



ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN A CHILD: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X EN UN NIÑO: INFORME DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Nicola Oliveira Oliva¹, Gabriela Barbosa da Silva², Eyran Joshua Sobrinho de Sousa³, Savio Fernandes Soares⁴, Lucas Silva Maia⁵, Terezinha do Socorro Barreiros Leão⁶, Marcos Manoel Honorato⁷

e453098

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i5.3098>

PUBLICADO: 05/2023

RESUMO

Introdução: A adrenoleucodistrofia é uma doença genética ligada ao cromossomo X que afeta quase exclusivamente pessoas do sexo masculino, com incidência de 1:20.000 meninos nascidos vivos. O erro enzimático pode provocar um quadro clínico bastante variável podendo ocorrer diversos distúrbios. A sintomatologia é bastante inespecífica, o que retarda a identificação da patologia. O diagnóstico é realizado através da verificação dos níveis séricos de ácidos graxos de cadeia muito longa, alterações de imagem do sistema nervoso central e/ou testes genéticos. A cura não é garantida, porém o diagnóstico precoce e o transplante de medula podem possibilitar uma vida relativamente normal. **Metodologia:** Estudo de caso de uma criança com adrenoleucodistrofia, baseado em informações colhidas em prontuário médico e exames complementares, organizados em ordem cronológica. **Resultados:** A criança tinha antecedente familiar de leucodistrofia em tio materno falecido ainda na infância. Os sintomas começaram aos seis anos de idade, inicialmente com alterações do humor. Apresentava, após um ano, marcha atáxica, redução expressiva da acuidade visual, distúrbios de linguagem e involução psicomotora. Exames de neuroimagem detectaram lesões de substância branca em ambos os hemisférios cerebrais e havia sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência adrenal. Dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa confirmaram o diagnóstico. O transplante de medula óssea já não era mais viável pela gravidade dos sintomas. Por intercorrências infecciosas, foi ao óbito aos sete anos e oito meses. **Conclusões:** O aconselhamento genético poderia ter sido útil na prevenção ou contribuir para uma detecção mais precoce e tratamento mais assertivo.

PALAVRAS-CHAVE: Adrenoleucodistrofia. Distúrbios dos Peroxissomos. Metabolismo dos Lipídios. Doença Hereditária.

ABSTRACT

Introduction: Adrenoleukodystrophy is a genetic disease linked to the X chromosome that affects almost exclusively males, with an incidence of 1:20,000 live births. The enzymatic error can cause a very variable clinical picture and several disturbances may occur. The symptomatology is quite nonspecific, which delays the identification of the pathology. The diagnosis is made by checking serum levels of very long-chain fatty acids, changes in central nervous system imaging and/or genetic testing. A cure is not guaranteed, but early diagnosis and bone marrow transplantation can lead to a relatively normal life. **Methodology:** Case study of a child with adrenoleukodystrophy, based on information gathered from medical records and complementary exams, organized in chronological order. **Results:** The child had a family history of leukodystrophy in a maternal uncle who died in childhood. Symptoms began at age six, initially with mood swings. After one year, he presented ataxic gait, significant reduction in visual acuity, language disorders and psychomotor involution. Neuroimaging exams detected white matter lesions in

¹ Médico. Residente em Clínica Médica pela Instituição Santa Casa de Misericórdia do Pará, Belém-PA, Brasil.

² Médica. Residente de Clínica Médica do Hospital Barros Barreto, Belém-PA, Brasil.

³ Médico. Departamento de Saúde Integrada, Universidade Estadual do Pará (UEPA), Santarém-PA, Brasil.

⁴ Graduando em Medicina. Universidade Estadual do Pará (UEPA), Santarém-PA, Brasil.

⁵ Graduando em Medicina. Universidade Estadual do Pará (UEPA), Santarém-PA, Brasil.

⁶ Médica. Especialista em Pediatria. Departamento de Saúde Integrada, Universidade Estadual do Pará (UEPA), Santarém PA, Brasil. Professora do Curso de Medicina.

