

EVOLUÇÃO FENOTÍPICA NA ADRENOLEUCODISTROFIA

PAULA MENDES, ISABEL MENESES, LUIS MONTEIRO, TERESA COELHO, CRISTIANA VASCONCELOS,
MANUELA LEMOS, RITA FERREIRA, MARIA CLARA SÁ MIRANDA
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO/SUMMARY

A Adrenoleucodistrofia (X-ALD) é uma doença genética (OMIM 300100) cujo defeito está localizado no cromossoma X, traduzindo-se numa acumulação de ácidos gordos de cadeia muito longa nos tecidos corporais. A tradução clínica deriva da importância do atingimento do sistema nervoso, encéfalo e medula, e da supra-renal.

Os autores apresentam um doente com o diagnóstico de insuficiência supra-renal primária desde os nove anos de idade (fenótipo doença de Addison isolada) que evoluiu aos 21 anos para adrenomiélonuropatia pura a que dezoito meses mais tarde se juntou um quadro clínico e imagiológico de atingimento encefálico, levando rapidamente o doente a alectuamento definitivo e dependência completa.

Com a descrição deste doente, os autores pretendem realçar a importância da pesquisa da ALD na etiologia da insuficiência supra-renal no homem, assim como a necessidade de acompanhamento prolongado dos doentes com este fenótipo de ALD face à possibilidade de transformação fenotípica.

Palavras-chave: Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X, ácidos gordos de cadeia muito longa, doença de Addison, adrenomiélonuropatia, fenótipos, ressonância magnética nuclear

Phenotypic evolution in Adrenoleukodystrophy

The X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) is a genetic disease, caused by a defect mapped to Xq28. It is characterised by progressive demyelination of the cerebral white matter and adrenal insufficiency. The most important change that occurs is the accumulation of very long chain fatty acids (VLCFAs). The authors describe a patient whom the initial phenotype was Addison disease only (AO). With 21 years old he developed neurological complaints and the electrophysiological and neuroradiological studies performed, confirmed the phenotypic change from AO to pure Adrenomyeloneuropathy. Less than 2 years later, the clinical condition worsened and the magnetic resonance performed confirmed cerebral involvement by the disease. The authors point out the need to determine the levels of VLCFAs in all men with adrenal insufficiency. They also put much emphasis on the endocrinology and neurology following of any patient with ALD because of the possibility of a phenotypic change to occur.

Key-words: X-linked Adrenoleukodystrophy, very long-chain fatty acids, Addison disease, phenotypes, adrenomyeloneuropathy, magnetic resonance imaging

INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença genética (OMIM 300100) do peroxissoma que resulta de uma deficiente oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML), condicionando compromisso funcional dos tecidos onde estes se acumulam, nomeadamente córtex da supra-renal, testículos e sistema nervoso^{1,2}. O gene afectado, denominado gene ALD, e que codifica a proteína ALD encontra-se localizado no braço longo do cromossoma X (Xq28). Até hoje foram identificadas mais de 340 mutações deste gene, registadas e actualizadas na Internet (www.x-ald.nl). Os níveis de AGCML são obtidos por cromatografia gasosa no plasma e/ou fibroblastos da pele após cultura. O diagnóstico bioquímico baseia-se no aumento significativo do nível do ácido hexacosanoico (C26:0), das razões ácido hexacosanoico/ácido docosanoico (C26:0/C22:0) e ácido tetracosanoico/ácido docosanoico (C24:0/C22:0)³.

A insuficiência supra-renal e o envolvimento neurológico determinam a expressão clínica da doença. Consoante os órgãos alvo atingidos e a idade de aparecimento dos sintomas, a ALD pode assumir diferentes tipos de apresentação. São possíveis seis fenótipos distintos nos hemizigotos e uma mesma família pode apresentar vários fenótipos diferentes^{1,4,5}.

A classificação fenotípica também não é estanque e é possível ocorrer transformação de fenótipo durante a, por vezes, longa evolução da doença^{4,6}. O doente que apresentamos é o exemplo desta situação, dado que a doença inicial se manifestou sob a forma de insuficiência supra-renal e só ao fim de 12 anos surgiu envolvimento neurológico.

