

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACION.
SECRETARIA DE SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

**PERFIL CLINICO Y BIOQUIMICO DE FAMILIAS
MEXICANAS CON ADRENOLEUCODISTROFIA:
REVISION DE LA LITERATURA
Y PRESENTACION DE
SERIE DE 27 FAMILIAS.**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA EL
DR. JORGE IBARRA AGUILAR.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
NEUROLOGIA PEDIATRICA.
TUTORA DE TESIS: DRA. MATILDE RUIZ GARCIA.**

MEXICO, D.F.

MARZO DE 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PERFIL CLINICO Y BIOQUIMICO DE FAMILIAS
MEXICANAS CON ADRENOLEUCODISTROFIA:
REVISION DE LA LITERATURA
Y PRESENTACION
DE SERIE DE 27 FAMILIAS.**

**DR. JOSE N. REYNES MANZÚR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA.
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA.
TUTORA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO.**

**DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ.
CO-TUTORA DE TESIS.**

**DRA. GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ
CO-TUTORA DE TESIS.**

INDICE.

1. TITULO	(4)
2. AUTORES	(4)
3. RESUMEN	(4)
4. INTRODUCCION	(6)
5. EPIDEMIOLOGIA	(6)
6. ETIOLOGIA	(6)
7. PATOGENESIS	(6)
8. HALLAZGOS PATOLOGICOS	(8)
9. MANIFESTACIONES CLINICAS	(8)
10. DIAGNOSTICO	(12)
11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	(16)
12. TRATAMIENTO	(17)
13. JUSTIFICACION	(18)
14. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	(18)
15. OBJETIVOS	(18)
16. HIPOTESIS	(18)
17. MATERIAL Y METODOS	(19)
18. CONSIDERACIONES ETICAS	(33)
19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	(35)
20. HOJA DE RECOLECCION	(36)
21. DEFINICIONES OPERACIONALES	(41)
22. BIBLIOGRAFIA	(44)
23. REPORTE DE RESULTADOS	(48)
24. TABLAS	(59)

1. TITULO.

Perfil clínico y bioquímico de familias con adrenoleucodistrofia atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría y presentación de serie de 27 familias.

2. AUTORES.

*Ibarra Aguilar J, **Ruiz García M, ***Munive Baez L, ****Hernández Antunez G.

* Tesista para obtener el grado de Neurología Pediátrica, INP.

**Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica, INP.

*** Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica. INP.

**** Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica. INP.

3. RESUMEN.

Introducción: La adrenoleucodistrofia es una entidad genética ligada al cromosoma X (X-ALD), es una enfermedad por almacenamiento peroxisomal, debido a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en tejidos corporales en especial el cerebro, la glándula adrenal y los testículos. Su acumulación es secundaria a la incapacidad para degradar estas sustancias en el peroxisoma. Los pacientes con X-ALD tienen deficiencia de una proteína necesaria para la degradación de los AGCML. Fenotípicamente se expresa en 7 diferentes formas en los varones hemicigotos. Siendo la variante cerebral infantil la más grave y con evolución catastrófica. Las pacientes heterocigotas portadoras pueden cursar asintomáticas o manifestar síntomas neurológicos mínimos. El diagnóstico se basa en la historia clínica, estudios de neuroimagen, neurofisiología y el incremento de los AGCML en plasma. Es muy importante identificar a los varones presintomáticos, ya que es posible modificar la evolución natural de la enfermedad. La detección de portadoras asintomáticas nos da la oportunidad de brindar consejo genético y eventualmente realizar el diagnóstico prenatal.

Justificación: El conocimiento de la magnitud de problema en los pacientes nos permitirá iniciar manejo paliativo en los varones, así como detectar a las familiares portadoras y ofrecer consejo genético.

Objetivo: Conocer las características clínicas y bioquímicas de las familias mexicanas con X-ALD.

Material y Método: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal. Mediante revisión de expedientes clínicos analizando las variables con escala nominal, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2000 a Diciembre de 2006.

Palabras clave.

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), proteína de la familia ATP binding cassette (ALDP)

4. INTRODUCCION.

La X-ALD es una enfermedad genética severa y progresiva que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central, glándula adrenal y testículos (1). El primer caso de X-ALD fue publicado por Siemerling y Creutzfeldt en el año de 1923 los cuales reportan a un niño de 7 años con hiperpigmentación cutánea progresiva, trastorno de conducta, disfagia y espasticidad de las extremidades inferiores (2). Con el transcurso de los meses desarrolla disartria, epilepsia, cuadriparesia espástica y muere seis meses después (2,3). El nombre de X-ALD se introduce en el año de 1970 (4). La clave del conocimiento de la enfermedad es el hallazgo de inclusiones lipídicas (esteres de colesterol) en las células adrenales (5) y denominados posteriormente AGCML (6,7). En 1981 se detecta el locus de la X-ALD en la región Xq28 (8) y en 1993 se identifica la predisposición genética de la enfermedad (9).

5. EPIDEMIOLOGIA.

La X-ALD es una entidad multiétnica con una incidencia estimada entre 1:20,000 a 1:100,000 nacimientos (10,11,12,13).

6. ETIOLOGIA.

La X-ALD es una enfermedad por almacenamiento peroxisomal, debido a la acumulación de AGCML en tejidos corporales en especial el cerebro, la glándula adrenal y los testículos. Algunos de los AGCML provienen de la dieta, aunque la mayoría se produce en el organismo. Su acumulación es secundaria a la incapacidad para degradar estas sustancias en el peroxisoma (14). Los pacientes con X-ALD tienen deficiencia de una proteína necesaria para la degradación de los AGCML. Esta proteína se denomina ALDP y pertenece a la familia de las "ATP binding cassette".

Su función todavía no está bien definida, pero se piensa, que participa en el acercamiento de los AGCML hacia el peroxisoma (15). Recientemente se ha postulado la importancia de la función mitocondrial en esta patología, ya que la ALDP facilita la interacción entre el peroxisoma y la mitocondria. Se ha demostrado en ratones que la deficiencia de ALDP causa acumulación de AGCML a pesar de una función peroxisomal normal (16). La X-ALD es causada por una mutación en el gen que codifica para la ALDP el cual está localizado en el cromosoma X gen ABCD1 (17). Desde su reconocimiento y hasta abril del 2006, se han identificado cerca de 530 mutaciones (18).

7. PATOGENESIS.

La acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en especial el ácido graso saturado de 26 átomos de carbono, hexacosanoico (26:0), es responsable del daño en el sistema nervioso central, glándula adrenal y testículos. El exceso de estos ácidos es tóxico para las células adrenales por saturación de la maquinaria enzimática mitocondrial y microsomal (19).

El secuestro de colesterol en forma de ésteres de C26:0, disminuye su utilización como precursor para la síntesis de las hormonas esteroideas.

Un exceso de C26:0 en la membrana plasmática altera la estructura de la misma y modifica la función de los receptores de la ACTH, causando un incremento de su secreción (20).

El involucro del sistema nervioso central y periférico en las variantes cerebrales es secundario a una respuesta inmune; evidenciado en las formas activas por acumulación de mononucleares a nivel perivascular y aumento de los niveles de IgG en 30 % de los pacientes (21).

Diferentes trabajos demuestran la presencia del factor de necrosis tumoral alfa (TFN-alfa) en los macrófagos y astrocitos de las zonas de la mielina con lesiones activas de las variantes cerebrales (22).

Se sabe que el FNT-alfa es tóxico para los oligodendrocitos y aumentan la permeabilidad de la membrana de las células endoteliales cerebrales, y que es responsable directo del daño tisular en la esclerosis múltiple. La evidencia del aumento de FNT-alfa en suero de los pacientes con forma cerebral con componente inflamatorio y su ausencia en la adrenomieloneuropatía apoya la participación de esta citoquina en el proceso inflamatorio (22).

8. HALLAZGOS PATOLOGICOS.

Las anormalidades se encuentran particularmente en el sistema nervioso central y periférico, testículos y glándulas adrenales (1). Se encuentran inclusiones lamelares en el citoplasma de macrófagos cerebrales, células de Schwann células de Leydig y células adrenales. Esas inclusiones lamelares contienen AGCML (23).

El examen postmortem de la variante cerebral infantil muestra desmielinización y cavitación periventricular de la sustancia blanca, predominantemente en la región occipital respetando las fibras en U y la sustancia gris. Además de infiltrado linfocítico perivascular (19, 21).

