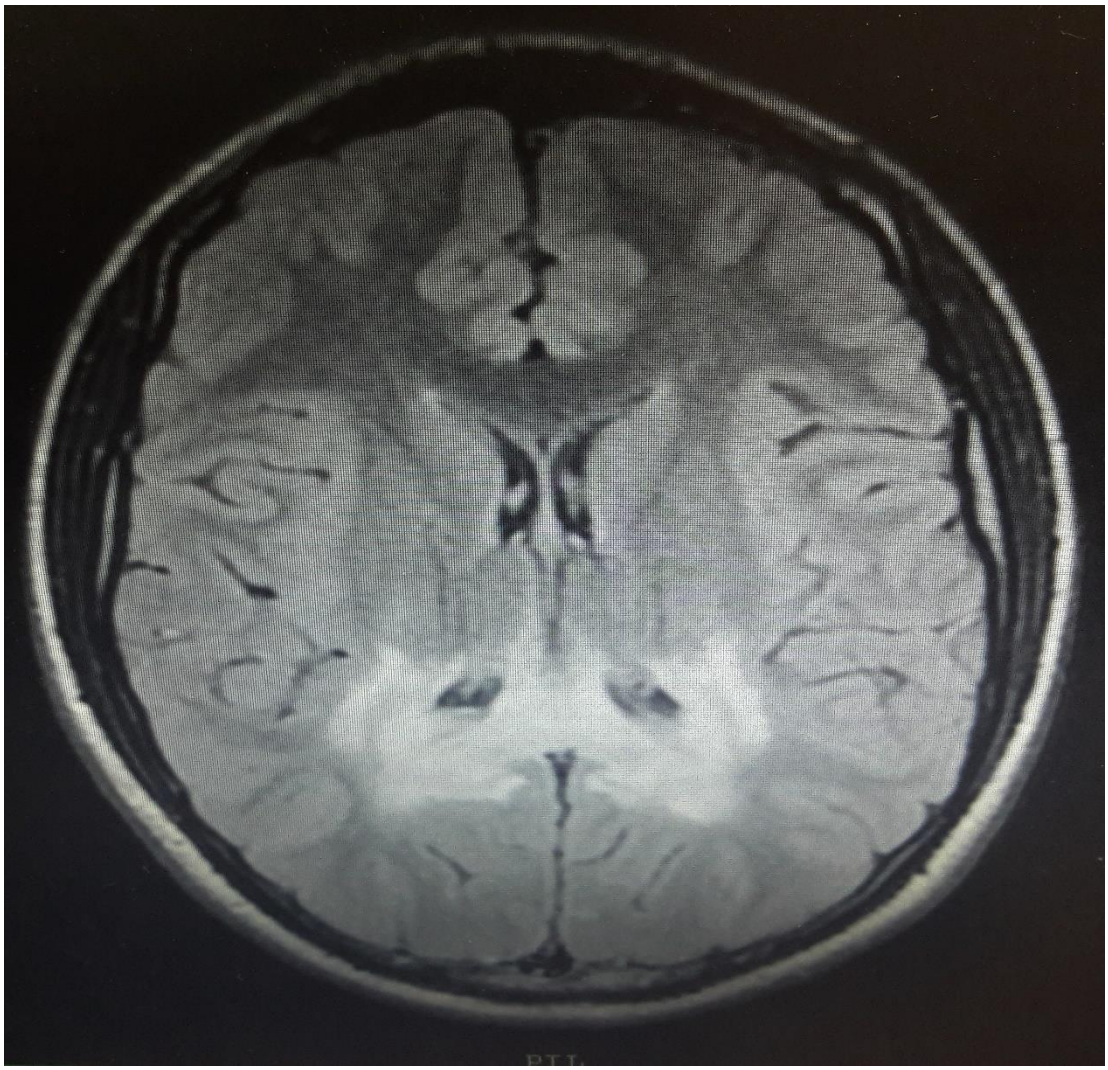

FIGURA 1: Resonancia magnética de encéfalo corte axial, en la que se evidencia imagen hiperintensa que compromete sustancia blanca parietooccipital y el esplenio del cuerpo calloso en secuencia T2 Flair.