CASO CLÍNICO

JARF, sexo masculino, 22 anos, origem caucasiana, saudável até aos nove anos de idade. Em Abril de 1987, após uma amigdalite apresentou vômitos, dores abdominais e diarreia, recorrendo ao Serviço de Urgência (SU). Apresentava ao exame físico hiperpigmentação difusa, embora mais marcada no ombro esquerdo, pescoço, pregas das mãos, dedos e gengivas. A tensão arterial era de 100/60 mmHg e o ionograma revelava hiponatremia (Na – 115 mmol/l). Os doseamentos de cortisol e ACTH séricos de 1,5 mg/dl (5-25) e 349,9 pg/ml (7-40), respectivamente, estabeleceram o diagnóstico de doença de Addison. A prova de estimulação rápida com ACTH confirmou a ausência de reserva adrenal. Foi iniciada terapêutica com hidrocortisona associada a 9-a-fludrocortisona. O exame neurológico e a tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral eram normais. Só em 1991, quando o doente tinha 13

anos de idade foi possível o doseamento dos AGCML. O valor plasmático de C26:0=1,5mg/ml (0,37-0,79) estabeleceu o diagnóstico de hemizigotia para ALD. As razões C24:0/C22:0=1,701 (0,53-0,87) e C26:0/C22:0=0,084 (0,007-0,023) apoiaram o diagnóstico confirmado com o doseamento dos AGCML nos fibroblastos da pele após cultura. Nestes, o valor de C26:0 foi de 0,77 mg/mg de proteína (0,06-0,17), a razão C24:0/C22:0=1,7 (0,94-1,91) e a razão C26:0/C22:0=0,69 (0,02-0,06). A avaliação neurológica realizada com base no exame físico, nos potenciais evocados somatossensitivos e auditivos foi normal, pelo que o fenótipo atribuído ao doente foi o de forma Addisoniana isolada. O estudo familiar (figura 1) revelou heterozigotia na mãe tendo o irmão níveis plasmáticos normais de AGCML. Procedeu-se à educação alimentar do doente com vista à ingestão de uma dieta pobre em AGCML e rica em ácido oleico. Instituiu-se terapêutica com *Óleo de Lorenzo* à qual o doente não aderiu.

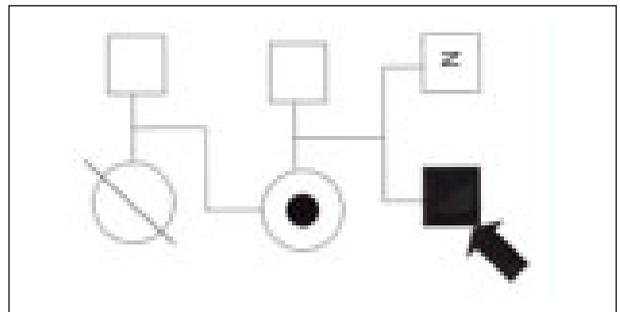


Fig. 1 - Estudo familiar: avós maternos: avó falecida, avó não observado, saudável pela informação obtida; mãe portadora; pai saudável, não observado; irmão clinicamente assintomático, com doseamento de AGCML normal.

Após alta foi seguido regularmente nas consultas de Endocrinologia e Neurologia. O desenvolvimento estatoponderal decorreu normalmente e houve bom aproveitamento escolar. As funções tiroideia e testicular permaneceram sempre normais. A TAC cerebral, realizada aos 16 anos mantinha-se normal. Aos 21 anos de idade queixou-se de dificuldades na marcha revelando o exame neurológico uma paraparesia espástica com sinal de Babinski bilateral. Os potenciais evocados somatossensitivos dos membros superiores mostraram uma redução difusa da velocidade de condução, sem definição de predomínio periférico ou central que nos membros inferiores apontava para um compromisso das vias somatossensitivas, de localização caudal à transição cervico-dorsal. Os potenciais evocados auditivos sugeriram um compromisso periférico das vias auditivas e

os potenciais evocados visuais mostraram envolvimento das vias visuais. A electromiografia revelou neuropatia desmielinizante. A ressonância magnética (RM) encefálica e medular só mostrou redução homogénea das dimensões medulares, sem evidência de lesões da substância branca encefálica.

Aos 21 anos e 10 meses teve tuberculose pulmonar e associadamente descompensação da insuficiência supra-renal. A dose de hidrocortisona foi adaptada à situação de stress, com posterior redução até à dose de manutenção. Seis meses depois apresentava nítida melhoria do quadro pulmonar ainda sob dois tuberculostáticos, mas agravamento significativo do quadro neurológico que evoluiu para tetraparésia espástica grave nos membros inferiores (grau I/II) e moderada nos membros superiores (grau III/IV), disartria por atingimento pareto-espático da musculatura fonatória e ataxia impeditiva do equilíbrio. Os movimentos oculares eram normais e não tinha nistagmo. Foi medicado com baclofeno, com o objectivo de combater a espasticidade.

