



## Doença de Adrenoleucodistrofia: Uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão

### Mariana Caldeira de Souza

Médica pela Universidade de Ribeirão Preto

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

Endereço: Rua Arnaldo Victalino, 1520, Edifício Sienna, apto 97, Jardim Palma Travassos, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14091220

E-mail: mariana.caldeira7@hotmail.com

### Millena Fernandes de Souza Costa e Silva

Graduação de Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Rua Joel Jorge de Melo, 235, Vila Mariana, São Paulo/ SP

E-mail: millenacostaesilva@gmail.com

### Victoria Campos Giongo

Graduando pela universidade de Ribeirão Preto

Instituição: Unaerp - RP

Endereço: Av. Costábile Romano, 2201 - Nova Ribeirânia, Ribeirão Preto - SP, CEP: 14096-900

E-mail: vigiongo@hotmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Doença genética, rara, hereditária, a Adrenoleucodistrofia apresenta-se com característica degenerativa e incurável. A doença afeta diretamente o não desenvolvimento das glândulas adrenais/ supra renais e da substância branca do cérebro pelo acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa nesses sítios. **Apresentação do Caso:** Menino de 7 anos, sem histórico médico relevante, foi encaminhado ao Departamento de Neurologia devido a mudanças comportamentais observadas nos últimos 4 meses e resultados atípicos em uma tomografia craniana recente. Há aproximadamente 7 meses, notou-se perda de peso e episódios de compulsão alimentar voltada para alimentos ricos em sódio. A criança também exibiu diversos momentos de instabilidade emocional, alternando entre irritabilidade e apatia, sem razões aparentes. Na semana passada, ocorreu um evento de hipotensão ortostática na escola, e, há 2 dias, sofreu uma convulsão tônico-clônica generalizada. **Discussão:** Diante de sinais e sintomas psiquiátricos, disfunção cognitiva, além de anormalidades na mobilidade e alterações em exame de imagem deve-se sempre descartar leucodistrofias. Dentre as leucodistrofias temos a adrenoleucodistrofia (ALD), ligada ao cromossomo X. Apesar da adrenoleucodistrofia ser muito mais frequente na infância, sabe-se atualmente que a ALD pode se desenvolver em diferentes faixas etárias e ter ampla heterogenicidade. Dentre os achados neurológicos de início na vida adulta, os sinais de deficiência em neurônio motor superior, incontinência urinária, disfunção cerebelar, alteração visual e de fala, convulsões e neuropatia periférica são demonstrados. **Conclusão:** Atualmente, não há nenhuma comprovação sobre prevenção ou terapia curativa para ALD em pacientes portadores. Além de um aconselhamento genético para todas as famílias susceptíveis, o suporte clínico para os pacientes é fundamental. A ampla variabilidade clínica que a ALD apresenta deve levar os pesquisadores a desenvolver pesquisas, estudos sistemáticos multicêntricos para melhor definir os aspectos clínicos da doença.

**Palavras-chave:** ALD, Disfunção cognitiva, Doença genética.



## 1 INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD), 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. Por ser ligada ao cromossomo X, a ALD acomete mais indivíduos do sexo masculino, em uma incidência de 1:20.000 indivíduos na população geral e que pode se desenvolver em faixas etárias diferentes. Dentre as doenças peroxissomais, é considerada o distúrbio mais frequente.

Essa patologia possui uma sintomatologia ampla que varia de acordo com o envolvimento isolado, simultâneo ou sequencial da glândula adrenal e do sistema nervoso central, e não há correlação entre o tipo de mutação e o fenótipo apresentado. Há uma predominância de alterações neurológicas que alteram a fala, memória, visão, podendo levar o paciente ao estado vegetativo e em seguida a óbito. A taxa na qual esse distúrbio progride é variável, mas pode ser rápida, muitas vezes levando à incapacidade total em poucos anos.

Por serem, muitas vezes, confundidas com outras patologias, devido à presença de sintomas comuns, a ALD pode ter o seu diagnóstico dificultado, o que dificulta o início de seu tratamento e faz com que seu prognóstico seja desfavorável. O diagnóstico precoce da ALD é necessário para que o paciente tenha uma chance de sobrevivência maior. Embora ainda não existam tratamentos que garantam a cura total da doença, há possibilidades de uma vida normal de acordo com suas limitações.

## 2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Menino de 7 anos, sem histórico médico relevante, foi encaminhado ao Departamento de Neurologia devido a mudanças comportamentais observadas nos últimos 4 meses e resultados atípicos em uma tomografia craniana recente. Há aproximadamente 7 meses, notou-se perda de peso e episódios de compulsão alimentar voltada para alimentos ricos em sódio. A criança também exibiu diversos momentos de instabilidade emocional, alternando entre irritabilidade e apatia, sem razões aparentes. Na semana passada, ocorreu um evento de hipotensão ortostática na escola, e, há 2 dias, sofreu uma convulsão tônico-clônica generalizada.

