

ADRENOLEUCODISTROFIA: RELATO DE CASO DE UM FENÓTIPO INFANTIL.

ADRENOLEUKODYSTROPHY: CASE REPORT OF A CHILD PHENOTYPE.

Gilberto **PASCOLAT**¹, Carlos Fernando **FAXINA**², Talita Ribeiro da **SILVA**², Larissa Dallarosa **CASTANHO**².

Rev. Méd. Paraná/1430

Pascolat G, Faxina CF, Silva TR, Castanho LD. Adrenoleucodistrofia: Relato de caso de um Fenótipo Infantil. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(2):101-104.

RESUMO - Introdução: A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença genética rara, causada por uma alteração do metabolismo dos peroxissomos, que culmina em um acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) ocasionando comprometimento do córtex da supra-renal, testículos e sistema nervoso central, ocasionando a deterioração do estado geral do paciente de forma progressiva e irreversível. Desta forma, o objetivo do presente estudo é relatar um caso de adrenoleucodistrofia (ALD) infantil e sua progressão clínica. Relato de caso: Paciente com bom desenvolvimento motor e cognitivo até os sete anos de idade, quando passou a apresentar os primeiros sintomas correlacionados a ALD infantil. A doença evolui desde então, sendo que, suas complicações são manejadas clinicamente. Paciente atualmente em uso de Óleo de Lorenzo em suporte de UTI domiciliar com auxílio de equipe multidisciplinar. Conclusão: A forma infantil da ALD é a mais grave e mais comum, leva o indivíduo ao longo do tempo a um estado neurovegetativo. Desse modo, o reconhecimento precoce da doença e o seu diagnóstico são relevantes para o prognóstico da doença, bem como para o aconselhamento genético.

DESCRITORES - Ligada ao X, Adrenoleucodistrofia e Comprometimento Neurológico.

INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença consequente à alteração do metabolismo dos peroxissomos, que culmina em um acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) constituída por 24 a 26 átomos de carbono no organismo, condicionando comprometimento funcional de tecidos específicos como o córtex da supra-renal, testículos e sistema nervoso, levando a um processo de desmielinização dos axônios (VARGAS *et al*, 2000; QUEIROZ *et al*, 2009). Dessa forma, ocorre uma desestabilização da bainha de mielina das células nervosas que se atrofiam perdendo a sua capacidade de transmissão de impulsos nervosos (BERGER, MOSER, FORSS-PETTER, 2001).

Trata-se de uma doença genética com padrão de herança ligado ao X, afetando quase que exclusivamente o sexo masculino, sendo que, os sintomas se iniciam entre 4 e 10 anos de idade. A sua incidência é estimada em 1: 25.000 homens, logo,

configura uma condição rara, grave e progressiva (SANTOS, 2014; ECHEVERRI *et al*, 2005). O gene afetado, denominado gene ABCD1, responsável pela codificação da proteína ALD, encontra-se localizado no braço longo do cromossoma X (Xq28) (MOSER, 1991).

A insuficiência suprarrenal, o envolvimento neurológico e a idade de aparecimento dos sintomas determinam a expressão clínica da doença. São conhecidos seis fenótipos distintos nos hemizigotos, sendo que uma mesma família pode apresentar vários fenótipos diferentes (MOSER *et al*, 1991; MENKES, 1990).

As manifestações clínicas da doença são vastas, incluem alterações comportamentais, auditivas, visuais, fonoaudiológicas, alterações da marcha, da memória, além de distúrbios adrenais. E, nos casos mais avançados, há o desenvolvimento de hipertensão generalizada, perda das funções cognitivas, motoras, convulsões e disfagia. O óbito pode ocorrer entre segundo e o terceiro ano após os primeiros

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

1 - Diretor clínico do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Acadêmicos de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

sinais neurológicos (MARQUES, MELO, BARRAQUER, 1992).

