



Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X: Revisão clínica e relato de caso

X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical review and case report

DOI: 10.56238/isevjhv3n3-005

Recebimento dos originais: 30/04/2024

Aceitação para publicação: 20/05/2024

Carolina Meller Jost

Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-6530>

E-mail: carolinajost6@gmail.com

Claudiane Machado Visintin

Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-1885>

Eduarda Vogel Wollmeister

Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6075-802X>

Giovanni Cândido Volino

Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-7821>

Bárbara Polli

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2022-9562>

Thaís Caroline Fin

Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2384-0905>

RESUMO

Introdução: A adrenoleucodistrofia é uma doença genética rara, recessiva, hereditária, ligada ao cromossomo X, com característica degenerativa e incurável, e que acomete preferencialmente o sexo masculino. Afeta diretamente o não desenvolvimento das glândulas adrenais/suprarrenais e da substância branca do cérebro pelo acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa nesses sítios, provocando uma desestabilização da bainha de mielina e afetando a transmissão de impulsos nervosos. **Objetivo:** O objetivo que deflagrou a realização deste trabalho se fundamenta na escassez de literatura acerca desta rara patologia, que afeta cerca de 1:15.000 a 25.000 indivíduos, buscando retratar a trajetória clínica dessa doença. **Apresentação do caso:** Paciente masculino, 34 anos, diagnosticado com Adrenoleucodistrofia ligada ao X após investigação devido a óbito de irmão de 13 anos com a doença, segue em acompanhamento multidisciplinar desde o diagnóstico, com equipes da genética, endocrinologia, neurologia e psicologia, passando por consultas anuais e exames laboratoriais de controle, assim como ressonância magnética de encéfalo. Aos 19 anos, comunicou que não desejava fazer transplante de medula óssea. Segue acompanhamento clínico desde então. **Discussões:** O diagnóstico pode ser realizado em testes pré-natais, o escore padrão-ouro para graduação da patologia é o Escore de LOES, totalizando 34 pontos, de acordo com a



pontuação do paciente, é possível observar se o mesmo irá se beneficiar com o tratamento por meio do transplante de células hematopoiéticas, uma vez que melhor responde ao transplante pacientes com escore inferior a 9, preferencialmente inferior a 4 pontos. Assim, observa-se a necessidade do diagnóstico precoce da patologia, visando prover o tratamento precoce.

Palavras-chave: Adrenoleucodistrofia, Doenças hereditárias, Insuficiência adrenal.

1 INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma patologia genética rara de padrão recessivo, possui caráter degenerativo do sistema nervoso central (SNC) (4). Acomete mais indivíduos do sexo masculino e pode se desenvolver em diversas faixas etárias (1). A sintomatologia inicial tende a ser inespecífica e é comumente confundida, prejudicando diretamente o propósito de se realizar um diagnóstico precoce e garantir uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida (2). Geralmente, o diagnóstico de adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) está relacionado à presença de endocrinopatia concomitante, mas, além dos exames laboratoriais, a história clínica do paciente, bem como a história familiar são cruciais (3). O diagnóstico precoce da ALD é necessário para que o paciente tenha uma chance de sobrevida maior. Embora ainda não existam tratamentos que garantam a cura total da doença, há possibilidades de uma vida normal de acordo com suas limitações (1). A insuficiência adrenal é frequentemente a primeira manifestação da X-ALD (5), pode ocorrer décadas antes dos sintomas neurológicos (6).