Revista de la Facultad de Medicina

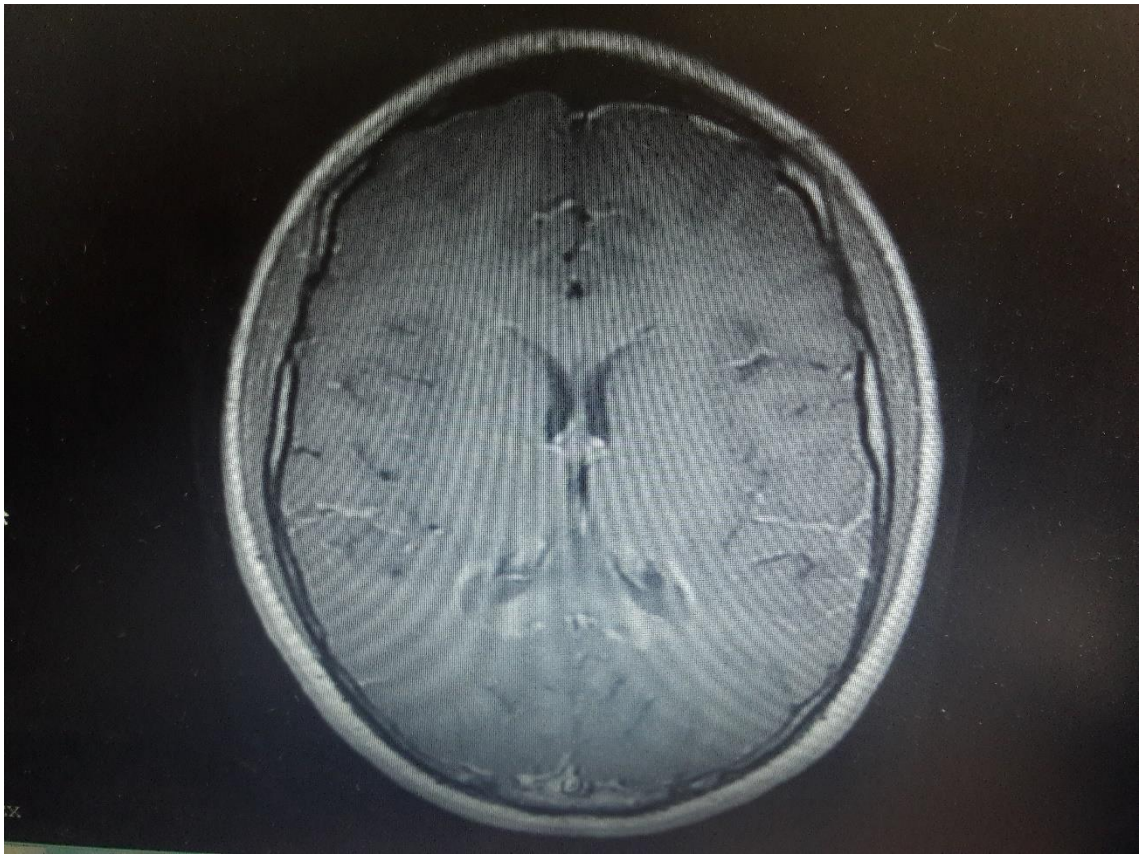

FIGURA 2: Resonancia magnética de encéfalo corte axial, que evidencia imagen hipointensa en secuencia T1 en sustancia blanca parietooccipital y el esplenio del cuerpo calloso con realce perilesional luego de la administración de gadolinio.

Revista de la Facultad de Medicina

FIGURA 3: Resonancia magnética de encéfalo corte sagital, que evidencia imagen hipointensa en secuencia T1 en esplenio del cuerpo calloso con realce perilesional luego de la administración de gadolinio.

DISCUSIÓN:

Este paciente desarrolló paraparesia espástica progresiva, por lo que se planteó inicialmente el diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple, paraparesia espástica hereditaria, paraparesia espástica tropical y mielopatía por HIV, descartándose las 2 últimas con serologías solicitadas, con resultados negativos.

Revista de la Facultad de Medicina

Posteriormente, con hallazgos encontrados en RNM de encéfalo, se plantearon como diagnósticos diferenciales esclerosis múltiple tumefactiva y linfoma de SNC, siendo descartado este último al recibirse resultados negativos de virus de Epstein Barr en suero y líquido cefalorraquídeo.

Debido a la rápida progresión clínica e imagenológica, en la que se evidenció hiperintensidad de sustancia blanca en T2 y Flair, en región parietal bilateral y esplenio del cuerpo calloso, que presentaba refuerzo con gadolinio, como es observado en el 80% de pacientes con ALD cerebral [(2)], y tomando en cuenta el dato del hermano que presentaba una signosintomatología similar, se planteó como diagnóstico la adrenomieloneuropatía con compromiso cerebral, siendo éste el fenotipo más frecuente (25-46%), iniciándose los síntomas entre la tercera y cuarta décadas de la vida [(4)(5)]. Es una patología en la que inicialmente los síntomas se limitan a la médula espinal y los nervios periféricos, con predominio de síntomas medulares (paraparesia espástica progresiva), y en un período de 10 años, aproximadamente 20% desarrolla desmielinización cerebral adicional [(2)(6)].

Nuestro paciente inició con signos y síntomas de adrenomieloneuropatía, pero su progresión a la afección cerebral evolucionó más rápidamente que lo esperado según la bibliografía [(2)].

A pesar de no presentar manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal al inicio, se solicitó el dosaje de cortisol y ACTH, ya que aproximadamente 70% de pacientes con adrenomieloneuropatía presentan insuficiencia suprarrenal [(2)]. Alrededor de dos tercios de pacientes masculinos con disfunción neurológica presentan también insuficiencia suprarrenal subclínica, que puede preceder, acompañar o seguir al inicio de los síntomas neurológicos [(4)].

