

11213
9
201

2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

"ADRENOMIELONEUROPATIA. PRESENTACION DE UN
CASO CLINICO"

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION.
PRESENTA: DRA. MARIA DEL CARMEN POSADA AVALOS.

ASESOR: DR. CUAUHEMOC VAZQUEZ CHAVEZ.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE:

CAPITULOS:	PAGINAS:
I INTRODUCCION.....	5 - 18
II CASO CLINICO.....	19 - 23
III DISCUSION.....	23 - 24
IV CONCLUSIONES.....	24 - 26
V BIBLIOGRAFIA.....	27 - 28
VI TABLAS.....	29 - 30.

INTRODUCCION:

La Adrenoleucodistrofia es una alteración determinada genéticamente, con desmielinización progresiva y atrofia cortical adrenal.

Forma parte de una nueva categoría de padecimientos llamados peroxisomales que incluyen el síndrome de Zellweger, la acidemia hiperpicólica y la enfermedad de Refsum variedad infantil.

La adrenoleucodistrofia (ADL) se caracteriza por niveles elevados de ácidos grasos de cadena larga saturados (VLCFA) especialmente el hexacosanoico C:26, existiendo alteración en su degradación.

Aunque un número de casos descritos como enfermedad de Schilder (encefalitis periaxialis difusa) pudieron haber sido pacientes con ADL, la primera descripción clara de lo que conocemos en la actualidad como esta enfermedad fue realizada por Siemrling y Creutzfeldt en 1923, llamándola encefalomiелitis esclerosante bronceada. En 1970 Blaw introduce el término de ADL, en 1975 Schaumburg describe 17 casos y en 1984 Moser y cols. realizan una extensa revisión de 303 pacientes.

La ADL cursa con alteraciones del peroxisoma, (organelo citoplasmático, limitado por una sola membrana), cuyo nombre deriva de su contenido en oxidasas, las cuales producen peróxido de hidrógeno y catalasas y reducen el peróxido de hidrógeno a agua.

Recientemente se ha demostrado que los peroxisomas tienen otras funciones y ahora se hace más clara, la existencia de un grupo de desórdenes peroxisomales análogos a los bien establecidos desórdenes del lisosoma.

A) FUNCIONES DE LOS PEROXISOMAS

El peroxisoma lleva a cabo la degradación de los ácidos grasos mediante la beta oxidación. Se ha establecido que los ácidos grasos de cadena larga tales como C16:0 y C18:0 son oxidados principalmente en la mitocondria (aproximadamente un 70%) pero también participa el peroxisoma.

Los VLCFA (C24:0) difieren en que su oxidación se lleva principalmente a cabo y probablemente de manera exclusiva en los peroxisomas.

Las enzimas responsables de la oxidación de los ácidos grasos en el peroxisoma son completamente distintas a las de la mitocondria.

Otras de las funciones del peroxisoma es la alfa oxidación del ácido fitánico, la síntesis del plasmalógeno e interviene en el metabolismo del ácido piperólico. Los peroxisomas tienen más de 40 enzimas, poseen un diámetro de 0.5 a 1.5 milimicras y cuando son de menor volumen (0.1 a 0.2 milimicras) se llaman microperoxisomas.

En la ADL el defecto enzimático preciso no ha sido identificado, pero se ha observado que la capacidad de degradar ácidos grasos más comunes como C16:0 y C18:0 permanece intacta.

En el síndrome de Zellweger así como en la ADL neonatal no se han demostrado

peroxisomas en tejido hepático ni renal, en contraste la ADL de la infancia muestra peroxisomas normales en número y tamaño, por lo que se cree que en la ADL existe una sola deficiencia enzimática.

B) HIPOTESIS INMUNOLOGICA

Dicha hipótesis se basa en el hallazgo de la elevación de IgG e IgA en cerebros de pacientes con ADL (2 a 10 veces más que en los controles) y por el acúmulo de células linfoides teñidas para IgG, IgM e IgA en las áreas de desmielinización reciente. No se detectaron inmunoglobulinas unidas.

Un mecanismo patogénico mediado inmunológicamente no resulta compatible con el defecto primario de la degradación de ácidos grasos, ya que al alterarse la composición de los mismos pueden actuar como antígenos.

C) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO

La patogénesis de ADL a nivel cerebral, medular y de nervio periférico se desconoce. La mielina contiene un exceso de ésteres del colesterol con la característica composición anormal de ácidos grasos. Las membranas de los eritrocitos contienen también un exceso de VLCFA mostrando microviscosidad aumentada. Un cambio en las propiedades de la membrana resultante del acúmulo de ácidos grasos puede también alterar la viscosidad y otras propiedades de la membrana en el sistema nervioso.

Sin embargo se ha demostrado que no existe clara correlación entre los niveles de

ácidos grasos en plasma o fibroblastos y la severidad del daño neurológico.

D) ADRENALES TESTICULO

Existe fuerte evidencia de que el acúmulo de ésteres del colesterol anormales es dañino para las células corticales adrenales. Los ésteres anormales de colesterol se visualizan estructuralmente como perfiles de lípidos lamelares. Las células que contienen dichos perfiles muestran un retículo endoplásmico rugoso disminuido, disminución de varias enzimas histoquímicamente demostrables y una capacidad disminuida para la adaptación al medio ambiente.

La composición de ácidos grasos anormales en los ésteres del colesterol en las adrenales pueden alterar la disponibilidad del colesterol para la esteroidogénesis normal.

El suplemento del colesterol a partir del almacén de ésteres de colesterol es una de las reacciones limitadas en la esteroidogénesis.

Allen y cols han propuesto que en la ADL existe un bloqueo parcial de la 11 hidroxilasa, una de las enzimas involucradas en la conversión de colesterol a cortisol.

En la formación de cortisol y testosterona participan diversas enzimas cuyos productos intermedios pasan de la mitocondria al peroxisoma (aún no bien esclarecido) y al estar alterado dicho proceso se puede establecer insuficiencia adrenal y gonadal.

ENFERMEDADES PEROXISOMALES (TABLA I)

EXPRESION FENOTIPICA VARIABLE PARA ADL:
REVISION DE 303 CASOS (MOSER Y COLS).

- | | |
|----------------------------------|-----|
| a) Tipica llamada de la Infancia | 60% |
| b) Adrenomieloneuropatia AMN | 17% |
| c) Neonatal | 7% |
| d) Adrenoleucodistrofia variable | |
| e) Enfermedad de Addison | |
| f) Heterocigotos | |

FORMA DE TRANSMISION:

ADL de la Infancia ligada al cromosoma X (gene mapeado en Xq-28).

AMN ligada al X.

ADL Neonatal autosômica recesiva.

ADL DE LA INFANCIA. CUADRO CLINICO:

Es la forma más común de la enfermedad, en un 74% en los que hubo suficiente información disponible, los síntomas neurológicos precedieron los signos clínicos de la insuficiencia adrenal. De los 283 casos ligados al X, al inicio de los síntomas neurológicos el 22% tuvieron clínicamente enfermedad de Addison evidente, el 19% mostraron una respuesta subnormal al cortisol mediante la estimulación con ACTH y el 47% restante tenía su estudio adrenal incompleto.

Los primeros datos neurológicos fueron las alteraciones de conducta y la demencia, seguidos de alteraciones en la visión y audición, así como daño motor. Las crisis convulsivas se presentaron por lo menos en el 22% de los pacientes, la edad de inicio de la

enfermedad es de 4 a 8 años aunque se reportan casos en edad más avanzada.

AMN:

Edad de inicio entre los 20 y los 30 años. Ocupó el segundo lugar en frecuencia de ADL (50 casos). En la mayoría el cuadro clínico estaba conforme al descrito por Griffin y cols.

Los síntomas de paraparesia empiezan antes de los 21 años en el 10% de los casos, en el 50% entre los 21 y 34 años y en el 30% después de los 35 años. Este último grupo incluye dos hombres, uno de 57 y otro de 60 años quienes presentaban paraparesia espástica moderada, pérdida sensorial moderada en ambas piernas, las que iniciaron alrededor de los 40 años siendo su función adrenal normal incluyendo respuesta de cortisol en prueba de estimulación con ACTH. En la AMN se presenta paraparesia espástica, neuropatía periférica, insuficiencia adrenal y testicular moderada.