Apesar de não existir tratamentos que garantam a cura da patologia, é preciso enfatizar que existe possibilidade de uma vida normal, de acordo com as limitações. O “óleo de Lorenzo” quando associado a dieta pobre em ácidos graxos de cadeia muito longa, reduz os níveis plasmáticos em até quatro semanas, porém não associa a melhora clínica ou radiológica, se utilizado antes dos sintomas pode retardar o desenvolvimento das lesões ou início dos sintomas neurológicos. O transplante de medula óssea (TMO), atualmente, é a única alternativa disponível e eficaz para estacionar a progressão da ADL, porém só possui efetividade quando a investigação é realizada precocemente, entretanto a maioria dos pacientes não detectam em tempo hábil para o transplante, reduzindo suas chances de regressão das lesões causadas pela doença, enfatizando assim a importância do diagnóstico precoce. O aconselhamento genético é uma importante ferramenta para reduzir significativamente a ocorrência de novos casos, e realizar tratamento adequado e precoce em membros familiares que venham a ser acometidos pela ADL (1).

O marco teórico que deflagrou a realização do presente trabalho se fundamenta na escassez de literatura acerca desta rara patologia, buscando retratar, de forma simplificada, a trajetória



clínica dessa doença, o presente trabalho busca retratar sua fisiopatologia, características clínicas, os sistemas que são frequentemente atingidos, as implicações desta doença na vida do paciente, além do tratamento multidisciplinar, e acompanhamento sequencial, que se faz necessário durante toda a trajetória do paciente. Este trabalho é realizado através da óptica de um relato de caso.

2 RELATO DE CASO

O probando é um homem de 34 anos, com diagnóstico de Adrenoleucodistrofia ligada ao X, diagnosticado em 2005, aos 16 anos, através de investigação genética indicada após óbito de irmão de 13 anos com a doença. Iniciou seu acompanhamento clínico assintomático. Apresenta histórico familiar positivo, um primo previamente diagnosticado com a doença e uma filha, que é portadora obrigatória devido a patologia ocorrer através de mutações no gene codificador ABCD1, localizado no braço longo do cromossomo X.

Iniciou, aos 18 anos, após diagnóstico de X-ALD, acompanhamento com a equipe de genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sem queixas, assintomático, apresentando apenas hiperpigmentação de mucosas na primeira avaliação. Nessa avaliação o médico assistente solicitou exames laboratoriais para detectar ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) com posterior resultado alterado, além de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que apresentou resultados acima dos limites da normalidade (tabela 1) e ressonância magnética (RNM) de encéfalo (tabela 2) que evidenciou envolvimento cerebral inicial (LOES 7). Já nesta ocasião, em razão de seus resultados laboratoriais e de imagem, foi prescrito ao paciente “Óleo de Lorenzo”, numa posologia de 2 ml/kg/dia e foi encaminhado para acompanhamento com equipe de endocrinologia e psicologia, além de avaliação da hematologia para planejamento TMO.

Paciente retorna referindo à equipe ter iniciado uso de Prednisona 5mg/dia por prescrição de médico endocrinologista de sua cidade natal. Ao exame físico da presente consulta apresentava dismetria leve, disdiadococinesia na mão esquerda, hiporreflexia, flexores de dedos e estilo-radial à esquerda.

Desde o diagnóstico, o paciente seguiu em acompanhamento multidisciplinar com equipes da genética, endocrinologia, neurologia e psicologia, passando por consultas anuais e exames laboratoriais de controle, assim como ressonância magnética de encéfalo. Aos 19 anos, o paciente comunicou a vontade de não passar por avaliação da oncopediatria, pois não desejava fazer TMO. Além disso, ficou em uso temporário de metade da dose recomendada de “Óleo de Lorenzo”, pela falta de acesso ao medicamento.

Aos 21 anos, no ano de 2010, por exame laboratorial com ACTH elevado (tabela 1), foi aumentada a dose de Prednisona para 10mg/dia. Aos 22 anos, em consulta de rotina, apresentou, no exame físico, romberg positivo e hiperreflexia à direita. Aos 23 anos por exame laboratorial apresentou pré-diabetes e recebeu orientações dietéticas. Aos 24 anos (2012): iniciou quadro de adrenomielloneuropatia.

Aos 25 anos, no ano de 2013, após resultados laboratoriais (figura 1), cessou o uso de Óleo de Lorenzo, com quadro estável, apenas lhe foi orientada dieta rica em B12. Ao exame físico, apresentava desequilíbrio leve em tandem, hipertonia discreta de membros inferiores e aumento da área reflexógena do patelar.