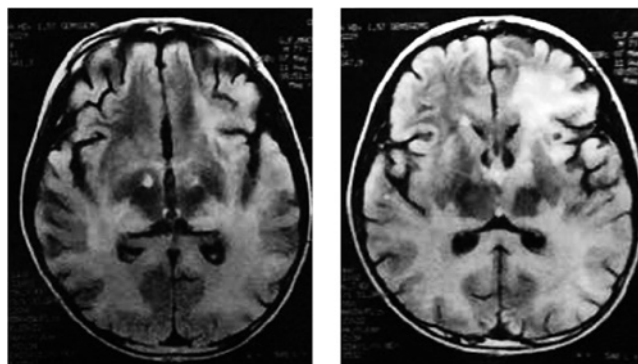
O diagnóstico parte da premissa clínica e se confirma por meio da dosagem de níveis plasmáticos dos AGCML, sendo que, a ressonância magnética (RNM) mostra lesões desmielinizantes com distribuição em “asa de mariposa” na substância branca parieto-occipital bi-hemisférica. Outros exames como a eletroencefalografia podem ser empregados, diagnosticando uma polineuropatia tipo mielínopático. Para a confirmação de insuficiência adrenal são empregados exames laboratoriais, sendo que por meio do cariótipo podemos identificar o gene defeituoso, ou seja, o ABCD1 localizado no locus X9-28 do cromossomo X (ROMERO *et al*, 1995; SANCHEZ *et al*, 1998).

RELATO DE CASO

GP, masculino, 15 (quatorze)anos, natural de Araucária, com desenvolvimento neuropsicomotor normal até os sete anos de idade, começou a apresentar no segundo semestre de 2008 os primeiros sintomas relacionados à ALD, sendo eles: agitação psicomotora, mudança de comportamento (agressividade), perda de concentração, dificuldade no aprendizado e perda de equilíbrio. Em um primeiro momento, o paciente foi encaminhado à psicopedagoga, sendo que, nenhuma alteração foi encontrada, exceto uma alfabetização deficitária. Neste meio tempo, houve progressão dos sintomas para ataxia, perda visual, perda de linguagem, perda da marcha e dificuldade para deglutir.

Diante destas circunstâncias, no primeiro semestre de 2009, foi requerida uma RNM de encéfalo, sendo constatada extensa lesão de substância branca, com predomínio nas regiões parieto-occipitais bilateralmente, demonstrando a presença de leucodistrofia metacromática, elencando assim a possibilidade diagnóstica de adrenoleucodistrofia.

FIGURA 1 – EXTENSAS ÁREAS DE ASPECTO CONFLUENTES DE SINAIS HIPERDENSOS NAS SEQUÊNCIAS PONDERADAS EM T2 E FLAIR E HIPODENSOS EM T1 ENVOLVENDO SUBSTÂNCIA BRANCA PROFUNDA NAS REGIÕES FRONTO-TÊMPORO-PARIETO OCCIPITAIS DE AMBOS OS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS, NÃO SE OBSERVANDO REALCE APÓS A ADMINISTRAÇÃO ENDOVENOSA DO MEIO DE CONTRASTE.



Para amparar o diagnóstico foi realizado exame para identificação de ácidos graxos de cadeia muito longa, confirmando o diagnóstico de adrenoleucodistrofia, diagnóstico esse corroborado pelo achado do cariótipo, que se apresentou positivo para o gene defeituoso ABCD1 localizado no locus X9-28 do cromossomo X. Neste tempo, houve evolução do quadro para surdez, afasia, déficits motores em membros inferiores bilateralmente, disfagia para sólidos e líquidos.