⁷ PhD. Médico especialista em Neurologia. Departamento de Saúde Integrada, Universidade Estadual do Pará (UEPA), Santarém PA, Brasil. Professor do Curso de Medicina.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

both cerebral hemispheres and there were clinical and laboratory signs of adrenal insufficiency. Measurement of very long chain fatty acids confirmed the diagnosis. Bone marrow transplantation was no longer viable due to the severity of the symptoms. Due to infectious complications, he died at seven years and eight months. Conclusions: Genetic counseling could have been useful in preventing or contributing to earlier detection and more assertive treatment.

KEYWORDS: Adrenoleukodystrophy. Peroxisome Disorders. Lipid Metabolism. Hereditary Disease.

RESUMEN

Introducción: La adrenoleucodistrofia es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que afecta casi exclusivamente al sexo masculino, con una incidencia de 1:20.000 nacidos vivos. El error enzimático puede causar un cuadro clínico muy variable y pueden ocurrir varias alteraciones. La sintomatología es bastante inespecífica. El diagnóstico se realiza comprobando los niveles séricos de ácidos grasos de cadena muy larga, los cambios en las imágenes del sistema nervioso central y/o las pruebas genéticas. La cura no está garantizada, pero el diagnóstico temprano y el trasplante de médula ósea pueden llevar a una vida relativamente normal. Metodología: Estudio de caso de un niño con adrenoleucodistrofia, a partir de información recabada de historias clínicas y exámenes complementarios, organizada en orden cronológico. Resultados: El niño tenía antecedentes familiares de leucodistrofia en un tío materno fallecido en la infancia. Los síntomas comenzaron a los seis años, inicialmente con cambios de humor. Al año presentó marcha atáxica, disminución significativa de la agudeza visual, trastornos del lenguaje e involución psicomotora. Los exámenes de neuroimagen detectaron lesiones de sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales y había signos clínicos y de laboratorio de insuficiencia suprarrenal. La medición de ácidos grasos de cadena muy larga confirmó el diagnóstico. El trasplante de médula ósea ya no era viable debido a la gravedad de los síntomas. Por complicaciones infecciosas, falleció a los siete años y ocho meses. Conclusiones: El consejo genético podría haber sido útil para prevenir o contribuir a una detección más temprana y un tratamiento más asertivo.

PALABRAS CLAVE: Adrenoleucodistrofia. Trastornos de Peroxisomas. Metabolismo de Lípidos. Enfermedad Hereditaria.

INTRODUÇÃO

A Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é uma rara neurodistrofia genética ligada ao cromossomo X, com padrão de herança recessivo, que pode se apresentar em faixas etárias diferentes, podendo a forma grave ocorrer ainda nos primeiros anos de vida¹. Tem incidência de 1:20.000 indivíduos do sexo masculino na população geral, sendo também um dos distúrbios mais comuns associados aos peroxissomos².

O ABCD1 é o gene codificador responsável pela proteína ALDP na membrana peroxissômica. As mutações neste gene estão associadas aos distúrbios dos ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML). Esse acúmulo ocorre porque os ácidos graxos não conseguem penetrar nos peroxissomos onde seriam metabolizados. O excesso de AGCML na corrente sanguínea e em outros fluidos corporais pode levar a danos irreparáveis em vários tecidos².

A apresentação clínica dos pacientes afetados é tipicamente marcada por comprometimento dos tecidos nervoso, adrenal e testicular, o que reduz severamente a qualidade e a expectativa de vida. Embora exista variabilidade fenotípica, quase todos os pacientes apresentam sintomas debilitantes³. Esses sintomas geralmente incluem *déficits* motores, funcionais e cognitivos⁴.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyran Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

A sintomatologia inicial tende a ser inespecífica e é comumente confundida, prejudicando diretamente o propósito de se realizar um diagnóstico precoce e garantir uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Geralmente, o diagnóstico de X-ALD está relacionado à presença de endocrinopatia concomitante, mas, além dos exames laboratoriais, a história clínica do paciente, bem como a história familiar são cruciais⁵.