ADL NEONATAL:

En 1978 Ulrich y cols. describieron un infante con hipotonía, crisis convulsivas neonatales severas y retardo psicomotor quien murió a los 8 meses de edad. El examen postmortem mostró atrofia adrenal bilateral cortical con inclusiones características de ADL. El cerebro mostró desmielinización y hallazgos consistentes con ADL, pero a diferencia de esta en su variedad de la

infancia se observó también polimicrogria. Se designó como ADL neonatal. Desde entonces se han reportado decenas de casos.

Diffiere mucho de la ADL de la infancia. Aparte de su inicio temprano y profunda incapacidad, las crisis convulsivas severas se observan frecuentemente. La materia gris se encuentra generalmente alterada y la mayoría de los pacientes tienen degeneración de retina.

El hígado se encuentra crecido con alteración en sus funciones. Algunos pacientes han mostrado un curso prolongado y han sobrevivido 8 años o más. Los pacientes con ADL neonatal nunca muestran un desarrollo temprano normal característico de la ADL del infante.

Se realizaron estudios bioquímicos en 20 casos de ADL neonatal y se encontró que la mayoría eran mujeres. El patrón de herencia parece ser autosómico recesivo. Aunque existen muchas semejanzas entre la ADL neonatal y el síndrome de Zellweger se requiere de mayor información para considerar que son diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

ENFERMEDAD DE ADDISON.

Fue observada en 22 casos sin síntomas neurológicos, con edades comprendidas entre los 3 y los 24 años de edad.

Algunos de estos pacientes desarrollaron síntomas neurológicos posteriormente. Los estudios sugieren que las pruebas para ADL deben considerarse en pacientes masculinos con

enfermedad de Addison aún sin la presencia de datos neurológicos y que son particularmente importantes si el modo de herencia parece ligada al X. Treinta y nueve individuos con niveles de ácidos grasos elevados fueron presintomáticos o asintomáticos. Todas esas personas eran hermanos, tíos maternos o primos de pacientes con ADL o AMN.

Los autores del artículo los clasificaron de la siguiente manera:

PRESINTOMATICOS: Aquellos niños sin síntomas quienes tenían el defecto bioquímico de ADL pero eran más jóvenes que sus familiares.

ASINTOMATICOS: Varían entre los 11 y los 36 años, este grupo es de gran interés para el consejo genético y para el entendimiento de la patogénesis de ADL. Sus niveles de ac. grasos en plasma o en cultivo de fibroblastos son similares a aquellos de sus familiares sintomáticos.

RARAS FORMAS DE ADL: Se reportan 5 hombres con ADL quienes mostraron signos de enfermedad cerebral de inicio antes de los 21 años. Se reportan 4 casos de AMN con alteraciones neurológicas que iniciaron antes de los 21 años, así aunque generalmente la ADL se manifiesta en niños y la AMN en adultos, la edad para distinguirlos no es absoluta.

La ADL que se presenta en adultos con síntomas cerebrales es de difícil diagnóstico. Un hombre de 33 años con afasia y lesión cerebral izquierda en la TCC sugirió tumor, y aunque en él no se realizaron los estudios

bioquímicos para ADL, su hermana fue identificada como heterocigota para ADL por estudio de plasma.

Un hombre de 27 años de edad exhibió síntomas del síndrome de Kluver-Bucy y murió a los 33 años de edad. Su exámen postmortem fue compatible con ADL, con lesiones de materia blanca que incluían principalmente los lóbulos temporal y parietal posterior. Se han reportado casos también en relación a degeneración espinocerebelar progresiva y otro con atrofia olivopontocerebelar compatible con ADL.

MUJERES HETEROCIGOTAS.

Se encontraron 33 mujeres heterocigotas que tenían alteración neurológica y que en la mayoría de los casos se presentaban como paraparesia espástica progresiva. Una paciente desarrolló demencia severa a los 30 años. Su TCC y biopsia cerebral demostraron desmielinización y el radio C26:0/C22:0 en cultivo de fibroblastos fue de 0.49, muy cercano al valor de los hemocigotos de ADL.