Ao chegar ao departamento de neurologia, o paciente estava consciente, orientado, com reflexos osteotendinosos exacerbados e sinal de Babinski positivo. Demonstrava comportamento agitado e irritado. A avaliação neurológica mostrou déficits na linguagem, com evidente diminuição do coeficiente de inteligência global e deterioração significativa da acuidade visual e auditiva, conforme avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental.



Nos exames de sangue, observou-se anemia, linfocitose eosinofílica e leve hiponatremia. Não foram detectadas anormalidades no perfil hepático ou renal, e o nível de TSH estava dentro dos limites normais. A tomografia craniana com contraste mostrou mínima captação de contraste na região parieto-occipital, com diminuição da massa cortical e sinais de gliose em áreas centrais bilaterais. Esses achados levantaram a suspeita de Adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X).

A hipótese diagnóstica de ALD-X foi confirmada por elevados níveis de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML).

Recomendou-se o tratamento com transplante alogênico de células hematopoiéticas (TACH).

### 3 DISCUSSÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença genética rara, que faz parte do grupo de doenças peroxissomais e degenerativas do sistema nervoso central (SNC). Importante ressaltar que a forma mais frequente da doença é recessiva, ligada ao cromossomo X. Assim, mulheres, quando acometidas, são de maneira incomum e como uma variante, sendo portadoras do gene que acomete fundamentalmente o sexo masculino.

No quesito de fisiopatologia, a ADL ligada ao X é causada por uma deficiência na metabolização dos ácidos graxos de cadeia longa, que irão se acumular principalmente no SNC e nas adrenais. Com este acúmulo no encéfalo, ocorre a destruição da mielina e do axônio, com um componente inflamatório perivascular que se expressa pela quebra da barreira hematoencefálica na margem da área de desmielinização.

A doença é caracterizada por quatro tipos: uma forma cerebral infantil, um tipo de adrenomiелoneuropatia, uma forma apenas de insuficiência adrenal e um tipo chamado assintomático.

A forma cerebral infantil da adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X é mais comum no sexo masculino. Se não forem diagnosticados e tratados, os problemas de aprendizagem e comportamentais geralmente começam entre as idades de 4 e 10 anos. Os sintomas evoluem com o tempo e tendem a piorar, de modo que essas crianças podem ter déficits cognitivos. A progressão desse distúrbio é variável, mas pode ser rápida gerando incapacidade funcional em pouco tempo. O prognóstico dependerá do diagnóstico precoce e tratamento.

Já nos casos de adrenomiелoneuropatia, a sintomatologia aparece entre o início da idade adulta e a meia-idade. Os portadores apresentam rigidez progressiva e fraqueza nas pernas (paraparesia), distúrbios do trato genitourinário e, por vezes, mudanças comportamentais. Em casos mais severos, danos ao cérebro e ao sistema nervoso podem levar à morte precoce.

As pessoas com adrenoleucodistrofia ligada ao X, portadoras apenas do sintoma de insuficiência adrenocortical, pode começar a apresentar sintomas a qualquer momento entre a infância e a idade adulta.



A expectativa de vida irá depender da gravidade dos sinais e sintomas, mas normalmente este é o mais leve dos três tipos.

Dentro dos quadros da doença, pode haver crianças com a forma assintomática, mas exames complementares, principalmente de imagem e laboratoriais, podem mostrar anormalidades cerebrais ou bioquímicas. Portadores assintomáticos, podem desenvolver características de outros tipos de ALD ligada ao cromossomo X em outros momentos da vida.

A doença é rara, ocasiona comprometimento do córtex da supra-renal, testículos e sistema nervoso central, o que gera a deterioração do estado geral do paciente de forma progressiva e irreversível.

Os sintomas, em suma, podem iniciar por volta dos quatro e cinco anos de idade, são comuns as crises epiléticas generalizadas nos primeiros estágios. Além disso, o portador apresentará dificuldades de percepção auditiva e visual, sinais de insuficiência adrenal, perda de memória, dificuldades de fala e de marcha, irritabilidade crescente e dificuldades de relacionamento. Associado a um quadro de insuficiência adrenocortical, esses indivíduos geralmente vão apresentar distúrbios psiquiátricos e perda da função intelectual (demência).

Acerca de sintomas, os indícios podem ser identificados no nascimento, durante o período de infância (mais comumente) ou mesmo na idade adulta. A maioria dos pacientes manifesta adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral, que gera sintomatologia de afasia, hiperatividade e distúrbios da visão inicialmente. É mais comum que os indícios manifestem, em média, entre seis e sete anos de idade. Nesta fase, o mais comum é que a procura por diagnóstico seja feita através de neuropediatras e exames complementares como dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa e a ressonância magnética de crânio.