Al obtenerse resultados patológicos, se solicitó el dosaje de ácidos grasos de cadena muy larga, confirmando la sospecha diagnóstica. El diagnóstico de certeza de X-ALD y AMN se realizó con el dosaje de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma, con elevaciones características en concentraciones de C26:0 y la razón C24:0/C22:0 y C26:0/C22:0 [(2)(4)].

Se solicitó RNM de glándulas suprarrenales, a fin de evidenciar la infiltración de las mismas por ácidos grasos de cadena muy larga, pero no se realizó el estudio por no contarse con equipo adecuado.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo fue que no se pudo realizar el test genético, debido a que no se cuenta con disponibilidad en nuestro medio, pero éste sería necesario debido a que la X-ALD se debe a una mutación en el gen ABCD1, que codifica una proteína de transporte peroxisomal [(8)(9)]. Cuando se identifica la mutación, es necesario evaluar a los familiares, sobre todo hombres, que podrían estar afectados. Se citó al resto de los hermanos y a su madre para evaluación neurológica y realización de dosaje de hormonas (cortisol y ACTH), no concurriendo los mismos a la cita, a pesar de ser notificados mediante servicio de asistencia social.

Se inició tratamiento de reemplazo hormonal, no contándose con tratamiento para enfermedad de base. Está probado que el transplante de células hematopoyéticas alogénicas en estadíos tempranos de ALD detiene la progresión de la enfermedad, y el pronóstico en este grupo es excelente, pero hasta ahora el transplante de médula ósea sólo ha sido reportado en niños. Aún no hay tratamiento modificador de la enfermedad para prevenir el inicio o enlentecer la progresión de la mielopatía, por lo que el tratamiento es puramente sintomático, de soporte y rehabilitación [(8)].

En general, la AMN es un fenotipo lentamente progresivo, pero una vez que se presenta la fase activa de neuroinflamación, evidenciada por desmielinización cerebral que realza con gadolinio, el pronóstico es pobre. No todos los hombres con X-ALD van a desarrollar ALD cerebral.

Aún no puede predecirse quién va a desarrollar esta manifestación devastadora de la enfermedad, sin embargo, si esto ocurre, los pacientes tienen mal pronóstico, al igual que los niños con forma cerebral [(2)].

Conclusión:

Este caso ilustra la dificultad en el diagnóstico de enfermedades poco frecuentes en el contexto de nuestra provincia, debido a la falta de disponibilidad de recursos, que condujo al retraso en el diagnóstico.

Aunque actualmente no hay tratamiento curativo disponible para pacientes adultos, el reconocimiento de la X-ALD es sumamente importante debido a que en algunos casos el tratamiento es viable con el transplante alogénico de células hematopoyéticas, y terapia de reemplazo endocrinológica en estadíos tempranos, por lo que debería ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales de síndromes neurológicos inmunológicos, infecciosos, neoplásicos y metabólicos.

Bibliografía

1) Ono SE, Carvalho Neto A, Gasparetto EL, Coelho LOM, Escuissato DL, Bonfim CMS, Ribeiro LL. X-linked adrenoleukodystrophy: correlation between Loes score and diffusion tensor imaging parameters. Radiol Bras. 2014 Nov/Dez;47(6):342–349.
2) Engelen M et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012, 7:51. Disponible en: http://www.ojrd.com/content/7/1/51
3) Amorosi CA, Myskova H, Monti MR, Argaraña CE, Morita M, et al. (2012) X-Linked Adrenoleukodystrophy: Molecular and Functional Analysis of the ABCD1 Gene in Argentinean Patients. PLoS ONE 7(12): e52635. doi:10.1371/journal.pone.0052635.
4) Yildiz B O, Gedik O. Adrenoleukodystrophy: Two case reports and a review of the literature. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2000, 1:37-40.
5) Horn M et al. Mild phenotyoe in an adult male with X-linked adrenoleukodystrophy- case report. Clinical Case Reports 2016; 4 (2): 177-181.
6) Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and patophysiological aspects. Biochimica et Biophysica Acta 1822, 2012, 1465-1474.
7) Vanderver A. Genetic Leukoencephalopathies in Adults. Continuum (Minneap Minn) 2016; 22 (3): 916-942.
8) Engelen M et al. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14:486.
9) Moser H et al. Adrenoleukodystrophy. New Approaches to a Neurodegenerative Disease. JAMA. 2005;294:3131-3134
10) Nuevas Paz L, Camayd Viera I. Determinación de ácidos grasos de cadena muy larga en suero por cromatografía gaseosa acoplada a la espectrometría de masas. Rev Cubana Genet Comunit. 2014; 8(1):19-26.

Revista de la Facultad de Medicina

Revista de la
Facultad de Medicina
de la Universidad Nacional del Nordeste

Datos de autor

Carátula

Adrenoleucomielodistrofia como causa de paraparesia espástica en adulto joven. Reporte de caso.

Autores

Cuculic, María M.*; Traverso, Yesica A.; Borisonik, Leandro N.

Revista de la Facultad de Medicina