En la adrenomieloneuropatía se encuentra afectada la médula espinal y el nervio periférico, existe axonopatía distal con degeneración de mielina secundaria (19).

9. MANIFESTACIONES CLINICAS.

Homocigotos.

La clasificación clínica de los diferentes fenotipos de X-ALD en varones se basa en la edad de inicio, el órgano afectado y la progresión de los síntomas. (1, 11,24).

Hasta el momento se conocen 7 variantes clínicas de las cuales la forma cerebral infantil es la más frecuentes (25,26).

La expresión fenotípica de la X-ALD es amplia y no puede ser predecida por la historia familiar, concentración de AGCML ni por los hallazgos en neuroimagen (1,11, 27). Una amplia variedad de fenotipos pueden coexistir en una familia o parientes y muchos individuos con X-ALD permanecen asintomáticos hasta la edad adulta (1, 11).

Fenotipos de X-ALD en varones homocigotos:

1. *Forma cerebral infantil.*

Se presenta entre los 4 y 8 años con una edad promedio de 7 años. Los niños afectados inician con trastornos de conducta, inatención, problema de aprendizaje, agnosia visual y son frecuentemente diagnosticados como portadores de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Estas alteraciones persisten y se agrega deterioro de las habilidades manuales, disminución del rendimiento escolar, afasia sensitiva (la percepción de sonidos es normal), dislexia, disgrafía, problemas con la orientación en el espacio, trastornos visuales y diplopía. Conforme continua el deterioro se presenta síndrome frontal, síndrome piramidal, extrapiramidal y cerebeloso. El estudio de resonancia magnética de cráneo realizada en estas etapas revela hiperintensidad parietooccipital bilateral predominantemente aunque los síntomas sean leves. En algunos niños la presencia de crisis convulsivas puede ser el primer síntoma. El grado de progresión es variable y puede ser rápido con una discapacidad total en un plazo que va de 6 meses a dos años, hasta llegar a la muerte. La mayoría de los individuos tiene alterada la función adrenal al tiempo de que las alteraciones neurológicas son evidentes. El estudio patológico revela dismielinización inflamatoria cerebral (11,28).

2. *Cerebral del adolescente.*

Similar a la forma cerebral infantil. Edad de inicio entre los 11 y 21 años. Progresión más lenta que la forma infantil (11,28).

3. Adrenomieloneuropatía (AMN)

La presentación típica es un hombre de la segunda década de la vida que desarrolla espasticidad y debilidad progresiva de sus extremidades pélvicas, disfunción sexual y de esfínteres. Hay afección de la médula espinal y axonopatía inflamatoria. Los síntomas progresan durante décadas. Aproximadamente 40 a 45% de los individuos con adrenomieloneuropatía muestran algún grado de afección cerebral por clínica o por hallazgos en la resonancia magnética de cráneo. En 10 a 20 % de los individuos con AMN el involucro cerebral es severo, progresivo, se agregan trastornos de conducta y cognitivos los cuales evolucionan a discapacidad total y muerte. Alrededor de 70% de los hombres con adrenomieloneuropatía tienen alterada la función adrenocortical al tiempo de inicio de los síntomas neurológicos (11,28).

4. Cerebral del adulto.

Se presenta en la tercera década de la vida con demencia y alteraciones conductuales. Algunas veces deficiencias focales sin adrenomieloneuropatía previa. El deterioro es progresivo.

Hay reacción inflamatoria de la sustancia blanca en el estudio patológico (11,28).

5. Olivo-ponto cerebelosa.

Pacientes adolescentes y adultos con afección cerebelosa y del tallo cerebral (11,28).

6. Enfermedad de Addison.

Varones con signos de insuficiencia adrenal de inicio entre los 2 años y la etapa adulta, pero comúnmente a una edad promedio de 7 años. Esos síntomas son vomito inexplicable, debilidad o coma. Los individuos pueden tener pigmentación cutánea secundaria a secreción excesiva de ACTH. Los individuos que se presentan con insuficiencia adrenocortical presentan neuropatía periférica en etapa tardía de la vida (11,28).

7. Asintomatica.

Anormalidades bioquímicas y presencia de la mutación responsable sin alteraciones neurológicas o adrenales. Los estudios detallados subsecuentes generalmente muestran hipofunción adrenal o datos sutiles de adrenomieloneuropatía (28).

Heterocigotas.

De 20 a 50 % de las mujeres portadoras presentan síntomas neurológicos y se ha propuesto la siguiente clasificación (1,11, 26,28, 29, 30).

1. Asintomática.

Sin evidencia de afección adrenal o neurológica (1).

2. Mielopatía leve.

Aumento de los reflejos tendinosos profundos y cambios sensoriales distales en las extremidades inferiores con mínima discapacidad o sin ella (1)

3. Mielo neuropatía moderada a severa.

Los datos clínicos y patológicos son similares a la adrenomieloneuropatía, pero con inicio menos severo y más tardío (1).

4. Afección cerebral.

Rara vez durante la infancia más en jóvenes y etapa adulta (1).

5. Insuficiencia adrenal.

Rara a cualquier edad (1).

10. DIAGNOSTICO.

Se basa en la sospecha clínica, estudios de neuroimagen y la determinación de AGCML en plasma (1,11,25).

Las 4 formas clínicas de alta sospecha se enumeran a continuación (1,31):

1. Escolares con síntomas de inatención, problemas de aprendizaje trastorno de conducta, agnosia visual, afasia sensitiva, disgrafia, dislexia, los cuales, evolucionan a un síndrome demencial.
2. Individuos jóvenes que presentan trastornos progresivos de la marcha, espasticidad y debilidad de sus extremidades inferiores, disfunción sexual y de esfínteres; con o sin insuficiencia adrenal, déficit cognitivo y conductual.
3. Todos los varones con insuficiencia adrenocortical primaria, con o sin anormalidades neurológicas.
4. Mujeres de edad media o mayores con parapáresia progresiva, trastornos del control de esfínteres y alteraciones de la sensibilidad principalmente en las piernas. El diagnóstico de X-ALD puede ser difícil si no existe historia familiar.

Neuroimagen.

Se han descrito tres patrones mediante el estudio de resonancia magnética cerebral (27). El patrón más común que se encuentra en 80% de los casos esta caracterizada por prolongación confluyente de la señal en las secuencia T1 y T2 de la sustancia blanca profunda parietooccipital, esplenio y parte posterior del cuerpo calloso, vía visual (radiación óptica y cuerpo geniculado lateral), vía auditiva (radiación acústica, cuerpo geniculado medial, colículo inferior, lemnisco lateral, cuerpo trapezoide) y el tracto corticoespinal.

El segundo patrón 15% presenta prolongación confluyente de la señal en las secuencias T1 y T2 de la sustancia blanca profunda frontal, genu y parte anterior del cuerpo calloso.

Tracto frontopontino y sustancia blanca profunda del cerebelo.

El tercer patrón 5% prolongación de la señal en las secuencias T1 y T2 de las fibras blancas de proyección.

Desafortunadamente ninguno de estos patrones ayuda a predecir la evolución natural de la enfermedad.

Estudio Bioquímico.

La concentración de AGCML no se relaciona con el fenotipo ni con la severidad del cuadro clínico (31). El estudio de laboratorio más importante es la determinación de los AGCML en plasma. Estos ácidos se encuentran elevados en 99.9% de los varones con ADL-X con o sin sintomatología neurológica. Los tres parámetros analizados son: la concentración de C26:0, la relación C24:0/C22:0, y la relación C26:0/C22:0 (1, 11, 31).

La tabla 1 muestra los resultados en controles normales, varones afectados y mujeres portadoras (22). El análisis de los AGCML es un estudio muy especializado y se realiza en pocos laboratorios alrededor del mundo (31).

	Normal.	Varones ALD-X.	con Mujeres portadoras.
C26:0 $\mu\text{mol/L}$	0.67 +/- 0.13	2.94 +/- 0.87	1.54 +/- 0.72
C24:0/C22:0 proporción	0.86 +/- 0.13	1.52 +/- 0.21	1.18 +/- 0.15
C26:0/C22:0 proporción	0.01 +/- 0.003	0.05 +/- 0.02	0.02 +/- 0.01

Tabla 1: concentración de AGCML realizada en controles y pacientes con X-ADL usando la espectroscopia de masas ionizante electrospray (ESI-MS) (32).