Tabela 1 - PAINEL PEROXISSOMAL

RESULTADO	VALORES DE REFERÊNCIA
C22:0: 43,5 microMol/L	Até 96,3 microMol/L
C24:0: 70,4 microMol/L	Até 91,4 microMol/L
C26:0: 2,74 microMol/L	Até 1,30 microMol/L
C:24:0/C22:0: 1,62	Até 1,39
C26:0/C22:0: 0,063	Até 0,023
Acima de 2 anos	
ÁCIDO PRISTANICO: 0,12 microMol/L	Até 2,98 microMol/L
ÁCIDO FITANICO: 1,64 microMol/L	Até 9,88 microMol/L
ÁCIDO PRISTANICO/ÁCIDO FITANICO: 0,07	Até 0,24

FONTE: exame do paciente

Devido a evolução da ALD o paciente passou por vários procedimentos cirúrgicos durante o período de 2008 a 2010, sendo eles gastrostomia (2009), cirurgia de separação laringotraqueal (2009) e traqueostomia (2010). Desde 2010 paciente é dependente de respirador noturno para prevenção de apneias noturnas por frequentes casos de apneia.

Foram constatados distúrbios hormonais e crises convulsivas, manejados clinicamente. Paciente em uso de Óleo Lorenzo, residindo em casa, em uso de UTI domiciliar com acompanhamento de equipe multidisciplinar.

FIGURA 2 – EVOLUÇÃO DA ADRENOLEUCODISTROFIA NO PERÍODO DE OITO ANOS EM PACIENTE DIAGNOSTICADO AOS SETE ANOS DE IDADE.



DISCUSSÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença rara que acomete o sistema nervoso e células do córtex adrenal. Dentre as apresentações fenotípicas, três delas merecerem destaque: neonatal, clássica infantil, adulto/adrenomieloneuropatia (AMN) (MENKES, 1990).

Na forma neonatal os sintomas se iniciam logo nos primeiros meses de vida, se manifestando como disfunção adrenal, comprometimento neurológico, de retina, dentre outros. Uma peculiaridade desta forma é que o

gene da ALD não está localizado no cromossomo X, podendo desta forma afetar mulheres. Outra forma é a AMN, essa se inicia na adolescência ou no início da vida adulta, com sobrevida estimada de décadas. Além dos sintomas já esperados, a incontinência urinária é uma possibilidade clínica desta forma (TAKANO *et al*, 1999).

Já forma infantil é a mais comum e também a mais grave, manifesta-se entre os quatro e dez anos de idade. O quadro tem início com alterações na atenção e agitação psicomotora, evoluindo para um estado neurodegenerativo com sobrevida média estimada em dez anos (MOSER *et al*, 1991), sendo a forma diagnosticada no paciente relatado. Esta forma é também a notabilizada no filme “Óleo de Lorenzo” (Lorenzo’s Oil, EUA, 1992), dirigido por George Miller, no qual a doença foi exemplificada de forma primorosa.

Sua etiopatogenia é complexa e ainda pouco compreendida, o que se sabe é que o gene ABCD1 é responsável pela codificação da enzima ligase acil-CoA gordurosa, sendo essa localizada na membrana dos peroxissomos, relacionada ao transporte de ácidos graxos para o interior dos mesmos. Logo, pode-se inferir que a partir do defeito do gene, a enzima passa a se apresentar de forma mutada, e os AGCML ficam impedidos de penetrar nos peroxissomos, acumulando-se no interior dessas células (PETERS, 2004).

O diagnóstico é baseado em achados clínicos que podem ser corroborados pela RNM, pela pesquisa no plasma e/ou cultura de fibroblasto da pele demonstrando alta concentração de ácidos graxos de cadeias longas e pela análise genética molecular do gene ABCD1, considerado o único gene associado com X-ALD. Tal gene é utilizado principalmente no contexto de aconselhamento genético para a determinação da transportadora em estado de risco do sexo feminino e parentes para o diagnóstico pré-natal (AUBOURG, CHAUSSAIN, 2003; BAUMANN).

Vale ressaltar a relevância do reconhecimento da ALD, visto sua frequente abordagem inicialmente errônea. Ou seja, déficit de atenção, hiperatividade, e esclerose múltipla são diagnósticos iniciais concedidos a pacientes vítimas de ALD (MAHMOOD *et al*, 2005).