O diagnóstico da X-ALD é realizado através da verificação dos níveis de AGCML no sangue de portadores, associado à história clínica compatível⁶. Em casos de tentativa de diagnóstico intraútero, cita-se a possibilidade do estudo citogenético e/ou molecular de vilosidade coriônica. Quanto à possibilidade de uma identificação precoce, mesmo em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde há uma recomendação formal para rastreamento neonatal, isso ainda é um desafio e não uma rotina⁷.

Quanto ao tratamento, não há cura para a X-ALD, mas dietas isentas de espinafre, queijo e carne vermelha, como exemplos de alimentos ricos em AGCML, associadas ao azeite ou "óleo de Lorenzo", têm sido bem-sucedidas, especialmente quando praticadas antes do aparecimento dos sintomas. A disfunção adrenal pode ser controlada administrando os hormônios correspondentes⁴.

O tratamento dietético citado aparentemente normaliza a concentração de AGCML na corrente sanguínea, atrasando o desenvolvimento da doença⁸. No entanto, este tratamento não possui efeito na progressão da inflamação cerebral quando já iniciada. Uma vez que a inflamação cerebral e a desmielinização começam, o único tratamento comprovado para retardar sua progressão é um transplante de medula óssea⁹.

O objetivo do estudo foi relatar um caso de Adrenoleucodistrofia ligada ao X em uma criança, mostrando a evolução dos sinais e sintomas, discutindo as dificuldades para o diagnóstico e tratamento, e procurando enfatizar a importância do aconselhamento genético.

REFERENCIAL TEÓRICO

A X-ALD é um distúrbio metabólico caracterizado por beta-oxidação peroxissomal de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML). Em retrospecto, os primeiros casos de X-ALD foram provavelmente descritos ao final do século XIX. Siemerling e Creutzfeldt são frequentemente creditados por terem descrito o primeiro caso devido ao fato de serem os primeiros a fazer a associação entre desmielinização cerebral aguda com sinais clínicos e patológicos da doença de Addison. Essa associação se deu baseada na presença de inclusões citoplasmáticas na glândula adrenal, testículos, cérebro e células de *Schwann*. Em outro momento, Schaumburg e Powers sugeriram o termo adrenoleucodistrofia para a desordem¹.

A doença é causada por uma deficiência na metabolização dos AGCML no perossixomo, os quais se acumulam principalmente no sistema nervoso central (SNC) e nas adrenais¹⁰. A patologia do sistema nervoso relacionada à X-ALD se manifesta em dois padrões distintos, a saber, axonopatia distal e lesão desmielinizante inflamatória rapidamente progressiva. A última forma de lesão cerebral é semelhante à esclerose múltipla, com degradação da mielina e relativa preservação dos axônios,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

bem como acúmulo de AGCML, resposta inflamatória perivascular e ruptura da barreira hematoencefálica¹¹.

A axonopatia distal apresenta um quadro patológico de microgliose sem mielina significativa. O acúmulo de AGCML, provavelmente, impede oligodendrócitos e células de *Schwann* de preservar sua integridade, levando a danos axonais¹². No córtex adrenal, níveis elevados de AGCML causam alterações estruturais nas membranas das células adrenocorticais e reduzem a secreção de cortisol em resposta ao ACTH. A culminância desta patologia resulta no desenvolvimento de atrofia corticossuprarrenal¹³.

A adrenoleucodistrofia ligada ao X envolve uma gama de fenótipos que variam desde a forma cerebral infantil rapidamente progressiva (CCALD), a qual leva a total incapacidade na primeira década de vida e que raramente surge antes dos 2,5 anos de idade, até a adrenomieloneuropatia (AMN), forma mais branda compatível com a sobrevivência até a oitava década de vida¹⁴.

No CCALD, uma reação inflamatória severa associada ao acúmulo de AGCML causa desmielinização cerebral que envolve os hemisférios cerebrais, iniciando mais comumente na região parieto-occipital. O início é insidioso com *déficits* cognitivos que envolvem as funções visuoespacial e visuomotora, atenção ou raciocínio. Em crianças e adolescentes, observa-se um declínio no rendimento escolar, muitas vezes confundido com *déficit* de atenção ou hiperatividade. Com a progressão da doença, observa-se um comportamento retraído, apraxia, comprometimento auditivo, diminuição da acuidade visual, hemiparesia ou tetraparesia espástica e convulsões. Três anos após o início dos sintomas, a maioria dos pacientes está em estado vegetativo persistente ou faleceu¹⁵.