El incremento de la concentración de AGCML en plasma o cultivo de fibroblastos se presenta en 85% de las mujeres portadoras; 15% de las portadoras tiene concentración normal de AGCML 15%. El promedio plasmático de AGCML obtenido de heterocigotas se muestra en la tabla 1. Las mujeres con historia familiar y sospecha de X-ALD con determinación de AGCML normal deberán someterse a estudio genético (32).

Estudio Genético.

El gen ABCD1 es el único asociado a la X-ALD. Alrededor de 500 diferentes mutaciones se ha identificado (17). Se ha desarrollado una prueba genética por amplificación de alta confiabilidad para determinar el estado de portador en mujeres en riesgo de transmitir la X-ALD. Este análisis diagnóstico basado en secuencias es de elección en muchos laboratorios a nivel mundial (18).

Detección de portadoras.

El estudio de una familiar en riesgo de estado portador se lleva a cabo en dos fases. En primera instancia se determina de la concentración plasmática de AGCML; si la determinación es anormal es portadora. Debido a que 15% de las portadoras tienen concentraciones normales de AGCML el estudio genético molecular debe de realizarse, si hay historia familiar de la enfermedad y se ha detectado enfermedad causada por la mutación de ABCD1 (31).

Estudios de extensión familiar.

Dependerá del género, estado de portador, parentesco de los antecesores y su descendencia (31).

La evaluación de los miembros de la familia en riesgo es importante para su manejo y consejo genético (31).

Diagnóstico prenatal.

Es posible para embarazos de mujeres portadoras en las cuales el riesgo de tener un varón afectado es del 25% (50% si se sabe que el feto es varón). El procedimiento de rutina es determinar el sexo por medio del cariotipo de células fetales, obtenidas de una muestra de vellosidades coriales por medio de amniocentesis entre la 16 y 18 semana de gestación. Si el cariotipo es 46, XY y si la mutación ya se ha identificado en la familia se toma DNA fetal para su análisis (31,33).

Si el análisis de la mutación no es posible, los AGCML pueden ser determinados por medio de cultivo de amniocitos y células de las vellosidades coriales (31,33).

11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Se realiza evaluando los antecedentes, cuadro clínico y estudios paraclínicos (31). Las enfermedades que tienen características clínicas y evolución similares a la X-ALD son:

1. Forma cerebral infantil y del adolescente: Leucodistrofias varias (Leucodistrofia Metacromatica, Enfermedad de Krabbe), Panencefalitis Esclerosante Subaguda, Enfermedad de Lyme, otras demencias de inicio en la etapa infantil.
2. Adrenomieloneuropatía: Esclerosis Múltiple, Paraparesia Espástica progresiva genéticamente determinada, deficiencia de vitamina B-12, tumor espinal, espondilosis cervical.
3. Enfermedad de Addison: Varones con insuficiencia adrenal primaria, tuberculosis, sarcoidosis.
4. Variedad olivopontocerebelosa: Degeneraciones olivo ponto cerebelosas genéticamente determinadas.

12. TRATAMIENTO.

Debe considerarse por una parte, el tratamiento sintomático y por la otra el preventivo de la X-ALD (1,11,31).

Sintomático.

1. Control funcional adrenal (semestral) mediante determinación de hormona adrenocorticotrópica, cortisol, sodio y potasio, dando el tratamiento sustitutivo en caso necesario y previniendo las complicaciones que puedan aparecer cuando el paciente esté sometido a situaciones de estrés, infecciones o esté en período de crecimiento.
2. Tratamiento de la espasticidad, tanto farmacológico como fisioterapéutico.
3. Tratamiento farmacológico de la epilepsia asociada.

Preventivo.

Incluyendo el tratamiento dietético, aceite de Lorenzo, inmunosupresión y trasplante de médula ósea. Los cuales pueden modificar la evolución natural de la enfermedad en aquellos pacientes con X-ALD los cuales no han desarrollado sintomatología (1,11,25,28,31).

13. JUSTIFICACION.

El conocimiento del problema en los pacientes mexicanos que acuden al Instituto Nacional de Pediatría permitirá definir la mejor terapéutica e iniciar manejo paliativo, además, la detección de varones presintomáticos nos dará la posibilidad de iniciar tratamiento que modifican la evolución natural de la enfermedad. Por otro lado, identificar mujeres heterocigotas portadoras nos da la oportunidad de brindar consejo genético y eventual diagnóstico prenatal.

14. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad cosmopolita progresiva y letal en su variante cerebral infantil. La identificación temprana de varones presintomáticos y heterocigotas portadoras nos permitirá establecer tratamiento temprano y consejo genético.

15. OBJETIVOS.

Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con adrenoleucodistrofia evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2006.

16. HIPOTESIS.

Los pacientes mexicanos con adrenoleucodistrofia comparten el espectro clínico reportado en la literatura mundial.
Se pueden identificar pacientes en fase presintomática a quienes se les puede ofrecer tratamiento temprano y consejo genético.

17. MATERIALES Y METODOS.

Diseño y tipo de estudio.

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional (34)

Población objetivo: Pacientes evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2006 y con sospecha clínica de X-ALD

Se describirán los signos y síntomas de presentación de los pacientes, tiempo de evolución, fenotipo, estudios de imagen, neurofisiología y los resultados de la determinación de AGCML en plasma.

Criterios de inclusión.

- 1) Pacientes masculinos mayores de 3 años que sean evaluados por sospecha clínica de X-ALD (ver definiciones operacionales)
- 2) Estudio de TAC y/o IRM que muestre dismielinización del sistema nervioso central (ver definiciones operacionales)
- 3) Estudios de Neurofisiología (potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales) los cuales muestran disminución de la amplitud o dispersión de la respuesta (ver definiciones operaciones)
- 4) Determinación de AGCML en plasma.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con sospecha clínica de la enfermedad pero sin evidencia radiológica de dismielinización y sin elevación de AGCML en plasma.

Criterios de eliminación.

- 1). Abandono del seguimiento clínico.

ANALISIS ESTADISTISTICO.

Calculo del tamaño de la muestra.

El estudio será descriptivo y observacional de los pacientes que tienen adrenoleucodistrofia por lo cual no se requiere del cálculo de un tamaño de muestra.