Em Dezembro de 2000, reduziu por auto-iniciativa a dose de hidrocortisona para 10 mg por dia, tendo-se seguido uma deterioração do estado geral até que em meados de Janeiro de 2001 ficou completamente dependente e acamado recusando alimentar-se. A voz tornou-se inaudível, reduzida a alguns sons. Em Janeiro de 2001 apresentou-se mais uma vez no SU com insuficiência supra-renal aguda (tensões não mensuráveis e hiponatremia de 126 mmol/l) e, associadamente, infecção do tracto urinário. Segunda RM cerebral e medular demonstrou agora envolvimento da substância branca cerebral, de maneira preponderante, da via piramidal com hipersinal intenso (ponderação em T2) não só dos feixes córtico-espinais, mas também dos pedúnculos cerebelosos, substância branca cerebelosa, corpo caloso e porção anterior dos tálamos.

DISCUSSÃO

O doente que apresentamos iniciou a manifestação clínica de ALD por insuficiência supra-renal na infância. Esta manteve-se isolada durante mais de uma dezena de anos, tendo posteriormente surgido envolvimento medular e logo a seguir atingimento encefálico, este último determinando a gravidade funcional e vital da doença.

O doente estudado expressou uma situação de insuficiência supra-renal primária cuja etiologia é uma entidade rara e até há poucos anos de difícil diagnóstico. Enquanto que na década de 40 a tuberculose era responsável pela maioria dos casos, actualmente a ALD é considerada como factor etiológico em 25 a 40% das situações de doença de Addison no homem^{1,6}. A sua

confirmação ou exclusão na presença de insuficiência supra-renal primária no sexo masculino é, por isso, obrigatória. Dado o prognóstico da insuficiência supra-renal associada à ALD ser mais reservado do que no contexto de outras etiologias, o doseamento dos AGCML torna-se mandatório. O facto da ALD implicar quase obrigatoriamente o estudo dos familiares em risco e o aconselhamento genético, incluindo o diagnóstico pré-natal quando desejado, reforça essa necessidade¹. O diagnóstico de portadora assintomática só pode ser feito com segurança por pesquisa de mutações do gene ALD, pois que os níveis de AGCML são normais em cerca de 15% dos casos no plasma e em 5% dos casos nos fibroblastos de pele⁷.

O diagnóstico bioquímico da ALD é hoje uma investigação quase de rotina em neurologia e endocrinologia, mas nem sempre foi assim. No passado o diagnóstico de certeza de ALD só era possível com recurso a biópsia cerebral⁸.

Os doentes com ALD podem expressar vários tipos de manifestações decorrentes do envolvimento isolado, simultâneo ou sequencial, quer da supra-renal, quer do sistema nervoso, medula e encéfalo. Desta forma podem ocorrer vários fenótipos, seis dos quais são bem conhecidos: ALD cerebral infantil; ALD cerebral juvenil; AMN; ALD cerebral do adulto; doença de Addison isolada e casos assintomáticos⁵. As formas cerebrais são rapidamente progressivas devido à importância da resposta inflamatória de patogenia auto-imune e mediada por citocinas, sendo por isso muito mais agressiva do que as

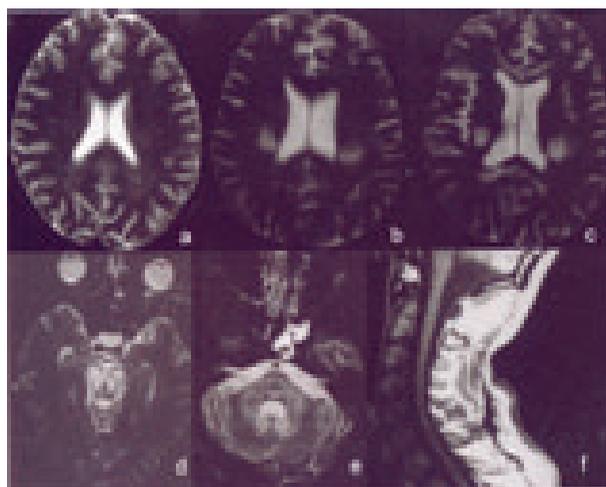


Fig. 2) Estudo por ressonância magnética (T2) a) aspecto normal do centro semioval em Dezembro de 1999; b) mesmo corte ano e meio depois com atingimento simétrico de ambos os centros ovais, c) corpo caloso, d) tronco cerebral e e) pedúnculos cerebelosos. Atrofia medular (f) já conhecida em 1999 (T1).

formas lentamente evolutivas de AMN⁷. Nestas, o processo patogénico subjacente é uma degenerescência axonal da espinal medula e nervos periféricos associada a desmielinização secundária².

Na mesma família podem coexistir vários fenótipos distintos e um doente pode evoluir de uma expressão fenotípica para outra alguns anos após o diagnóstico.