Figura 1 - Resultados laboratoriais de exames coletados no ano de 2013, quando foi indicado que o paciente interrompesse a medicação.

Resultados:		
C26:0 (µM/L)	-	2,20
C24:0/C22:0	-	1,23
C26:0/C22:0	-	0,11
Valores de Referência: média (x) e média (+) desvio padrão (x ± s)		
	Controles	Adrenoleucodistrofia (X-ALD)
C26:0 (µM/L)		
(x)	0,69	3,22
(x±s)	(0,37 - 1,01)	(2,47 - 3,97)
Relação C24:0/C22:0		
(x)	0,87	1,52
(x±s)	(0,79 - 0,95)	(1,29 - 1,75)
Relação C26:0/C22:0		
(x)	0,03	0,17
(x±s)	(0,01 - 0,05)	(0,11 - 0,23)
Conclusões:		
Paciente em tratamento.		

Dos 28 aos 33 anos paciente seguiu em acompanhamento multidisciplinar, seguindo sem alterações ao exame físico e negando quaisquer outras alterações. Sem queixas ou intercorrências no período. Já aos 34 anos de idade, inicia com quadro de sensibilidade vibratória reduzida (9-10s) em membro inferior direito (MID).

Tabela 1 - Resultados sequenciais de ACTH para controle laboratorial da patologia.

	2006	2010	2013	2022
ACTH	1206 pg/ml	234 pg/ml	182 pg/ml	634 pg/ml

Tabela 2 - Laudos das ressonâncias magnéticas de encéfalo, graduando a extensão da patologia com envolvimento cerebral.

RNM de encéfalo	Resultado:
2006/2007/2008	Envolvimento parieto-occipital (LOES 7).
2013/2014/2015	Envolvimento parieto-occipital, esplênio do corpo caloso, exame estável sem alterações no tempo, sem impregnação por contraste
2022	Presença de áreas com hiperintensidade de sinal na sequência T2 e na sequência FLAIR, localizadas na substância branca peritrigonal bilateralmente, no esplênio do corpo caloso, no joelho e braço posterior da cápsula interna bilateralmente, nos pedúnculos cerebrais, determinando discreta redução volumétrica encefálica estando inalteradas em relação ao estudo realizado em 22/01/2021. Presença de formação cística na glândula pineal.

Desde o diagnóstico o paciente mantém acompanhamento regular com equipe da genética do HCPA, assim como, endocrinologista, neurologista e psicólogo em sua cidade natal. Além disso, anualmente, faz exames laboratoriais e RNM de controle via Unidade Básica de Saúde, visto que o paciente supracitado se recusou a fazer o acompanhamento para posterior TMO. Ademais, ao início do quadro, após o diagnóstico, relata ter sido orientado sobre os riscos da paternidade biológica, uma vez que todas suas futuras filhas seriam portadoras do gene mutado e, consequentemente, desenvolveriam a doença.

3 DISCUSSÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma patologia genética rara de padrão recessivo e que possui caráter degenerativo do sistema nervoso central (SNC). A doença apresenta-se em sua forma clássica como desmielinizante inflamatória devido a mutações no gene codificador ABCD1, localizado no braço longo do cromossomo X. Por não conseguirem penetrar nos peroxissomos para sua metabolização, permanecem no plasma sanguíneo, provocando um acúmulo em diversos tecidos, resultando em insuficiência adrenal e desmielinização axonal (1), sendo a ALD o distúrbio peroxissomal mais comum (4). Por ser ligada ao cromossomo X, atinge prioritariamente a população masculina, aproximadamente 1:20.000 homens (1). Em relação a sua fisiopatologia, não há algo que consiga explicar a doença em sua totalidade, porém, uma de suas possíveis causas é acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA), principalmente os ácidos hexacosanóico (C26:0) e tetracosanóico (C24:0), em lugares como a