Definición operacional de variables.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Edad de inicio.	Edad cronológica en la que inician los síntomas.	Inicio de síntomas. Años. Meses.	Cuantitativa.
Cosanguinidad.	Sangre común. Es decir, es la característica de todas aquellas personas que pertenecen a un mismo tronco de familia o antepasado.	Unión entre sujetos que pertenecen al mismo tronco familiar.	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de medición: si /no.
Antecedente familiar.	Evidencia de afección en un familiar.	Cerebral infantil. Cerebral del adolescente. Adrenomieloneuropatia. Cerebral del adulto. Olivoponto cerebelosa. Enfermedad de Addison. Asintomática.	Tipo: cualitativa categórica. Categoría de medición: si/no.
Familiar afectado.	Integrante de la familia afectado.	Madre. Padre. Hermano. Hermana. Tía materna.	Tipo: cualitativa categórica. Categoría de Medición: si/no.
Falla escolar.	Desempeño escolar académico alterado (reporte de su maestro).	Disminución de su rendimiento escolar con respecto al previo inmediato (interrogatorio)	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de Medición : si/no.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Agnosia visual.	Dificultad para reconocer los estímulos visuales.	Alteración en la percepción de las aferencias visuales. (falta para identificar figuras o cosas previamente conocidas) consignado en el expediente .	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de Medición : si/no.
Inatención visual.	Dificultad para centrar la atención en objetos o eventos afección del campo ocular frontal (área 8 de Brodmann)	Evidencia clínica de desinterés por el seguimiento de objetos y eventos. Consignado en el expediente.	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de medición :si/no.
Hipoacusia.	Falta de respuesta a los estímulos auditivos.	Evidencia clínica de falta o disminución de la respuesta auditiva (prueba del diapasón) Consignado en el expediente.	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de medición :si/no.
Agnosia auditiva.	Dificultad para reconocer los estímulos auditivos.	Alteración en la percepción de las aferencias auditivas (falla en reconocer estímulos auditivos previamente reconocidos) Consignado en el expediente.	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de medición :si/no.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Neuropatía periférica.	Aparición de cambios atróficos de piel y anexos, trastornos de la sensibilidad superficial y profunda.	Cambios neuropáticos a la exploración física neurológica consignada en el expediente.	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de medición :si/no.
Deterioro motor.	Condición en la que los movimientos precisos y coordinados de las extremidades que son reflejo de la integridad del sistema motor piramidal y extrapiramidal se deterioran.	Hiperreflexia . torpeza motorai Incoordinación motora marcha de puntas.	Tipo: cualitativa categorica. Categoría de medición :si/no.
Marcha paraparética.	Marcha que aparece tras lesión del sistema piramidal. El paciente tiene la pierna extendida con el pie en flexión, tiene que levantar la pelvis para levantar el pie haciendo un semicírculo (circunducción).	Marcha paraparética y la cual se encuentra consignada en el expediente.	Tipo: cualitativa nominal. Categoría de medición :si/no.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Crisis convulsivas parciales.	Signos y síntomas transitorios compatibles con una actividad neuronal cerebral anormal excesiva e hipersincronica localizada a una área cortical específica.	Evidencia clínica de presencia de 2 o mas crisis parciales. Hechos asentados en el expediente clínico.	Tipo: cualitativa nominal. Escala de medición: si no
Crisis convulsivas generalizadas.	Signos y síntomas transitorios compatibles con una actividad neuronal cerebral anormal excesiva e hipersincronica de manera generalizada.	Evidencia clínica de presencia de 2 o mas crisis convulsivas. Hechos asentados en el expediente clínico.	Tipo: cualitativa nominal. Escala de medición: si no
Hiperpigmentación cutánea.	Aumento del pigmento cutáneo en especial el tronco y la región genital. Secundaria a aumento de la cantidad circulante de ACTH.	Mediante la exploración física del paciente realizada con anterioridad neurólogo pediatra y la cual se encuentra asignada en el expediente clínico	Tipo: cualitativa nominal. Escala de medición: si no

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Insuficiencia adrenal.	Cuadro clínico debido a la falta de hormonas esteroideas. debilidad, pérdida de peso, náusea, vómito, anorexia, hipotensión, hiperpigmentación cutánea.	Evidencia clínica de debilidad, pérdida de peso, náusea, vómito, anorexia, hipotensión, hiperpigmentación cutánea. Que se encuentra asentada en el expediente.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no
Atrofia óptica	Proceso degenerativo multifactorial del nervio óptico caracterizado por disminución del tamaño del disco y palidez del mismo.	Evidencia clínica de afección del nervio óptico, consignada en el expediente.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no
Síndrome piramidal.	Conjunto de signos y síntomas secundarios a daño de la vía piramidal.	Cuadro clínico caracterizado por la presencia de hipertensión, espasticidad, clonus y signos piramidales (Hoffman y Babinski).	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Síndrome extrapiramidal.	Conjunto de signos y síntomas compatibles con afección del sistema motor extrapiramidal.	Cuadro clínico caracterizado por la presencia de rigidez, signo de la rueda dentada, movimientos coreoatetósicos.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no
Síndrome cerebeloso.	Conjunto de signos y síntomas compatibles con daño de la función cerebelosa.	Cuadro clínico caracterizado por presentar incoordinación del movimientos (ataxia) del tronco y de la marcha, disimetría, disdiadococinesia.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no
Tomografía axial computada de cráneo.	Método imagenológico que utiliza rayos X para crear imágenes transversales de las estructuras intracraneanas.	Dismielinización parieto occipital. Dismielinización frontal.	Tipo de variable: cualitativa categórica.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Síndrome frontal.	Conjunto de signos y síntomas compatibles con daño del lóbulo frontal. .	Cuadro clínico caracterizado por presentar el paciente conductas desinhibida, falta de atención, pérdida del control voluntaria de los esfínteres, aparición de chupeteo, reflejo glabellar, reflejo palmomentoniano y reflejo de prensión.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no
Potenciales evocados auditivos.	Estudio neurofisiológico en donde se estimula la vía auditiva y se registra su respuesta eléctrica por medio de amplificadores colocados en el cuero cabelludo. Obteniéndose 5 ondas que representan sitios de relevo de la vía auditiva.	Disminución de la amplitud: la respuesta obtenida esta disminuida en voltaje. Dispersión: ausencia de los componentes normales esperados.	Tipo de variable: cualitativa categórica.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Resonancia magnética de cráneo.	Es una forma no invasiva de obtener imágenes del cuerpo. utilizan imanes y ondas de radio potentes.	Dismielinización parietooccipital. Dismielinización frontal.	Tipo de variable: cualitativa categórica.
Potenciales evocados visuales.	Estudio neurofisiológico en donde se estimula la vía visual y se registra su respuesta eléctrica por medio de amplificadores colocados en el cuero cabelludo.	Disminución de la amplitud: la respuesta obtenida esta disminuida en voltaje. Dispersión: ausencia de los componentes normales esperados.	Tipo de variable: cualitativa categórica.
Potenciales evocados somatosensoriales.	Estudio neurofisiológico en donde se estimula el sistema sensitivo y se registra respuesta eléctrica por medio de amplificadores a nivel cutáneo sobre el trayecto medular.	Disminución de la amplitud: la respuesta obtenida esta disminuida en voltaje. Dispersión: ausencia de los componentes normales esperados.	Tipo de variable: cualitativa categórica.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Velocidades de conducción nerviosa.	Estudio neurofisiológico el cual determina la velocidad de conducción nerviosa mediante el registro de la respuesta a estímulos eléctricos en dos sitios distintos de estimulación midiendo la diferencia en tiempo de respuesta y la relación entre la distancia entre los dos puntos.	Patrón axonal: disminución de la amplitud. Patrón desmielinizante: alteración de la latencia y bloqueo de la conducción nerviosa. .	Tipo de variable: cualitativa categórica
Electroencefalograma.	Estudio neurofisiológico que registra la actividad eléctrica amplificada de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo.	Encefalopático: lentificación focal y/o generalizada- Paroxístico: presencia de puntas y ondas agudas de manera local o generalizada.	Tipo de variable: cualitativa categórica.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Concentración de C26:0.	Acido graso de cadena muy larga de 26 átomos de carbono. Hexacosanoico.	Acido graso de cadena muy larga que se eleva en los pacientes con ALD. Valor normal: 0.67 +/- 0.13	Tipo de variable: Cualitativa nominal.
Relación C24:0/ C22:0.	Relación entre los ácidos grasos de cadena muy larga de 24 y 22 carbonos.	Relación normal: 1.52 +/- 0.21.	Tipo de variable: Cualitativa nominal.
Relación C26:0/ C22:0	Relación entre los ácidos grasos de 26 y 22 carbonos.	relación normal: 0.05 +/- 0.02	Tipo de variable: Cualitativa nominal.
ACTH.	Hormona adrenocorticotropica.	El déficit de hormonas esteroideas aumenta los valores de ACTH. Los valores de 9 a 52 pg/ml son normales.	Tipo de variable: Cualitativa nominal.
	Alguna de las variantes de presentación en varones.	Cerebral infantil. Cerebral del adolescente. Adrenomieloneuropatia. Cerebral Del adulto. Olivo ponto cerebelosa. Enfermedad de Addison. Asintomatica.	Tipo de variable: cualitativa categórica.

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
Estado actual del paciente.	Condición física del paciente.	Vivo asintomático: paciente portador pero sin evidencia de afección neurológica o adrenal. Vivo sintomático: evidencia clínica de afección neurológica y adrenal. Muerte.	Tipo de variable: Cualitativa nominal.
Estudio bioquímico de extensión familiar.	Procedimiento que se realiza como parte de la evaluación de la enfermedad, en donde se evalúa la cantidad de AGCML en plasma de los familiares del paciente.	Hermano. Hermana. Madre. Padre. Tía materna. Tía materna. Abuela materna. Otros.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no
Fenotipo identificado en el estudio de extensión familiar (varones).	Variedad clínica detectada en alguno de los familiares varones.	No informativo. Cerebral infantil. Cerebral del adolescente. Adrenomieloneuropatía. Cerebral del adulto. Olivo ponto cerebelosa . Enfermedad de Addison. Portador asintomático.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no

Característica de estudio.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Tipo de variable.
	Variedad clínica detectada en alguna de las familiares (mujeres).	No informativa. Portadora asintomática. Portadora Neuropatía leve. Portadora Neuropatía de moderada a severa. Portadora con adrenomieloneuropatía. Portadora con afección cerebral. Portadora con Insuficiencia adrenal.	Tipo de variable: cualitativa nominal Escala de medición: si no

Instrumentos de medición.