#### 4 CONCLUSÃO

Na Adrenoleucodistrofia (X-ADL), majoritariamente os indivíduos do sexo masculino são os mais afetados, caracterizando-se como consequência principal, a insuficiência adrenal e desmielinização axonal, levando danos irreparáveis aos tecidos cerebrais, gerando déficits motores, cognitivos e funcionais, reduzindo severamente expectativa de vida aos acometidos pela patologia (FURLAN et al., 2019; SILVA; MARTINS, 2017).

Por se tratar de uma doença genética rara e com altas taxas de morbimortalidade a ADL requer uma atenção redobrada para um diagnóstico precoce. Portanto, além dos exames laboratoriais, o histórico familiar e a história clínica do paciente são primordiais para o êxito da identificação precoce. É necessário que a detecção seja realizada antes do início dos sinais e sintomas, como o rastreamento neonatal ou até mesmo o diagnóstico intrauterino com o estudo citogenético e/ou molecular de vilosidade coriônica, afim de garantir qualidade de vida aos portadores da adrenoleucodistrofia (GUJRAL; SETHURAM, 2023).



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 AGCML, 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 (AUBOURG et al., 1993; MOSER et al., 2000).

O transplante de medula óssea 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 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 (OLIVA et al., 2021).



## REFERÊNCIAS

- AUBOURG, Patrick et al. A two-year trial of oleic and erucic acids (“Lorenzo's oil”) as treatment for adrenomyeloneuropathy. *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 11, p. 745-752, 1993.
- CUEVA, Pio et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Tesla Revista Científica*, v. 3, n. 1, p. e139-e139, 2023.
- DA SILVA, Samara Medeiros; MARTINS, Albert Eduardo Silva. ADRENOLEUCODISTROFIA: UMA DOENÇA GENÉTICA LIGADA AO CROMOSSOMO X ADRENOLEUKODYSTROPHY: A GENETIC DISEASE CONNECTED TO X CHROMOSOME.
- FURLAN, Fernanda Luiza Schumacher et al. ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X NO BRASIL: UMA SÉRIE DE CASOS. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 37, p. 465-471, 2019.
- FURLAN, Fernanda Luiza Schumacher et al. Adrenoleucodistrofia ligada ao x no Brasil: uma série de casos. *Revista Paulista de Pediatria*. v. 37, p. 465-471, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/NNRFHCLpSvmDLVjG9FhRxGt/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 26 jun. 2023.
- FURLAN, Fernanda Luiza Schumacher et al. Adrenoleucodistrofia ligada ao x no Brasil: uma série de casos. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 37, p. 465-471, 2019.
- GUJRAL, Jasmine; SETHURAM, Swathi. An update on the diagnosis and treatment of adrenoleukodystrophy. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 30, n. 1, p. 44-51, 2023.
- MORIGAKI, Marcelo Tadashi. Adrenoleucodistrofia: uma revisão integrativa da literatura. Trabalho de Conclusão de Residência Médica em Pediatria - Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/bitstream/prefix/5450/1/MarceloTadashiMorigaki.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2023.
- MOSER, H. W. et al. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy: Prognosis based upon age and MRI abnormality and plans for placebo-controlled trials. *Journal of inherited metabolic disease*, v. 23, n. 3, p. 273-277, 2000.
- OLIVA, Nicola Oliveira et al. Adrenoleucodistrofia ligada ao x em uma criança: relato de caso e revisão de literatura. *Recima 21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, v. 4, n. 5, p. e453098-e453098, 2023.
- PALMERO, Oristela Expósito et al. Adrenoleucodistrofia X. Presentación de caso. *MediCiego*, v. 20, n. 1, 2014.
- PASCOLAT, Gilberto et al. Adrenoleucodistrofia: relato de caso de um fenótipo Infantil. *Revista Médica do Paraná*. p. 101-104, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1349528>. Acesso em: 26 jun. 2023.
- QUEIROZ, Maria Carolina Souza et al. Adrenoleucodistrofia: Relato de caso e aspectos relevantes ao otorrinolaringologista. *Arq. int. otorrinolaringol.(Impr.)*, 2009.



RAPOSO, Nuno Filipe Cordeiro. Adrenoleucodistrofia. 2014. Tese de Doutorado. UNIVERSIDADE DE COIMBRA

RAPOSO, Nuno Filipe Cordeiro. Adrenoleucodistrofia: uma forma rara de insuficiência corticossuprarrenal. 2014. Dissertação de Mestrado.

SANTOS, Antônio Carlos dos. Adrenoleucodistrofia ligada ao X: diagnóstico e quantificação da progressão. *Radiologia Brasileira*, v. 47, n. 6, p. 7-8, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/NMRHQsBFZ35qDgcpkRMffhb/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

SIFUENTES-MORENO, Julio et al. Adrenoleucodistrofia: reporte de caso. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, v. 23, n. 4, p. 167-170, 2010.

SILVA, S. M.; MARTINS, A. E. S. Adrenoleucodistrofia: uma doença genética ligada ao cromossomo X. *Temas em Saúde, João Pessoa*, V. 17, n. 2, 2017.