Se realizaron estudios endócrinos y neurológicos detallados en 21 mujeres heterocigotas para ADL. El 43% tenía paraparesia espástica progresiva de inicio en la tercera década. Con marcha anormal, respuesta extensora plantar, hipertonia de tipo espástico y síntomas urinarios.

La mielopatía fue moderada en 2, mediana en 4 y severa en 3. Ninguna tuvo

insuficiencia adrenal. Todas las mujeres sintomáticas tuvieron elevación de los ác. grasos de cadena larga en el plasma o en el cultivo de fibroblastos. Las heterocigotas sintomáticas pueden ser mas comunes en ciertos grupos y el porcentaje de mujeres con daño neurológico, puede estar sobreestimado. Entre las 268 mujeres heterocigotas identificadas el 12% tenían síntomas pero no todas tuvieron exámen neurológico detallado.

No se encontraron anormalidades neurológicas ni endócrinas en heterocigotas para el ADL neonatal.

GENETICA.

Los estudios en cultivo de fibroblastos han dado pruebas de la asociación al cromosoma X y ha sido posible mapear el gene de ADL. En estudio de 3 pedigrees se encontró que los cultivos de fibroblastos de heterocigotas femeninas fueron de dos tipos: un tipo tenía los VLCFA normales y otro los tenía similares a los pacientes con ADL. Este hallazgo indica que el locus de ADL se encuentra en el cromosoma X y es sujeto de inactivación. El locus de ADL se encuentra mapeado en el Xq-28 en la misma región en donde se encuentra el locus de la hemofilia y de la ceguera a los colores (rojo y verde). la enfermedad de Addison ligada al sexo. la ADL de la Infancia y la AMN tienen una herencia ligada al X, y la neonatal es autosómica recesiva.

ASPECTOS PATOLOGICOS DE LA
ADRENOLEUCODISTROFIA.

En la ADL neonatal se reporta hepatomegalia, los peroxisomas hepatocelulares se encuentran dispersos, son pequeños con diámetros de 0.1 a 0.25 milimicras, con un volúmen promedio 10 veces menor que los peroxisomas del ADL ligada al cromosoma X. Se reporta actividad de catalasa hepática muy disminuida.

A nivel de sistema nervioso central se reporta desmielinización, polimicrogiria fundamentalmente.

En la ADL ligada al cromosoma X también se observa desmielinización, infiltración perivascular de linfocitos, numerosos macrófagos, varios grados de degeneración celular, el citoplasma contiene abundantes restos de mielina e inclusiones membranosas peculiares que a nivel de microscopio electrónico se reportan como perfiles lamelares de lípidos y correlacionan con células estriadas balonadas vistas en el microscopio de luz. Estas inclusiones citoplasmáticas se observan tanto en la materia blanca cerebral, en la corteza adrenal, en nervio periférico y en testículos.

En la materia blanca son fácilmente encontradas en los lóbulos parietales dentro de macrófagos. En la corteza adrenal ocupa la zona reticular y fascicular profunda. En la piel y en la conjuntiva están presentes en las células de Schwann de los nervios mielinizados

y en los testículos en las células de Leydig. Las lesiones en los nervios periféricos y en los testículos solo son visibles a nivel ultraestructural.

Las células adrenales se hacen estriadas constituyendo la lesión adrenolítica inicial, posteriormente se desarrollan los balones intracitoplasmáticos y probablemente representan una respuesta exagerada a ACTH. Las células de la zona glomerular se encuentran sin alteraciones. En ocasiones la corteza adrenal llega a tener atrofia y se aprecian mezclas de pocas células corticales normales y pequeños grupos de células balonadas

DIAGNOSTICO:

Se lleva a cabo mediante los siguientes parámetros:

El cuadro clínico, la valoración oftalmológica, psicométrica, perfil hormonal, prueba de ACTH, TCC, resonancia magnética, gammagrama cerebral, EEG, potenciales evocados auditivos y visuales, electromiografía, determinación de ácidos grasos de cadena larga y sus radios en plasma, LCR, biopsia adrenal, músculo, nervio, cerebro, cultivo de músculo y fibroblastos.

Diagnóstico prenatal: determinación de ácidos grasos de cadena larga en cultivo de amniocitos o biopsia de vellosidades coriales.