Considerando que el diseño del estudio es transversal y retrospectivo la información será obtenida del expediente clínico mediante una hoja de captura de datos.

Los resultados de la determinación de ácidos grasos de cadena muy larga se obtuvieron de muestra de suero sanguíneo y fueron enviadas en su momento al Kennedy Kriger Institute para su análisis. Los resultados se encuentran en los expedientes clínicos.

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se realizara descripción de porcentajes para las variables cualitativas; para las variables cuantitativas se evaluara la distribución que presentan y se determinarán medidas de tendencia central (media aritmética, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar)

18. CONSIDERACIONES ETICAS.

El estudio se apega a lo estipulado en la declaración de Helsinki en donde el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades.

En su primera fase retrospectiva que contempla la revisión de la información que se encuentra en los expedientes clínicos, es considerado sin riesgos, lo cual se encuentra asentado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: De los Aspectos éticos de la Investigación en Seres Humanos (Artículo 17).

En su segunda fase prospectiva en donde se pretende analizar el perfil clínico y bioquímico de las familias el estudio se considera de riesgos mínimos lo cual también se apega a reglamento general de salud (artículo 17).

Donde diseñara hoja de consentimiento informado, cumpliendo con los requisitos regulatorios de las BUENAS PRACTICAS CLINICAS como lo describe en el capítulo 4, referente a la carta de consentimiento informado en donde menciona: Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir con los requerimientos aplicables y deberá apegarse a la Buena Práctica Clínica y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad.	Octubre.	Noviembre.	Diciembre.	Enero.
Revisión de la literatura.	X			
Desarrollo del protocolo.		X		
Evaluación y aprobación por el comité de investigación.			X	
Recolección de datos.			X	
Realización de análisis				X
Resultados.				X

20. HOJA DE RECOLECCION.

Perfil demográfico.

1. () Familia número.
2. () Registro.
3. ()()() Fecha de nacimiento (día)(mes)(año)
4. ()() Edad de inicio (años) (meses)

Antecedentes familiares.

1 (sí), 2 (no).

5. () Consanguinidad.
6. () Antecedente familiar.
7. () Familiar afectado.
 - 7.1. Madre()
 - 7.2. Padre()
 - 7.3. Tía materna()
 - 7.4. Abuela materna.....()

Manifestaciones clínicas

1 (sí), 2 (no).

8. () Falla escolar.
9. () Agnosia visual.
10. () Inatención visual.
11. () Hipoacusia.
12. () Agnosia auditiva.
13. () Neuropatía periférica
14. () Deterioro motor.
15. () Marcha paraparética.
16. () Crisis convulsivas parciales.
17. () Crisis convulsivas generalizadas.
18. () Hiperpigmentación cutánea.
19. () Insuficiencia adrenal.

Exploración física.

1 (sí), 2 (no).

- 20. () Atrofia óptica.
- 21. () Síndrome piramidal.
- 22. () Síndrome extrapiramidal.
- 23. () Síndrome cerebeloso.
- 24. () Síndrome frontal.

Paraclínicos.

Si (1), no (2)

- 25. () Potenciales evocados auditivos.
 - 25.1 disminución de amplitud ()
 - 25.2 dispersión ()
- 26. () Potenciales evocados visuales.
 - 26.1 Disminución de amplitud ()
 - 26.2 Dispersión ()
- 27. () Potenciales evocados somatosensoriales.
 - 27.1 Disminución de amplitud ()
 - 27.2 Dispersión ()
- 28. () Velocidades de conducción nerviosa.
 - 28.1 Neuropatía desmielinizante,
 - 28.2 Neuropatía axonal.
- 29. () Electroencefalograma.
 - 29.1 Encefalopático.
 - 29.2 Paroxístico.
- 30. () Tomografía axial computada de cráneo.
 - 30.1 Dismielinización occipital.
 - 30.2. Dismielinización frontal.
- 31. () Resonancia Magnética de Cráneo.
 - 31.1 Dismielinización parietooccipital.
 - 31.1 Dismielinización frontal.

Concentración de ácidos grasos de cadena muy larga.

1 (sí), 2 (no)

32. () Elevación de ácido hexacosanoico (C26:0)_____

33. () Relación C24/C22.

34. () Relación: C26/C22.

35. () elevación de ACTH.

Diagnostico y estado actual del paciente.

36 () Diagnóstico del paciente.

1 (sí), 2 (no)

36.1 Cerebral infantil..... ()

36.2 Cerebral del adolescente ()

36.3 Adrenomieloneuropatia ()

36.4 Cerebral del adulto ()

36.5 Olivo ponto cerebelosa ()

36.6 Enfermedad de Addison ()

36.7 Asintomático ()

37. () Estado actual del paciente.

1 (sí), 2 (no).

37.1 Vivo sintomático ()

37.2 Vivo asintomático ()

37.3. Muerte ()

Estudio bioquímico de extensión familiar.

38. () Familiar evaluado.

38.1 Hermano ()

38.2 Hermana ()

38.3 Madre ()

38.4 Padre ()

38.5 Tía materna ()

38.6 Tía materna ()

38.7 Abuela materna ()

38.8 otros ()

39. Estudio bioquímico del familiar afectado.

1 (sí), 2 (no)

39.1 Elevación de ácido hexacosanoico (C26:0) ()

39.2 Relación C24/C22 ()

39.3 Relación: C26/C22 ()

39.4 elevación de ACTH ()

40. Fenotipo identificado en el estudio de extensión familiar (varones).

Si (1) no (2)

40.1 no informativo ()

40.2 Cerebral infantil ()

40.3 Cerebral del adolescente ()

40.4 Adrenomieloneuropatia ()

40.5 Cerebral del adulto ()

40.6 Olivo ponto cerebelosa ()

40.7 Enfermedad de Addison ()

40.8 Portador Asintomático ()

42. fenotipo identificado en el estudio de extensión familiar (mujeres)

1 (si) 2 (no)

42.1 No informativa ()

42.2 Portadora asintomática ()

42.3 Portadora Neuropatía leve ()

42.4 Portadora Neuropatía de moderada a severa ()

42.5 Portadora adrenomieloneuropatía ()

42.6 Portadora afección cerebral ()

42.7 Portadora Insuficiencia adrenal ()

21. DEFINICIONES OPERACIONALES (35,36)

Afasia sensitiva: dificultad para el entendimiento de lenguaje.

Agnosia visual: dificultad para reconocer los estímulos visuales.

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga: compuestos de 22 a 26 carbonos componentes fundamentales de estructuras cerebrales como la mielina.

ADLP: Proteína perteneciente al grupo de las “ATP binding cassette”

Ataxia: incoordinación de movimiento.

Atrofia óptica: Proceso degenerativo multifactorial del nervio óptico caracterizado por disminución del tamaño del disco y palidez del mismo..

Axonopatía: enfermedad, lesión o degeneración de los axones.

Células de Leydig: células productoras de testosterona y que se encuentran en los túbulos seminíferos de los testículos. .

Células de Schwann: Son células gliales periféricas que se originan en la cresta neural embrionaria y acompañan a la neurona durante su crecimiento y desarrollo. Recubren a las prolongaciones (axones) de las neuronas formándoles una vaina aislante de mielina.

Deterioro motor: condición en la que los movimientos precisos y coordinados de las extremidades que son reflejo de la integridad del sistema motor piramidal se enlentecen y aparece torpeza motora y alteraciones de la marcha.

Disgrafía: trastorno de aprendizaje caracterizado por problemas en la escritura.

Dislexia: trastorno de aprendizaje caracterizado por problemas de la lectura.

Dismilinización: proceso degenerativo de la vaina de mielina componente fundamental de la sustancia blanca cerebral.

Esteres: compuesto formado por la reacción de un ácido con un alcohol.

Electroencefalograma (EEG): registro neurofisiológico de superficie que permite observar la actividad eléctrica cortical espontánea.

EEG encefalopático: lentificación de la actividad generalizada.