A insuficiência adrenocortical pode estar presente anos antes das manifestações neurológicas. A X-ALD é uma causa frequente de doença de Addison em jovens e adultos, principalmente nos casos em que não se observa a presença de autoanticorpos circulantes. Portanto, é imprescindível considerar este distúrbio peroxissomal nesses pacientes. A disfunção adrenocortical inicialmente afeta principalmente a função glicocorticóide da adrenal, mas, em 50% dos casos, pode-se observar o comprometimento mineralocorticóide nas fases finais da doença¹⁶.

Se houver suspeita de X-ALD em um indivíduo do sexo masculino com sintomas (com ou sem anomalias típicas do cérebro doenças) ou doença de Addison, a demonstração de que AGCML estão elevados no plasma confirma o diagnóstico. Para mulheres com X-ALD, o teste de diagnóstico de escolha é a análise de mutação do gene ABCD1, porque 15% das mulheres com X-ALD têm plasma normal níveis de AGCML¹⁷.

A dosagem dos hormônios ACTH e cortisol sérico, além da cultura de fibroblastos na pele também são meios de diagnóstico laboratorial para a X-ALD. No entanto, os níveis de AGCML elevados, mais precisamente do ácido hexacosanóico (C26:0), as relações entre os ácidos hexacosanóico e tetracosanóico (C26:0/C24:0) e entre os ácidos hexacosanóico e docosanóico (C22:0) é o que confirma o diagnóstico final da doença².

Adicionalmente, a tomografia computadorizada (TM) e ressonância magnética (RM) detectam as lesões neurológicas do paciente. O padrão ouro para avaliar a progressão da doença foi proposto



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

por Loes, em 1994, em uma escala de gravidade na RM de 34 pontos, usando um sistema de pontuação baseado na localização e extensão do envolvimento e avaliação de presença de atrofia local ou global. O escore de gravidade auxilia na determinação da extensão do dano na mielina no encéfalo. Considera-se um estágio bastante precoce se os escores forem menores que 4, um estágio precoce é considerado com escores entre 4 e 8, um estágio tardio é entre 9 e 13 e um estágio muito tardio se os escores forem maiores que 13. O escore de Loes é um dos parâmetros usados no seguimento e orienta decisões terapêuticas para o transplante de células hematopoiéticas (TMO)¹⁸.

Uma vez que seja feito o diagnóstico em um indivíduo, deve-se detectar a existência de outros casos sintomáticos e assintomáticos neste mesmo ambiente familiar, viabilizando o tratamento, como também, a detecção de portadores e avaliação de risco de recorrência na família, além de fornecer um melhor aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal para sujeitos em risco. O diagnóstico precoce da X-ALD é necessário para que o paciente tenha uma melhor chance e uma sobrevida maior⁶.

Embora ainda não existam tratamentos que garantam a cura total da doença, há possibilidades de uma vida normal de acordo com suas limitações¹⁹. O “óleo de Lorenzo” constitui uma mistura, na proporção de 4 para 1, de trioleína e trierucina (derivados do ácido oleico e do ácido erúico, respectivamente). Sua combinação inibe a síntese endógena ao competir pelo sistema enzimático de alongação dos ácidos gordos. Quando associado a uma dieta pobre em AGCML, normaliza os seus níveis plasmáticos em 4 semanas¹⁷. No entanto, ressalta-se que a normalização dos AGCML não se associa à melhora clínica nem radiológica²⁰.

As recomendações atuais indicam a administração do óleo de Lorenzo a jovens sem sintomas neurológicos e com ressonância magnética normal. Tais recomendações baseiam-se na evidência de que nesse grupo o óleo de Lorenzo pode atrasar o desenvolvimento de lesões na RMCE e o início dos sintomas neurológicos¹.