Valoración oftalmológica: en la ADL de la

infancia pueden presentarse alteraciones visuales que incluyen: hemianopia homónima, agnosia visual y pérdida de la visión. La atrofia óptica eventualmente ocurre en todos los pacientes. En series recientes se ha demostrado que la duración entre el inicio de datos sistémicos y la pérdida de la visión varía de 6 meses a 6 años, (promedio 36 meses). Se han reportado pacientes en los que después de 6 años de manifestaciones de la enfermedad no se habían presentado alteraciones visuales.

En la AMN no se han reportado alteraciones.

La pérdida de la visión en la ADL es secundaria a la desmielinización de tractos centrales visuales.

Los potenciales evocados pueden detectar alteraciones tempranas.

Perfil hormonal: compatible con insuficiencia adrenal en la ADL de la infancia y AMN en ésta última puede presentarse también insuficiencia gonadal.

TCC: el patrón de TCC más comúnmente reconocido en la ADL es la baja atenuación de la región parieto-occipital que se extiende hacia afuera, a menudo, con el contraste se intensifica el borde de la lesión. Pueden presentarse patrones no específicos o normales. Otro patrón de TCC en ADL de la infancia son áreas dispersas de engrandecimiento de la materia blanca en los pedúnculos cerebrales, la corona radiada, las cápsulas internas y el cuerpo calloso.

Gamagrafia: Se muestran áreas parchadas del medio en partes posteriores de ambos hemisferios cerebrales.

Resonancia Magnética: existe un aumento de T1 y T2 de la materia blanca alrededor de las partes posteriores de los ventrículos laterales. Esta parte del ventrículo está a menudo dilatada. Áreas punteadas periventriculares de baja densidad pueden representar focos de calcificaciones. Los cambios en los estadios tempranos de la enfermedad están limitados a la corteza parieto-occipital.

Electroencefalograma: no hay patrón específico.

Determinación de ácidos grasos: se determina principalmente el ácido hexacosanoico C26:0 y los ratios C26:0/C22:0 los cuales se encuentran elevados en plasma, LCR, cultivos de músculo, fibroblasto y en las biopsias de cerebro, adrenal, nervio, testículo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Otras formas de leucodistrofia, esclerosis múltiple, panencefalitis esclerosante subaguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, aminoaciduria, lipidosis cerebral, síndrome de Zellweger, enfermedad de Addison, tipos de neuropatía periférica y tumor cerebral.

CASO CLINICO:

Se presenta masculino de 31 años de edad con los siguientes antecedentes:

Madre y tres hermanos vivos aparentemente sanos. Dos primos hermanos, por rama materna con diagnóstico establecido de Adrenoleucodistrofia variedad de la Infancia. Uno muerto a los 9 años de edad, estudiado en el Instituto Nacional de Pediatría, con manifestaciones de insuficiencia suprarrenal crónica y posteriormente daño neurológico caracterizado por alteraciones de la conducta y amaurosis bilateral. Se confirmó el diagnóstico mediante estudio postmortem. El otro primo (hermano del anterior) de 18 años de edad con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal 6 años antes, sin síntomas neurológicos hasta la fecha de este reporte.

Es originario y residente del D.F., empleado, con alcoholismo ocasional.

Se le diagnosticó en Centro Médico La Raza a los 11 años de edad enfermedad de Addison, tratado desde entonces con prednisona, actualmente 7.5 mg diarios.

Inició su padecimiento neurológico en 1984 con la presencia de movimientos rítmicos intermitentes del MPD agregándose disminución de la fuerza muscular, claudicación y urgencia para la micción.

Ingresó al servicio de Neurología de Centro Médico Nacional, encontrando a la exploración física hiperpigmentación generalizada, fuerza muscular conservada en

las extremidades torácicas. En las pélvicas disminución de la fuerza con predominio derecho en un 25% de tipo proximal, atrofia de grupos musculares, sensibilidad disminuida, reflejos osteotendinosos exaltados, clonus plantar y rotuliano, respuesta plantar extensora bilateral, marcha espática y pruebas cerebelosas normales.

Se establece entonces diagnóstico de enfermedad de Addison y probable Esclerosis Lateral Primaria.