As mulheres portadoras de ALD, desenvolvem perturbações neurológicas em 20 a 60% dos casos ainda que sejam menos graves e tenham início mais tardio comparativamente aos doentes com AMN pura¹.

Neste doente decorreram quatro anos desde o estabelecimento do diagnóstico de insuficiência supra-renal até ao diagnóstico de ALD. Tal facto deveu-se à impossibilidade técnica de em 1987 (data do diagnóstico de doença de Addison) se proceder à determinação dos níveis plasmáticos de AGCML.

Doze anos após o início de clínica tradutora de insuficiência supra-renal, o doente desenvolveu espasticidade progressiva dos membros inferiores e os exames auxiliares de diagnóstico, electrofisiológicos e RM, confirmaram o diagnóstico clínico de AMN pura. Decorreram menos de dois anos desde este diagnóstico, até ocorrer atingimento neurológico encefálico. Uma vez estabelecido foi rapidamente evolutivo e em menos de dois anos após o início dos primeiros sintomas o doente encontra-se acamado, totalmente dependente, com anartria total e em posição de tetraplegia espástica em flexão dos quatro membros. Trata-se, portanto, de uma rápida evolução para AMN cerebral.

Com o advento da RM, tanto o seguimento como o diagnóstico evolutivo ou qualquer eventual intervenção terapêutica nos doentes com ALD se encontra grandemente facilitada. O nosso doente apresentou um atingimento quase electivo de ambos os feixes piramidais que é a forma topográfica mais frequente de envolvimento da substância branca cerebral¹⁰.

Este tipo de evolução, outrora considerado raro, é hoje conhecido ser frequente com a experiência acumulada com grandes séries de doentes e após longo *follow-up*⁶. Por isso sabemos agora que existe um elevado risco de um doente adulto sem sintomas tradutores de envolvimento neurológico vir posteriormente a desenvolver défices neurológicos e de pacientes com fenótipo AMN apresentarem desmielinização cerebral. A degenerescência axonal e a desmielinização cerebral surgem na X-ALD desfasadas no tempo. Este facto, hoje conhecido, tem implicações importantes não só na classificação fenotípica, como também na investigação de factores envolvidos na

patogénese e ainda nas formas de abordagem terapêutica das quais até hoje unicamente a transplantação de medula óssea revelou algum benefício⁷. Em conclusão, o estudo deste doente após longo *follow-up* ilustra dois factos:

a) a ALD é uma etiologia frequente da insuficiência supra-renal primária na criança e no jovem

b) as diferentes formas de apresentação fenotípica da ALD não são definitivas, podendo ocorrer transformações, por vezes rapidamente evolutivas, para as quais é necessário estar alerta.

O conhecimento da frequente evolução fenotípica tardia, que não representa outra coisa senão a extensão e a progressão da disfunção metabólica, deve estar presente desde o início do diagnóstico, pois que condiciona, e de que maneira, o prognóstico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a preciosa e inestimável colaboração de Helena Ramos, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – Hospital Geral de Santo António – Porto, na revisão do texto.

BIBLIOGRAFIA

- MOSER HW, BERGIN A, NAIDU S, LADENSON PW: Adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1991; 20:297-318
- MENKES JH: The Leukodystrophies. *N Eng J Med* 1990; 332:54-55
- MOSER HW, MOSER AB: Measurement of saturated very long chain fatty acids in plasma. In: Hommes FA eds *Techniques in diagnostic human biochemical genetics*. New York: Wiley-Los 1991:177-191
- MOSER HW: Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120:1485-1508
- BEZMAN L, MOSER HW: Incidence of X-Linked Adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Gen* 1998; 76:415-419
- VAN GEEL B M, BEZMAN L, LOES DJ et al: Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001; 49:186-194
- BERGER J, MOSER HW, FORSS-PETTER S: Leukodystrophies: recent developments in genetics, molecular biology, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:305-312
- MONTEIRO L, MEDINA A, PAIVA J, SARAIVA L, MELO J R, GUIMARÃES A: Adrenoleucodistrofia. Estudo clínico, genético, endocrinológico, ultraestrutural e por TAC de um caso: *Rev Port Pediatría* 1984; 15:159-167
- POWERS JM, DECIERO DP, ITO M, MOSER AB, MOSER HW: Adrenomyeloneuropathy: a neuropathological review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:89
- KUMAR ASHOK J, KOHLER WOLFGANG, NAIDU SAKKUBAI et al: MR Findings in Adult-Onset Adrenoleukodystrophy. *AJNR Am Neuroradiol* 1995; 16:1227-1237