A ALD não possui tratamento curativo, logo, o tratamento disponível é a terapêutica de suporte. As opções terapêuticas na ALD podem incluir terapia de reposição hormonal em virtude da insuficiência adrenal, transplante de células tronco hematopoiéticas e dietoterapia com óleo de Lorenzo (LOES *et al*, 1994), sendo todos estes manejos adotados pelo paciente em estudo.

O comprometimento do sistema nervoso central,

principal desafio para os pesquisadores, é a principal causa de deterioração física e mental podendo ser irreversível (MOSER, 2007). Uma dieta com restrição de ácidos graxos saturados é de fundamental importância, nesse sentido o óleo de Lorenzo, visto que se trata de uma combinação de ácido oléico e de ácido erúico, e parece reduzir à velocidade de síntese endógena dos ácidos graxos em quatro semanas de tratamento, normalizando os índices no plasma e reduzindo a deterioração neurológica (SILVERI *et al*, 2004). No entanto, estudos apontam a ineficácia de tal terapia, pois o óleo de Lorenzo não seria capaz de prevenir e nem mesmo atenuar a geração de radicais livres em pacientes sintomáticos e assintomáticos diagnosticados com ALD, contudo, cabe salientar seus benefícios na normalização dos níveis de C26:0 em indivíduos assintomáticos, o que parece estar relacionado com a redução e/ou a prevenção da progressão dos danos neurológicos (DEON *et al*, 2006). Talvez, essa seja a explicação para a ausência de resposta ao tratamento com óleo de Lorenzo realizado pelo paciente do presente estudo, isto é, o paciente apenas introduziu o óleo de Lorenzo em seu tratamento após o início da progressão sintomática.

Vale ressaltar ainda que novas terapias com levotatina e 4-fenilbutirato foram propostas recentemente e estudos experimentais estão sendo realizados para determinar até que grau estes medicamentos são benéficos. A terapia gênica está em estudo em cobaias (SILVERI *et al*, 2004).

CONCLUSÃO

A apresentação clínica da ALD é variada e pode se manifestar de formas diferentes em uma mesma família. A forma infantil, a mais grave e mais comum, leva o indivíduo ao longo do tempo a um estado neurovegetativo. Desse modo, o reconhecimento precoce da doença e o seu diagnóstico são relevantes para o prognóstico da doença, bem como para o aconselhamento genético de famílias com portadores assintomáticos e para o avanço terapêutico da ALD.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao paciente e a sua família pela contribuição e incentivo no desenvolvimento do relato de caso e por nos proporcionar a oportunidade de aprofundarmos nosso conhecimento sobre a adrenoleucodistrofia.

Pascolat G, Faxina CF, Silva TR, Castanho LD. Adrenoleukodystrophy: Case report of a Child Phenotype. *Rev. Méd. Paraná*, Curitiba, 2016;74(2):101-104.

ABSTRACT - Adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare genetic disease caused by a disorder of the peroxisomes metabolism, which results in the accumulation of very long chain fatty acid (VLCFA), compromising the adrenal cortex, the testicles and the central nervous system, worsening the patient's general condition increasingly and irreversibly. The aim of this study is to present a childhood adrenoleukodystrophy (ALD) case report and its clinical progression. Case Report: Patient presented good motor and cognitive development up to 7 years of age, when the first ALD related symptoms appeared. Since then, the disease has evolved and its complications have been managed clinically. At the moment, the patient is undergoing 'Lorenzo's Oil' therapy with the support of a multi professional team in intensive home care.

Conclusion: Childhood ALD is the most devastating and the more common form of ALD, that overtime leads to a neuro-vegetative condition. Therefore, early recognition and diagnostic of the disease are important to determine its prognosis, as well as to offer genetic counseling.

KEYWORDS - X-linked, Adrenoleukodystrophy, Neurological impairment.