Dentro de sus estudios iniciales de gabinete se reportan RX de cráneo Towne con aplanamiento anteroposterior del agujero magno, RX de columna con escoliosis de convexidad derecha compensatoria a nivel cérico torácico, EEG, mielografía y TAC normales. La Electromiografía mostró disminución de la actividad motora. La Biopsia de músculo gemelo derecho con mieloneurosis, deshilachamiento y mas fibras atroficas que hipertróficas. La biopsia de nervio safeno derecho mostró desmielinización focal, estableciendo diagnóstico histopatológico de atrofia neurogénica.

En 1987 es estudiado en el servicio de Endocrinología del Hospital de Troncoso del IMSS, en donde dados los antecedentes heredofamiliares y el cuadro clínico se estableció la posibilidad diagnósica de adrenoleucodistrofia variedad adrenomieloneuropatía. Hasta el momento se le han realizado los siguientes estudios:

1.- Potenciales evocados auditivos y visuales realizados en Centro Médico La Raza que

reportaron clara disfunción del tallo cerebral pontomesencefálico, vía somatosensorial y vía visual, compatibles con el diagnóstico.

2.- Valoración Oftalmológica sin alteraciones.

3.- Electromiografía. Compatible con lesión de neurona motora superior, denervación.

4.- TAC: Fosas posterior y supratentorial normales. Calcificación de los plexos coroideos. Este estudio se realizó con aparato de alta resolución con cortes mínimos de 5 mm.

5.- EEG de control normal.

6.- Resonancia magnética normal.

7.- Audiometría normal.

8.- Gammagrama cerebral estático y dinámico normales.

9.- Perfil hormonal: Tabla II. Realizado con el método de radioinmunoanálisis compatible con Insuficiencia adrenal e insuficiencia gonadal incipiente.

10.- Se encuentra pendiente la determinación de ácidos grasos de cadena larga para confirmación del diagnóstico (en México no se realiza).

TRATAMIENTO:

1.- Dieta restringida en ácidos grasos de cadena larga: una dieta americana promedio contiene al día aproximadamente de 15 a 40 mg de ácido hexacosanoico, Moser demostró que dicho ácido administrado oralmente marcado con deuterio se incorporaba a los ésteres del colesterol cerebral de un paciente con ADL. Sin embargo como la síntesis endógena de los ácidos grasos de

cadena larga toma lugar en el sistema nervioso, no es posible asesorar todavía la importancia relativa de las fuentes endógenas y exógenas de dichos ácidos. Se considera una terapia inefectiva. Se ha intentado la ingestión del ác. erúsico y oleico (llamdo aceite Lorenzo) que al parecer disminuye la proporción de C26/C22. Aun se desconocen beneficios a largo plazo, en su fase inicial disminuye plaquetas.

2.- Plasmáféresis: Disminuye los niveles de ácidos grasos por periodos breves. No util.

3.- Clofibrato y Carnitina: En animales de experimentación se ha demostrado con el uso de estos fármacos aumento o hipertrofia de los peroxisomas. En humanos no se ha obtenido respuesta adecuada.

4.- Inmunosupresión: Se han empleado glucocorticoides en dosis elevadas y ciclofosfamida con pobres resultados.

5.- Trasplante de médula osea: Aún en experimentación, en un niño de 13 años se realizó trasplante con un donador HLA idéntico (un hermano). Inicialmente redujo niveles de ác. grasos a niveles normales. Hubo falla posterior y muerte por infección oportunista.

6.- Terapia sustitutiva adrenal: Generalmente llevada a cabo con prednisona en dosis de 7.5 a 10 mg diarios.

La ADL es una enfermedad de curso progresivo sin tratamiento efectivo hasta el momento.

DISCUSION:

Existen enfermedades llamadas peroxisomales entre las que se encuentra la ADL que se caracteriza por almacenamiento de ac. grasos de cadena larga especialmente el Hexacosanoico acompañada de insuficiencia adrenal y enfermedad desmielinizante del SNC.

Tiene expresión fenotípica variable, siendo las formas clínicas más frecuentes la de la Infancia, la adrenomieloneuropatía y la Neonatal.

Se hereda ligada al X o bien de manera autosómica recesiva en el caso de la neonatal.