EEG paroxístico: registro encefalográfico anormal en el que podemos encontrar trenes de puntas, onda aguda y onda lenta focales o generalizada.

Falla adrenal: debilidad, pérdida de peso, náusea, vómito, anorexia, hipotensión, hiperpigmentación cutánea.

Falla escolar: Disminución de su rendimiento escolar (reporte de su maestro).

Hemicigoto: individuo o genotipo con alelos idénticos en un locus determinado de un par de cromosomas homólogos.

Heterocigoto: Individuo o genotipo con dos alelos diferentes en un locus determinado de un par de cromosomas homólogos.

Hipoacusia: disminución de la agudeza auditiva mediante evaluación clínica y determinación de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral.

Neuropatía periférica: aparición de cambios atróficos de piel y anexos, trastornos de la sensibilidad superficial y profunda.

Panencefalitis esclerosante subaguda:

Paraparesia: Disminución de la fuerza en los miembros inferiores.

PEATC: potenciales evocados auditivos del tallo cerebral.

PESS: Potenciales evocados somatosensoriales.

PEV: Potenciales evocados visuales.

Peroxisoma: Organelo de membrana sencilla presente en prácticamente todas las células excepto los eritrocitos. Estos contienen más de 50 enzimas que participan en vías metabólicas que incluyen la beta oxidación de algunos ácidos grasos y la biosíntesis de moléculas como ácidos biliares, éter-fosfolípidos (plasmalógenos) y compuestos isoprenoides.

RMC: resonancia magnética cerebral.

Síndrome cerebeloso: ataxia troncal y de la marcha, disimetría, disdiadococinesia.

Síndrome demencial: Grupo heterogéneo de entidades neuropsiquiátricas caracterizadas por pérdida progresiva de habilidades previamente adquiridas por un periodo igual o mayor de 6 meses.

Síndrome frontal: conducta desinhibida, falta de atención, pérdida del control voluntaria de los esfínteres, aparición de chupeteo, reflejo glabellar, palmomentoniano y prensión.

Síndrome extrapiramidal: rigidez, signo de la rueda dentada, movimientos coreoatetósicos.

Síndrome piramidal: caracterizado por la presencia de hipertonía, espasticidad, clonus y signos piramidales (Hoffman y Babinski)

TAC: Tomografía axial computada.

X-ADL: Adrenoleucodistrofia ligada a X.

22. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB . X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly, WS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 8 ed. McGraw-Hill, New York, 2001; 23:3257-3302.
2. Siemerling E, Creutzfeldt HG: Bronzekrankheit und sklerosierende Enzephalomyelitis. *Arch Psychiatr* 68: 217-244, 1923.
3. Ropers HH, Burmeister P, Petrykowski WV, Schindera F. Leukodystrophy, Skin Hyperpigmentation, and Adrenal Atrophy: Siemerling-Creutzfeldt Disease. Transmission through Several Generations in two families. *Am J Hum Genet* 27: 547-553, 1975.
4. Blaw ME. Melanodermic type leukodystrophy (adrenoleukodystrophy). In: Vinken PJ, et al, eds. *Handbook of clinical neurology*. New York : American Elsevier, 1970;10:128-133.
5. Powers JM, Schaumburg HH. The adrenal cortex in adrenoleukodystrophy. *Arch Pathol* 1973; 96: 305-310.
6. Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, Kishimoto Y, Kolodny E, Suzuki K. fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1976;26: 851-860.
7. Singh I, Moser AE, Moser HW, Kishimoto Y. Adrenoleukodystrophy: impaired oxidation of very long chain fatty acids in white blood cells, cultures skin fibroblasts and amniocytes. *Pediatr Res* 1984;18:286-290.
8. Migeon BR, Moser HW, Moser AB, Axelman J, Sillence D, Norum RA, Adrenoleukodystrophy: evidence for X-linkage, inactivation and selection favouring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:5066-5070.
9. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, et al. Putative X- linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993;361:726-730.

10. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: natural history, treatment and outcome. *J Inher Metab Dis* 1995;18:435-447.
11. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120: 1485-1508.
12. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, et al. Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001 49(4):512-7.
13. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patient and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999. 45: 100-10.
14. Wanders RJA, van Roermund CWT, van Wijland MJA, Schutgens RBH, van de Bosh H, Schram AW et al. Direct demonstration that the deficient oxidation of very long chain fatty acids in X- linked adrenoleukodystrophy is due to an impairment ability of peroxisome to activate very long chain fatty acids. *Biochems Biophys Res Commun* 1988; 153:618-624.
15. Watkins PA, Gould SJ, Smith MA et al. Altered expression of ALDP in X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1995; 57:292-301.
16. McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, Dong GX, Heinzer AK, Watkins PA, Powers J, Smith KD. Role of ALDP (ABCD1) and Mitochondria in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Molecular and Cellular Biology*, Jan 2003, p. 744-753.
17. Dodd A, Rowland SA, Hawkes SLJ, Kennedy MA, Love DR. Mutation in adrenoleukodystrophy gene. *Human Mutation* 1997; 9:500-511.
18. Kemp S, Pujol A, Waterman HR, Van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, Cutting GR, Wanders RJ, Moser HW . ABCD1 mutation and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001; 18:499-515.

19. Powers JM. Adreno-leukodystrophy. (adreno-testiculo-myelo-neuropathic-complex). Clin Neuropathol 1985; 4:181-199.
20. Whitcomb RW, Linehan WM, Knazek RA. Effect of long-chain, saturated fatty acids on membrane microviscosity and adrenocorticotropin responsiveness of human adrenocortical cells in vivo. J clin Invest 1988; 81: 185-188.
21. Griffin DE, Moser HW, Mendoza Q, Moench TR, O'Toole S, Moser AB. Identification of the inflammatory cells in the central nervous system of patients with adrenoleukodystrophy. Ann Neurol 1985;18:660-664.
22. McGuinness MC, Griffin DE, Raymond GV, Washinton CA, Moser HW, Smith KD. Tumor necrosis factor alfa and X-linked adrenoleukodystrophy. L Neuroinmunol 1995; 61: 161-169.
23. Johnson AB, Schaumburg HH, Powers JM. Histochemical characteristics of the striated inclusions of adrenoleukodystrophy. J Histochem Cytochem 1976; 24:725-730.
24. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy. New Approaches to a Neurodegenerative Disease. JAMA, December 28, 2005; 294: 3131-3134.
25. Gartner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and Genetic Aspect of X- Linked Adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics 29 (1998) 3-13.
26. Moser HW, Moser AB, Naidu S, Bergin A. Clinical aspect of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy (review) Dev Neurosci 1991a; 13: 254-261.
27. Melhem ER, Barker PB, Raymond GV, Moser HW. X-Linked Adrenoleukodystrophy in childrens: Review of genetics, clinical, and MR Imaging Characteristics. AJR 1999; 173:1575-1581.
28. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, Barth PG. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 63: 4-14.

29. Van Geel BM, Assies J, Weverling GJ, Barth PG. Predominance of the adrenomieloneuropathy phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy in the Netherlands: a survey of 30 Kindreds. *Neurology* 1994;44: 2343-2346.
30. Fatemi, A. et al. MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 60, 1301-1307 (2003).
31. Moser HW, Moser AB, Steinberg SJ. X-Linked Adrenoleukodystrophy. *GeneReviews* (serial on line). 15 april 2004 (revisado marzo 2007). Disponible en: URL: <http://www.genetests.org>.
32. Valianpour F, Selhorst JJ, van Lint LE, van Gennip AH, Wanders RJ, Kemp S. Analisis of very long-chain fatty acids using electrospray ionization mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2003 Jul; 79(3):189-96.
33. Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Girós M. ALP expression in fetal cells and its application in prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenat Diagnosis* 1997; 17(7):651-656.
34. Hernández SR, Fernández CC, Baptista LP. Metodología de la Investigación. Mc Graw Hill. Cuarta edición 2006; 3:99-117.
35. Campbell WW. DeJong's The Neurologic Examination. Lippincott Williams Wilkins. Sixth Edition. 2006; 25:386-390.
36. Osvaldo F. Semiología del Sistema Nervioso . El Ateneo. 1987; 9: 294-304.