O transplante de medula óssea (TMO) é o único tratamento que pode interromper o processo de desmielinização de pacientes com ALD-X e resultar em uma boa qualidade de vida em longo prazo, desde que o procedimento seja feito no estágio inicial da doença, mostrando uma sobrevida de 5 anos de 89% a 95% contra uma probabilidade de sobrevida de 45% a 54% em pacientes não tratados com o TMO, mas uma cura definitiva ainda não existe²⁰.

O prognóstico dos doentes com ALD-X é muito variável, dependendo do fenótipo em causa. Os pacientes com ALD-X cerebral, independentemente da idade de início, apresentam uma deterioração progressiva e rápida das funções cerebrais, acabando por falecer poucos meses ou anos após o início da clínica. Os fenótipos sem envolvimento cerebral associam-se a melhor prognóstico, apesar de virtualmente todos os doentes apresentarem algum *déficit* neurológico. O melhor prognóstico neste grupo depende de um acompanhamento médico regular e da correção da ICS primária que pode colocar em risco a vida do doente²¹.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyran Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

MÉTODO

O presente estudo relata um caso de Adrenoleucodistrofia em uma criança do interior da Amazônia. Trata-se de uma pesquisa transversal, pois tem como base a história pregressa do paciente. Possui caráter documental, observacional e descritivo.

A amostra consiste em uma criança de 07 anos que apresentou Adrenoleucodistrofia. A pesquisa só foi realizada mediante o aceite do responsável pela criança e o devido consentimento expresso através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A coleta de dados se concentrou nos prontuários dos seguintes locais: o Hospital Municipal de Santarém, em Santarém, no Oeste do Estado do Pará, que conta com serviços de média complexidade e clínicas diversas, dentre elas, o setor de pediatria, no qual o paciente foi acompanhado; o Hospital Regional do Baixo Amazonas, responsável pelo nível secundário e terciário de saúde do Oeste do Pará; e a Unidade de Saúde de Família do Bairro Conquista, em Santarém, local de atendimento primário, essencial para a suspeita diagnóstica da patologia.

Os dados obtidos foram complementados através de entrevista com os responsáveis pela criança para aquisição de informações mais detalhadas sobre história familiar, gestação, parto, crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor, além de sinais e sintomas iniciais relacionados à doença. Por fim, os exames complementares da criança foram analisados pela equipe de pesquisadores para melhor caracterização do caso.

O estudo aqui descrito foi realizado entre 1º de agosto e 30 de novembro de 2018 e foi pautado no princípio ético prescrito na lei 466/12, que incorpora os quatro referenciais bioéticos básicos: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça e equidade. Todos os procedimentos somente foram realizados após a aprovação do Conselho de Ética sob parecer número 2.946.937.

RELATO DE CASO

J., 7 anos, sexo masculino, estudante, admitido em hospital público de sua cidade, com quadro de vômitos intensos há dez dias.

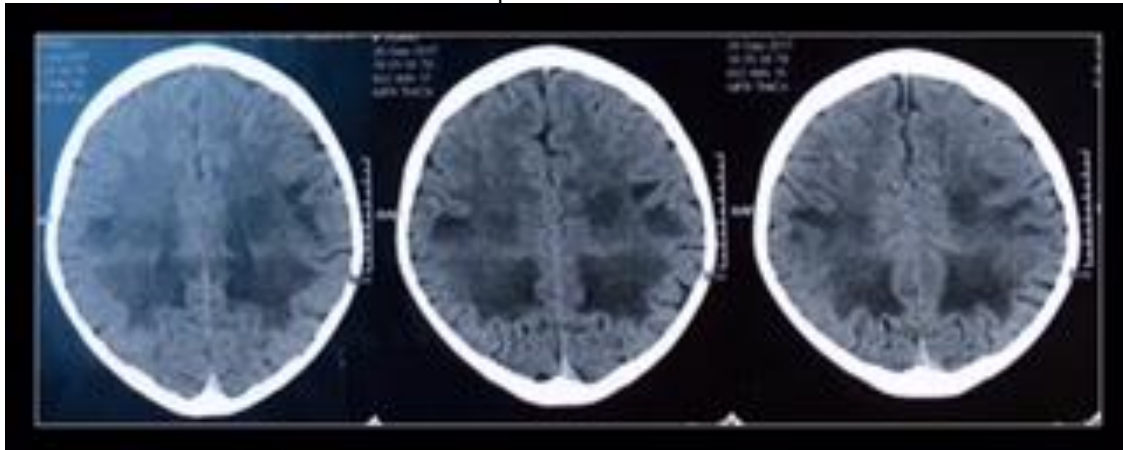
Antecedente de parto cesáreo complicado por hipóxia perinatal e necessidade de oxigênio por seis horas. Pais não consanguíneos. Era o terceiro filho de uma prole de três, sendo todos os outros irmãos normais. Crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados até os 6 anos, adquirindo marcha e fala antes do primeiro ano de idade. Sua aprendizagem era normal – já estava alfabetizado. Esquema vacinal completo.