La AMN se inicia alrededor de los 20 a 30 años. Se caracteriza por paraparesia que generalmente empieza entre los 21 y los 34 años de edad, neuropatía periférica, insuficiencias adrenal y testicular moderadas.

El diagnóstico se establece por cuadro clínico y por alteraciones en estudios tales como: EEG, electromiografía, TAC, gammagrama cerebral, potenciales evocados auditivos y visuales, resonancia magnética, perfil hormonal y fundamentalmente determinación de ac. grasos de cadena larga C26 o el radio C26/C22 en plasma, en biopsia de músculo, nervio, adrenal o testículo.

En relación a posible terapéutica se han empleado dietas restringidas, plasmaféresis,

clofibrato y carnitina, inmunosupresión, trasplante de médula ósea y terapia hormonal sustitutiva.

Hasta el momento ninguno es efectivo por lo que el deterioro neurológico es progresivo hasta la parálisis y muerte generalmente por infección.

En paices desarrollados es posible determinar bioquímicamente a los familiares de estos pacientes portadores de la enfermedad con el subsecuente consejo genético. Desafortunadamente no contamos con dicho método diagnóstico en México.

La ADL muestra diversidad de cuadros clínicos por lo que debe integrar diagnósticos diferenciales con otros padecimientos frecuentes.

El grupo de Moser en EEUU ha mostrado particular interés en esta enfermedad y en la búsqueda continua de terapia para estos pacientes.

CONCLUSIONES:

El motivo de la tesis es la presentación de un caso clínico de AMN y revisión de la literatura. El paciente representa un grupo nuevo de enfermedades conocidas como peroxisomales y resulta de gran interés ya que el diagnóstico en nuestro medio lo hace poco común. Tanto desde el punto de vista neurológico como endócrino muestra la importancia de tener en mente dicha posibilidad diagnóstica en aquellos pacientes con enfermedad de Addison que presentan daño

neurrológico progresivo o bien en el neonato que cursa con crisis convulsivas de etiología a determinar acompañada de una serie de características dismórficas. En ocasiones el diagnóstico no es sencillo ya que las manifestaciones neurrológicas son diversas y preceden a la insuficiencia adrenal.

En nuestro paciente el diagnóstico se sospechó por:

a).- Antecedente de dos primos maternos con diagnóstico de ADL, uno de ellos confirmado por estudio postmortem llamando la atención que en ambos casos siendo la variedad fenotípica de la infancia la insuficiencia adrenal haya precedido al daño neurrológico. El curso de la enfermedad fué típico de ADL.

b).- Insuficiencia suprarrenal crónica asociada a paraparesia, neuropatía periférica e hipogonadismo primario que se documentó desde 1987 en su primer perfil hormonal observando elevación de gonadotrofinas hipofisiarias y tendencia a la disminución de testosterona, clínicamente aún sin manifestaciones.

El proyecto de estudio integral de la familia incluiría la determinación de ácidos grasos de cadena larga y sus radios (especialmente C26/C22) lo que permitiría establecer diagnóstico en sujetos asintomáticos y detección de heterocigotos para un futuro consejo genético, sin embargo como se mencionó previamente no contamos en México con dichos estudios.

Aunque las inclusiones laminares

citoplasmáticas son casi patognomónicas de la ADL no se han realizado biopsias en nuestro paciente en la actualidad hasta agotar la posibilidad de realizar en estas la determinación bioquímica correspondiente, la cual se lleva a cabo en EEUU.