23. REPORTE DE RESULTADOS SERIE DE 27 FAMILIAS.

1. TITULO.

Perfil clínico y bioquímico de familias con adrenoleucodistrofia atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría.

2. AUTORES.

*Ibarra Aguilar J, **Ruiz García M, ***Munive Baez L, ****Hernández Antunez G.

* Neurólogo Pediatra, Hospital de Niño DIF. Pachuca, Hidalgo.

**Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica, INP.

*** Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica, INP.

**** Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica, INP.

Correspondencia: Ruiz García M. Instituto Nacional de Pediatría Insurgentes Sur 3700-C. México DF 04530. matilderuizg@hotmail.com

Palabras clave.

Adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD), ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), proteína de la familia ATP binding cassette (ALDP)

3. RESUMEN.

Introducción: La adrenoleucodistrofia es una entidad genética ligada al cromosoma X (X-ALD), es una enfermedad peroxisomal, por acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en tejidos corporales. Fenotípicamente se expresa en 7 diferentes formas en los varones hemicigotos. La variante cerebral infantil es la más frecuente, grave y con evolución catastrófica. Las heterocigotas portadoras pueden cursar asintomáticas o manifestar síntomas neurológicos mínimos. El diagnóstico es clínico, y requiere de estudios de neuroimagen y demostrar incremento de AGCML en plasma. Identificar varones presintomáticos permite modificar la evolución natural de la enfermedad. La detección de portadoras asintomáticas da la posibilidad de brindar consejo genético y diagnóstico prenatal.

Objetivo: Conocer las características clínicas y bioquímicas de las familias mexicanas con X-ALD.

Material y Método: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal. Revisión de expedientes clínicos analizando las variables con escala nominal, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2000 a Diciembre de 2006.

Resultados. Se evaluaron a 36 pacientes masculinos y sus familias, se realizaron 169 determinaciones de AGCML, 27 de 36 pacientes fueron positivos para ADL-X. 21/27 pacientes tenían antecedentes heredofamiliares positivos. 20 pacientes (74%) presentaron el fenotipo cerebral infantil, 4 pacientes (14.8%) enfermedad de Adisson, 2 pacientes (7.4%) cerebral del adolescente 1 paciente (3.7%) cerebral del adulto. La edad media de manifestaciones clínicas fue 7.3 años para la forma cerebral y 10 años para Adisson. Todos los pacientes sintomáticos mostraron desmielinización en la resonancia cerebral. 4 pacientes fallecieron, en el resto se documentó progresión.

4. INTRODUCCION.

La adrenoleucodistrofia (ADL-X) es una enfermedad genética severa y progresiva ligada al cromosoma X, de presentación multiétnica tiene una incidencia estimada de 1:20,000 a 1:100,000 nacimientos (1,2). Se debe a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en órganos como el cerebro, la glándula adrenal y los testículos y es secundaria a la incapacidad para degradar estos ácidos grasos en el peroxisoma (3). Los pacientes con ALD-X tienen deficiencia de la proteína (ALDP) del tipo “ATP binding cassette” necesaria para la degradación de los AGCML. La ALD-X es causada por la mutación en el gen que codifica para la ADLP el cual esta localizado en el cromosoma X gen ABCD1 (4). Desde su reconocimiento y hasta abril del 2006, se han identificado cerca de 530 mutaciones. (5-7)

La ADL-X tiene 7 diferentes fenotipos en los varones hemicigotos: cerebral infantil, adrenomieloneuropatía, enfermedad de Adisson, cerebral del adolescente, cerebral del adulto, olivo ponto cerebelosa y variedad asintomática. La variante cerebral infantil es la más grave y cursa con una evolución catastrófica, representa aproximadamente el 35% de los casos y se manifiesta entre los 4 y 8 años de edad.

Durante su evolución los pacientes cursan con pérdida de habilidades adquiridas secundarias a desmielinización y destacan los problemas de atención, hiperactividad e impulsividad, deterioro cognitivo, trastorno de conducta, pérdida visual y auditiva; posteriormente las alteraciones motoras producen discapacidad total.

La muerte se produce dentro de los 2 primeros años después del diagnóstico. La disfunción adrenal precede por meses o años a las manifestaciones neurológicas y frecuentemente produce hiperpigmentación progresiva de piel y mucosas. El estudio de resonancia magnética muestra en la mayoría de los casos dismielinización parietooccipital. La adrenomieloneuropatía representa el 40-45% de los casos se manifiesta entre la segunda y tercera década de la vida con paraparesia progresiva, trastornos esfinterianos, disfunción sexual y adrenocortical invariable, los síntomas son progresivos hasta producir discapacidad motora. La enfermedad de Addison (10%) se presenta con disfunción adrenocortical primaria de inicio desde los 2 años hasta la adolescencia con edad promedio 7.5 años sin afectación del sistema nervioso central. La hiperpigmentación es un hallazgo constante en todos los fenotipos y es secundaria a la elevación de ACTH el cuadro adrenocortical se asocia a debilidad, fatiga náusea, vómito. La mayoría de los pacientes que se presentan con insuficiencia adrenal desarrollaran adrenomieloneuropatía al llegar a ser adultos.

La forma cerebral del adolescente es similar a la infantil, se presenta entre los 11 y 21 años con progresión más lenta. En la variedad cerebral del adulto se desarrolla demencia y alteraciones conductuales en la tercera década de la vida con deterioro progresivo. La variedad olivo ponto cerebelosa se presenta en adolescentes y adultos y se caracteriza por afección cerebelosa y del tallo cerebral. Por ultimo en la variedad asintomática se encuentran alteraciones bioquímicas y presencia de la mutación responsable sin alteraciones adrenales y neurológicas (1,2, 8)

La expresión fenotípica de la X-ADL no puede predecirse por los antecedentes familiares ni la concentración de ácidos grasos de cadena muy larga. No existe ninguna relación entre la concentración de los mismos el grado de afección y tiempo de evolución de la enfermedad (8).

Las pacientes heterocigotas portadoras pueden cursar asintomáticas o manifestar síntomas mieloneuropáticos mínimos (8). 20% de estas desarrollaran paraparesia espástica en la etapa de adulto. La función adrenal es la mayoría de ellas es normal (8).

El diagnóstico se basa en la historia clínica, estudios de neuroimagen, neurofisiología y la determinación de la concentración de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma, los cuales, están alterados en 99% de los pacientes con ADL-X (8).

Es muy importante identificar a los varones presintomáticos y evaluarlos en forma longitudinal para identificar en forma oportuna el inicio de la dismielinización y ofrecerles tratamiento, ya que es posible modificar la evolución natural de la misma. La detección de portadoras asintomáticas nos da la oportunidad de brindar consejo genético y eventualmente realizar el diagnóstico prenatal. El incremento se encuentra en 85% de las pacientes femeninas portadoras afectadas; en el restante 15% se requiere análisis de genética molecular del gen *ABCD1* y la búsqueda de la mutación para confirmar o descartar el estado de portador.

Justificación: El conocimiento de la magnitud de problema en los pacientes nos permitirá iniciar manejo paliativo en los varones, así como detectar a las familiares portadoras y ofrecer consejo genético.

Objetivo: Conocer las características clínicas y bioquímicas de las familias mexicanas con X-ALD.

Material y Método: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal. Mediante revisión de expedientes clínicos analizando las variables con escala nominal, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero de 2000 a Diciembre de 2008.

A los pacientes sospechosos de padecer ADL-X, masculinos con hiperpigmentación progresiva e insuficiencia adrenal clínica o subclínica con o sin síndrome demencial, pacientes masculinos con síndrome demencial caracterizado por afectación progresiva de sustancia blanca y a familiares que accedieron, se les determinó de

manera gratuita la concentración de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma en el laboratorio de enfermedades paroxismales a cargo de la Dra. Ann Moser en el Instituto Kennedy Krieger en Baltimore, Estados Unidos de Norte América.

RESULTADOS.

Se evaluaron a 36 pacientes masculinos y sus familias con la sospecha de ADL-X atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero de 2000 a diciembre de 2008. Se tomaron en cuenta para el diagnóstico los antecedentes, hallazgos clínicos e imagen. Se realizaron 169 determinaciones. Se confirmó elevación en 27 de 36 pacientes sospechosos. En uno de los pacientes se detectó la mutación NT 1287. En 9 pacientes se descartó ADL-X. Los resultados de la evaluación bioquímica se muestran en la tabla 1. Los fenotipos más frecuentes fueron cerebral infantil en 20 con una edad media de inicio de síntomas a los 7.3 años y Addison en 4 con edad media de inicio de 10 años. En 21/27 pacientes se identificaron antecedentes heredo-familiares positivos.