REFERÊNCIAS

- VARGAS, C.R. BARSCHAK, A.G. COELHO, D.M. FURLANETTO, V. SOUZA C.F.M. KARAM, S.M. Clinical and biochemical findings in 7 patients with X-linked adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's Oil. *Genet. Mol. Biol.* V.23, N.4, P.697-701, 2000.
- QUEIROZ, M.C.S. BARROS, E.L. ATUNES, M.L. GARCIA, R.I.D. KUNIGK, M.R.G. RAPOPORT, P.B. Adrenoleucodistrofia: Relato de Caso e Aspectos. Relevantes ao Otorrinolaringologista. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* São Paulo, V.13, N.3, P. 322-325, 2009.
- BERGER, J. MOSER, H.W. FORSS-PETTER, S. Leukodystrophies :recente developments in genetics, molecular biology, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* V.14, P. 305-312, 2001
- SANTOS, A.C. Adrenoleucodistrofia ligada ao X: diagnóstico e quantificação da progressão. *Radiol Bras.* V.47, N.6, 2014.
- ECHEVERRI, P.O. ESPINOSA, E.E. MOSER, W.H. PEÑA, S.O. BARRERA, A.L. Adrenoleucodistrofia ligada al X en ocho casos colombianos. *Acta Neurol Colomb.* V. 21, N.4, P. 299-305, 2005.
- MOSER, H.W. BERGIN, A. Adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin, N Amer*, 1991.
- BEZMAN, L. MOSER, A.B. RAYMOND, G.V. Adrenoleukodystrophy :incidence, new mutation rate, and result of extended family screening. *Ann Neurol.* V. 49, P. 512-517, 2001.
- MENKES, J.H. The Leukodystrophies. *N Eng J Med.* v. 332, p.54-55, 1990.
- MARQUES, P.R. MELO, R.J.V. BARRAQUER, B.L. Adrenoleucodistrofia: estudo clínico e histopatológico de um caso associado ao uso de abortivos no segundo mês de gestação. *Arq. Neuropsiquiatr.* V.50, N.2, P. 219-224, 1992.
- ROMERO, C. MARTÍNEZ, A. MELI, F. SALAS, E. Desmielinización en alas de mariposa: hallazgo característico de adrenoleucodistrofia en resonancia magnética. *Rev argen Radiol.* V. 59, N.3, P. 15-156, 1995.
- SANCHEZ, A. PARMA, R. ECHECURY, M. VAZQUEZ, N. BOLAND, R. DRITTANTI, L. SACCOLITI, M. TARATUTO, A.L. Paraplejia espástica e insuficiência suprarrenal primária: un caso de adrenomielo neuropatia / Spastic paraplegia and primary adrenal insufficiency: a case of adrenomyeloneuropathy. *Medicina (B. Aires).* V. 48, N.3, P. 290-296, 1998.
- TAKANO, H. KOIKE, R. ONODERA, O. SASAKI, R. TSUJI, S. Mutation analysis and genotype-phenotype correlation of 29 unrelated Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol.* V.56, P. 295-300, 1999.
- PETERS, C. et. al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* V. 104, p.881-8, 2004.
- AUBOURG, P. CHAUSSAIN, J. L. Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease. *Horm Res.* V. 59, N. 1 suppl. P.104-5, 2003.
- BAUMANN, M. KORENKE, G. C. Haematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Pediatr.* V. 162, P. 6-14, 2003.
- MAHMOOD, A. et. al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant.* V. 9, N. 7 P. 55-62, 2005.
- LOES, D.J. et.al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* V. 61, P. 369-74, 2003.
- MOSER, A.B. MOSER, H.W. The prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenat Diagn.* V. 19, P. 46-8, 1999.
- SILVERI M. et. Al. Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy : symptom score and urodynamic findings. *J. Urol.* V.171, p.2651-3, 2004.
- DEON, M. et al. The effect of Lorenzo's oil on oxidative stress in X-linked adrenoleukodystrophy. *J. Neurol. Sci.* P. 157-164, 2006.