substância branca cerebral; medula espinhal; nos testículos e nas glândulas adrenais (7). O acúmulo ocorre principalmente por causa da mutação anormal do gene ABCD1, que é responsável pela formação da proteína transmembrana peroxissomal ALDP, a função dessa proteína é transportar o VLCFA para dentro do peroxissomo e assim ser metabolizado (8). O acúmulo de VLCFA desestabiliza a bainha de mielina e resulta em uma desmielinização das bainhas causando dessa forma um dano neurológico importante como uma inflamação do tecido cerebral, afetando tanto a parte sensitiva quanto motora. Nos sítios fora do sistema nervoso central (SNC), o acúmulo de VLCFA é tóxico aos tecidos presentes, no córtex adrenal resulta em apoptose celular, sendo o aumento do ACTH uma manifestação primária do dano causado. Na glândula adrenal, os VLCFA anormais alteram sua função, o que faz com que o ACTH tenha seu efeito inibido diretamente nas células adrenocorticais, ou indiretamente, causando assim, uma resposta autoimune (9).

Clinicamente, há uma gama de manifestações neurológicas e endócrinas. Dentre as manifestações, é comum, no sexo masculino, a leucodistrofia progressiva e, ainda mais frequente, a polineuropatia lentamente progressiva, uma doença da medula espinhal cursando com neuropatia periférica, e também a insuficiência adrenal (9). Para o sexo feminino a insuficiência adrenal e a leucodistrofia já não são comuns, ao contrário da mieloneuropatia. A leucodistrofia cursa com dificuldade de aprendizagem, problemas comportamentais, seguido de deterioração neurológica, causando cegueira e quadriparesia, em cerca de 20% dos pacientes do sexo masculino a primeira manifestação são convulsões (9). Já a mieloneuropatia se apresenta com rigidez progressiva, fraqueza de membros inferiores, ataxia sensorial, controle anormal do esfíncter, disfunção sexual, dormência e dor devido à polineuropatia. Na insuficiência adrenal o paciente pode apresentar fadiga, sintomas gastrointestinais, vômitos, cefaléia, hiperpigmentação da pele, hipoglicemia em jejum (9).

O diagnóstico da doença pode ser realizado em testes pré-natais em casos de mulheres com filhos afetados ou histórico familiar positivo, analisando distúrbios da biogênese peroxissomal e mulheres com gene ABCD1 defeituoso (9). E, em alguns países, como Estados Unidos e Holanda, já é possível fazer o rastreio neonatal, fato que beneficia o diagnóstico e tratamento precoce (9). Quando não realizado em testes pré-natais, é utilizado a análise do plasma para verificar os níveis de VLCFA como teste diagnóstico (8), porém, o diagnóstico deve ser confirmado por testes genéticos que analisam a mutação do gene ABCD1 (9). É possível detectar mais precocemente a presença da doença por meio de uma ressonância magnética (RM), uma vez que é comum no início do quadro o paciente se apresentar oligossintomático, ou até mesmo assintomático, mas já apresentar achados possíveis de se verificar em uma imagem por RM, além disso, é possível de



forma precoce verificar a região afetada e poder graduar o nível do acometimento do SNC e o estágio da doença que tem relação com a idade do paciente, a localização afetada e a pontuação inicial do escore de LOES (7-8).

O escore padrão-ouro para a graduação da doença é o Escore de LOES, sendo essa uma escala de 34 pontos, envolvendo a localização afetada e a extensão do acometimento, a presença de atrofia local ou global. Os locais normalmente afetados descritos pelo escore são substância branca tempororo-anterior, substância branca frontal e parieto-occipital, corpo caloso, tratos visuais e auditivos, fibras de projeção, cerebelo e os gânglios da base. Considera-se um estágio muito inicial se a pontuação for <4 , entre 4 e 8 no escore representa um estágio inicial, resultado obtido na primeira ressonância do paciente supracitado, entre 9 e 13 um estágio tardio e > 13 é estágio avançado da condição. Devido a isso, é possível observar se o paciente irá se beneficiar com o tratamento por meio do transplante de células hematopoiéticas (TCH), uma vez que é melhor realizar o transplante com o escore inferior a 9, preferencialmente inferior a 4 pontos. (1-7).