La distribución geográfica de las familias se muestra en la tabla 2, y representa aquellos estados de mayor afluencia hacia el Instituto Nacional de Pediatría.

La distribución fenotípica de los 27 pacientes varones con ADL-X fue la siguiente: 20 pacientes (74%) presentaron el fenotipo cerebral infantil, 4 pacientes (14.8%) enfermedad de Addison, 2 pacientes (7.4%) forma cerebral del adolescente 1 paciente (3.7%) forma cerebral del adulto. El perfil clínico y radiológico de los pacientes con ADL-X se muestra en la tabla 3. La edad media de inicio de las manifestaciones neurológicas fue de 7.3 años y la falla escolar y la hiperpigmentación progresiva las principales manifestaciones clínicas más comunes. Todos los pacientes sintomáticos contaron con estudio de resonancia magnética que demostró desmielinización de predominio parieto-occipital.

Los resultados del estudio de extensión familiar se muestran en la tabla 4; 33 pacientes femeninas portadoras asintomáticas, 45 mujeres no informativas, 43 hombres sanos, 2 enfermos sintomáticos con variedad ADL-X del adulto y 2 enfermos asintomáticos.

DISCUSION

La forma cerebral infantil fue la más frecuente con un promedio de edad al diagnóstico de 7.3 años. La mayoría de los pacientes acudieron en fase avanzada de la enfermedad y con afectación cerebral severa, lo que limitó la posibilidad de tratamiento específico que modifique la evolución natural de la enfermedad

En estos pacientes la falla escolar, el síndrome frontal, demencial, el deterioro motor y visual fueron los síntomas más constantes.

La afección de la glándula suprarrenal manifestada principalmente por hiperpigmentación se presenta de manera constante y temprana. El paciente con variante cerebral del adulto había debutado en la etapa de adolescente con enfermedad de Addison.

A dos de los pacientes con ADL-X cerebral infantil se les realizó trasplante de médula ósea. Los dos fallecieron. El primero de ellos en fase sintomática temprana fallece por complicaciones inherentes al trasplante, desarrollando desmielinización severa y en el segundo el procedimiento se realizó fuera de esta institución en una fase sintomática tardía y falleció por complicaciones del mismo trasplante.

El estudio bioquímico de extensión familiar nos permitió identificar a pacientes en fase pre sintomática con la posibilidad de modificar la evolución natural de la enfermedad, mediante el uso de dieta, aceite de Lorenzo y trasplante de médula ósea.

Por otra parte la identificación de portadoras asintomáticas ofrece la posibilidad de brindar consejo genético y diagnóstico prenatal.

La hiperpigmentación progresiva y afección de la glándula suprarrenal son manifestaciones tempranas y constantes en la variante cerebral infantil, la determinación AGCML es muy importante para detectar varones en fase presintomática y poder modificar de manera efectiva la evolución natural de la enfermedad. Por lo que es indispensable que a todo paciente con insuficiencia suprarrenal de etiología no definida se le realice la determinación de AGCML, ya que de ser paciente con ADL-X se deberá vigilar la aparición de síntomas neurológicos, con el fin de

modificar la evolución natural de la enfermedad y establecer tratamiento temprano. En la serie 3 de los pacientes con enfermedad de Addison iniciaron su afección neurológica dentro de los 12 primeros meses de seguimiento, 1 de ellos testigo de Jehová rechazó la posibilidad del trasplante, los otros 2 pacientes se encuentran en proceso de evaluación para realizar el procedimiento.

BIBLIOGRAFIA.

1. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB . X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly, WS (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease, 8 ed. McGraw-Hill, New York, 2001; 23:3257-3302.
2. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. Brain 1997; 120: 1485-1508.
3. Wanders RJA, van Roermund CWT, van Wijland MJA, Schutgens RBH, van de Bosh H, Schram AW et al. Direct demonstration that the deficient oxidation of very long chain fatty acids in X- linked adrenoleukodystrophy is due to an impairment ability of peroxisome to activate very long chain fatty acids. Biochem Biophys Res Commun 1988; 153:618-624.
4. Watkins PA, Gould SJ, Smith MA et al. Altered expression of ALDP in X-linked adrenoleukodystrophy. Am J Hum Genet 1995; 57:292-301.
5. McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, Dong GX, Heinzer AK, Watkin PA, Powers J, Smith KD. Role of ALDP (ABCD1) and Mitochondria in X-Linked Adrenoleukodystrophy. Molecular and Cellular Biology, Jan 2003, p. 744-753.
6. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, et al. Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. Ann Neurol 2001 49(4):512-7.
7. Dodd A, Rowland SA, Hawkes SLJ, Kennedy MA, Love DR. Mutation in adrenoleukodystrophy gene. Human Mutation 1997; 9:500-511.
8. Moser HW, Moser AB, Steinberg SJ. X- Linked Adrenoleukodystrophy. GeneReviews (serial on line). 15 april 2004 (revisado marzo 2007). Disponible en: URL: <http://www.genetests.org>.

Tabla 1.
Resultados de la evaluación bioquímica de los pacientes con
ADL-X.

	Numero casos (%) .	Edad promedio de inicio de síntomas.	Antecedentes familiares positivos.
Cerebral Infantil.	20 (74%).	7.3 años.	8/20.
Cerebral adolescente.	2 (7.4%).	11 años.	Negados.
Cerebral adulto. Inicio con Adisson.	1 (3.7%).	32 años.	Negados.
Enfermedad de Adisson.	4 (14.8%).	10 años.	1 / 4.

Tabla 2.
Distribución geográfica de las familias con ADL-X.

Entidad.	# familias.	Cerebral Infantil.	Cerebral del adolescente.	Enfermedad de Adisson.	Cerebral del adulto.
Estado de México.	8 / 27.	6		2	
Distrito Federal.	5 / 27.	3		1	1
Oaxaca.	3 / 27.	2	1		
Hidalgo.	2 / 27.	2			
Jalisco.	2 / 27.	2			
Veracruz.	1 / 27.	1			
Michoacán.	1 / 27.	1			
Colima.	1 / 27.		1		
Nuevo León.	1 / 27.	1			
Puebla.	1 / 27.	1			
Coahuila.	1 / 27.			1	
Tabasco.	1 / 27.	1			

-

Tabla 3.
Perfil clínico y radiológico de los pacientes con ADL-X.

Variedad.	Edad promedio de inicio	Principales síntomas.	Neuroimagen.	Evolución.
Cerebral infantil N= 20.	7.3 años.	La falla escolar, agnosia visual, síndrome frontal, deterioro motor, síndrome demencial y la hiperpigmentación de piel y tejidos	Desmielinización parietooccipital: 16/20. Desmielinización frontal: 1/20. No tienen estudio: 3/20.	4 fallecen. 16 progresión.
Cerebral del adolescente. N=2.	11 años.	Insuficiencia adrenal (vomito, debilidad e hiperpigmentación de piel y tejidos) paraparesia espástica y síndrome frontal.	Desmielinización parietooccipital.	Progresión.
Cerebral del adulto. N=1.	32 años.	Insuficiencia adrenal y paraparesia.	No tiene.	Progresión.
Enfermedad de Adisson. N=4.	10 años.	Insuficiencia adrenal.	Desmielinización parieto-occipital: 1 de 4.	3 pacientes con progresión en su seguimiento durante los primeros 12 meses.

Tabla 4.
Resultados del estudio bioquímico de extensión de las 27 familias con ADL-X.

	Numer o de casos (%)	Portadoras asintomáticas.	Enfermos asintomáticos	Enfermos sintomáticos.
Cerebral infantil.	20 (74)	En 13 de los casos 20 portadoras.	En 2 de los casos.	1 de los casos cerebral infantil.
Cerebral del adolescente.	2 (7.4)	En 1 de los casos 2 portadoras.		
Cerebral del adulto.	1 (3.7)	En el caso 2 portadoras.		1 familiar del caso con adrenomieloneuropatía.
Enfermedad de Adisson.	4 (14.8)	En 2 de los casos 3 portadoras.		