Desafortunadamente no se cuenta con terapéutica eficiente por lo que solo podemos ofrecerle terapia sustitutiva hormonal y terapia psicológica de apoyo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Moser H. Adrenoleukodystrophy: Survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis and therapy. *Ann Neurol* 16(6) 628-640, 1984.
- 2.- Goldfischer S. Peroxisomal defects in neonatal-onset and X-linked adrenoleukodystrophies. *Science* 4;227,67-70,1985
- 3.-Moser AE The cerebrohepatorenal (Zellweger syndrome) *N Engl J Med* 310 (18) 1141-1146 1984
- 4.-Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 18-1979) *N Engl J Med* 300 1037-1045 1979
- 5.-Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 5-1982) *N Engl J Med* 306 286-293 1982
- 6.-Kobayashi T, Familial spinocerebellar degeneration as an expression of adrenoleukodystrophy *J Neurol,Neurosurg and Psychiatry* 49, 1438-1440 1986
- 7.-Peckham R, A variant of adrenomyeloneuropathy with hypotalamic-pituitary dysfunction and neurologic remission after glucocorticoid replacement therapy *Am J Med* 72, 173-176-1982
- 8.-Stumpf D, Adrenoleukodystrophy, failure of immunosuppression to prevent neurological progression, *Arch Neurol* 38, 48-49 1981
- 9.-Trauboulsi, Adrenoleukodystrophy, *Ophthalmology* 94, 47-52 1987
- 10.-Askanas V, Abnormalities in cultured muscle and peripheral nerve of a patient with adrenomyeloneuropathy *N Eng J Med* 301 588-591, 1979
- 11.-Huckman M: Magnetic resonance imaging compared with computed tomography in

- adrenoleukodystrophy AJDC 140, 1001-1003 1986.
- 12.-Marler J Adrenoleukodystrophy ALD; clinical and CT features of a childhood variant Neurology 33, 1203-1205 1983.
- 13.-Duda, Computed tomography in adrenoleukodystrophy, Radiology 120, 349-350 1976
- 14.-O Neill B, Computerized tomography and adrenoleukomieloneuropathy Arch Neurol 38, 293-296 1981
- 15.-Moser H; Bone marrow transplant in adrenoleukodystrophy Neurology 34, 1410-1417, 1984
- 16.-Murphy J; Treatment of adrenoleukodystrophy by diet and plasmapheresis ANN Neurol 12, 220, 1982.

TABLA I.

ENFERMEDADES PEROXISOMALES:

	ALD MEDNATAL	ALD INFANCIA	AMN	ZELLWEGER	AC. HIPERPIC.	REFSUM
Características						
Edad inicio:	0 - 1 año	4 - 8 años	20 - 30	0		infantes.
Herencia:	Aut. recesiva	ligada X	ligada X	recesiva	ligada X	recesivo.
Sx. neurológicos	convulsiones 75%. retraso psicomotor severo 100% hipotonía 75%.	demencia alt. visión y audición parálisis	paraparesia prog. parálisis ataxia neuropat.	hipotonía retardo psicomotor convulsión	hipotonía retardo psicomotor alt. neurol	hipotonía. retardo psicomotor pérdida de audición.
Corteza adrenal:	atrofia e inclusiones citoplasmáticas			inclusiones citoplasmát.		
Polimicrogria:	6/8	no	no	presente.		
Hepatomegalia:	50%			100%	presente	presente.
Retinopatía:	41%			100%	presente	presente.
Dismorfismo:	36%			100%	presente	presente.
Quistes renales:				si		
Calcificaciones condrodisplásicas:				si		
Peroxisomas hepáticos:	dismin.	presente	presente	ausente	presente	ausente.
C26:	aumentado	aumentado	aumentado	5 veces más	aumentado	aumentado.
Acido piperbólico:	aumentado			aumentado	aumentado	aumentado.

TABLA II. PERFIL HORMONAL CASO CLINICO:

FECHA	HORMONA	BASALES	NORMALES
1987	ACTH	115 pg/ml	1 a 50 pg/ml.
	Cortisol	62 ng/ml	60 a 230 ng/ml.
	LH	7.5 ng/ml	1.5 a 2.5 ng/ml.
	FSH	2.2 ng/ml	0.8 a 2 ng/ml.
	Testosterona	9 ng/ml	3 a 8 ng/ml.
	T3	125 ng/dl	86 a 187 ng/dl.
	T4	9 mcg/dl	5 a 12.5 mcg/dl.
	T4 libre	1.3 ng/dl	0.8 a 2 ng/dl.
	TSH	0.8 mIU/ml	0.3 a 4.5 mIU/ml.
1989	ACTH	274 pg/ml.	
	Cortisol	29 ng/ml.	
	LH	12 ng/ml.	
	FSH	18 ng/ml	
	Testosterona	4.8 ng/ml.	
	T4	10mcg/dl.	
TSH	1.2 mIU/ml.		