Dentro das abordagens terapêuticas estão a restrição alimentar de VLCFA, associado com o óleo de Lorenzo, com o objetivo de reduzir o VLCFA interno, e quando há um processo neuroinflamatório é recomendado a realização de TCH. Tal procedimento se mostrou bastante eficaz ao melhorar a função motora e desempenho (6). Contudo, o ALD necessita um atendimento multidisciplinar com psicólogos, endocrinologistas, equipe genética e neurológica, bem como realizado pelo paciente relatado.

Desta forma, caberia a implementação de um programa nacional de triagem neonatal, visto a importância da realização do diagnóstico precoce para prover um tratamento possível e, conseqüentemente, melhorar de forma significativa a qualidade de vida.



REFERÊNCIAS

- Antunes LRC, Nunes AN, Silva HO, Costa HFS, Alencar MAMO, Vargas AB, et al. Adrenoleukodystrophy Disease: a diagnostic approach, clinical evolution and review [internet]. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba. 2023;6(5):21922-21931. DOI:10.34119/bjhrv6n5-225. [cited 2024 feb 01]. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/63182/45448/153982>.
- Oliva NO, Silva GB da, Sousa EJS de, Soares SF, Maia LS, Leão T do SB, et al. ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA. RECIMA21 [Internet]. 29 de abril de 2023 [citado 2024 fev 3]; 4(5):e453098. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3098>.
- Papierska L, Rabijewski M. Delay in Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is a Frequent Cause of Adrenal Crisis [Internet]. International Journal of Endocrinology. 2013;2013:Article ID 482370, 5 pages. DOI: 10.1155/2013/482370. [cited 2024 feb 3]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2013/482370/>.
- Morigaki MT. Prevalência de adrenoleucodistrofia em crianças de 5 a 12 anos: uma revisão integrativa da literatura [Trabalho de Conclusão de Curso]. Curso da residência de pediatria: Universidade Federal da Grande Dourados; 2022. 20 p. [citado 2024 fev 5]. disponível em: <https://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/handle/prefix/5450>
- Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes [internet]. Eur J Pediatr. 2011;170:1049-54. [cited 2024 feb 5]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-011-1401-1>
- Furlan FLS, Lemes MA, Suguimatsu LC, Pires CTF, Santos MLSF. Adrenoleucodistrofia Ligada ao x no Brasil: uma série de casos. Paul Pediatr. (Ed. Port., Online). 2019. [citado 2024 fev 5]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/NNRFHCLpSvmDLVjG9FhRxGt/?lang=en>
- Ono SE, de Carvalho Neto A, Gasparetto EL, de Mattos Coelho LO, Escuissato DL, Bonfim CMS et al. X-linked adrenoleukodystrophy: correlation between Loes score and diffusion tensor imaging parameters [internet]. Radiol Bras. 2014 Nov/Dez;47(6). doi: 10.1590/0100-3984.2013.1886. [cited 2024 feb 6]. Available from: <https://www.scielo.br/j/rb/a/gqczwPqmTJmWKtLJrztm54K/?lang=pt>
- Marchetti DP. Processos oxidativos, inflamatórios e alterações comportamentais induzidas por ácido hexacosanóico na adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X e o efeito de antioxidantes [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica; 2019. [citado 2024 fev 6]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/196667/001092813.pdf>
- Wanders RJA, Engelen M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. UpToDate. 2023 Aug 30. [cited 2024 feb 6]. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-x-linked-adrenoleukodystrophy?search=adrenoleukodystrophy&source=search_result&selectedTitle=1~5&usage_type=default&display_rank=1#H.