Havia antecedente familiar de leucodistrofia em tio materno, que viera a falecer aos 7 anos de idade.

O paciente apresentou crise convulsiva aos 3 e 6 anos. Aos 6 anos de idade, iniciou distúrbio visual, auditivo e de comportamento caracterizado por irritabilidade e *déficit* de atenção. Aos 7 anos foi atendido em Unidade Básica de Saúde, recebendo prescrição de ácido valpróico. Evoluiu com redução da força muscular em membros inferiores, o que o impedia de andar de bicicleta e causava inúmeras quedas. Aos 7 anos e 3 meses, fez estudo tomográfico do crânio, o qual evidenciou áreas hipodensas

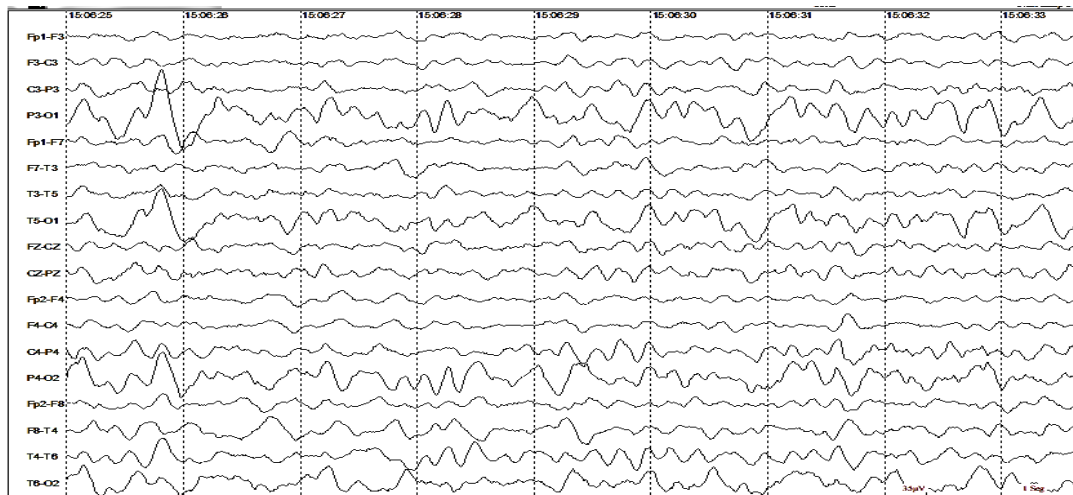
na substância branca supratentorial, de forma simétrica, acometendo de forma difusa a coroa radiada bilateralmente (Figura 1).

FIGURA 1: Tomografia axial computadorizada de crânio evidenciando a presença de áreas hipodensas simétricas, distribuídas em substância branca, sugestivas de processo desmielinizante, sem realce após infusão de contraste



Eletroencefalograma (EEG) evidenciou atividade elétrica cerebral de base desorganizada, difusamente alentecida para a idade e ausência de atividade epileptiforme (Figura 2).

FIGURA 2: Fragmento de eletroencefalograma mostrando alentecimento e desorganização da atividade elétrica cerebral de base



Ressonância magnética de crânio revelou extensas áreas hiperintensas em FLAIR e T2, acometendo a substância branca subcortical, adjacente aos cornos posteriores dos ventrículos laterais, achados que sugerem leucodistrofia, com áreas de captação de contraste na região subcortical, sugerindo desmielinização e inflamação em atividade (Figura 3).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

FIGURA 3: Ressonância Magnética de crânio em sequência T2, plano axial, evidenciando áreas hiperintensas acometendo substância branca cerebral parieto-occipital bilateral



Evoluiu ao longo de meses com involução psicomotora, marcha atáxica, grave redução da acuidade visual (enxergava apenas vultos) e distúrbios de linguagem.

Foi internado aos 7 anos e 6 meses por vômitos, desidratação e convulsões. O paciente encontrava-se em estado geral regular, afebril e sem alterações cardiorrespiratórias. Pressão arterial 110x70 mmHg. A compreensão era diminuída e a fala ininteligível. Manifestava distúrbios de comportamento (inquieta, apresentando gritos intercalados com choro e riso espasmódicos intermitentemente). Restrito ao leito, não deambulava mais.

Exames complementares detectaram hiponatremia severa (120,00 nmol/L). Ao longo dos primeiros 15 dias de internação hospitalar, evoluiu com queda progressiva da natremia, atingindo níveis de 92 nmol/L, mesmo com reposição diária de sódio. Além disso, por volta do 12º dia da admissão, evoluiu com quadro de pneumonia hospitalar, situação em que se instituiu antibioticoterapia. Com a evidência indireta de insuficiência mineralocorticóide, recebeu hidrocortisona, obtendo normalização dos níveis natrêmicos após 4 dias.

Realizada análise de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), na qual se evidenciou perfil compatível com doença peroxissomal, sugestivo de X-ALD.

Durante esse período, evoluiu com choro espasmódico seguido por longos gritos eufóricos intercalados por períodos de profunda apatia, além de crises convulsivas cada vez mais frequentes. Apresentava-se afásico e espástico, padrão extensor de MMII e flexor de MMSS, diminuição da força muscular com reação a estímulos dolorosos; incontinência urinária. Por volta do 20º dia de internação, apresentou crises paroxísticas espontâneas de atitude de descerebração. Encontrava-se com atrofia muscular generalizada e apresentava algumas contraturas com tendência a retrações tendinosas. Após resolução de quadro infeccioso e estabilização do quadro neurológico, em torno do 44º dia de internação, recebeu alta hospitalar.

Após 12 dias da alta, foi readmitido com crises convulsivas e pneumonia aspirativa. Apresentava disfagia grave, sendo transferido ao hospital terciário onde foi submetido a gastrostomia e traqueostomia.

Ao final de sua vida, com 7 anos e 8 meses, as pupilas tornaram-se midriáticas, estava tetraplégico espástico, tinha constantes espasmos em descerebração, que se alternavam com frequentes convulsões. A causa do óbito foi sepse com insuficiência de múltiplos órgãos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyran Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

DISCUSSÃO

O paciente do relato, como já exposto, era do sexo masculino, em concordância com diferentes produções na literatura^{1,2,7}. Como observado nos resultados acima descritos, os sintomas se iniciaram aos 6 anos de idade. Cerca de 40% das crianças portadoras da doença apresenta desenvolvimento normal até a idade entre os 4 a 10 anos, vindo a apresentar alguns sintomas durante e/ou após esse período, o que se assemelha ao demonstrado anteriormente²².

O início do quadro foi insidioso com *déficits* cognitivos que envolvem as funções visuoespacial e visuomotora, atenção ou raciocínio. Em crianças e adolescentes, observa-se um declínio no rendimento escolar, por vezes confundido com *déficit* de atenção ou hiperatividade. O paciente deste relato apresentou como sintoma inicial a alteração do humor com irritabilidade, associada à fonofobia, o que levou à queda do rendimento escolar²³.

O menor evoluiu com humor introvertido, hipoacusia e apraxia para escrita. Com a progressão da doença, observa-se comportamento retraído, apraxia, comprometimento auditivo, diminuição da acuidade visual, hemiparesia ou tetraparesia espástica e convulsões¹⁴.

A criança do caso evoluiu com inúmeras crises convulsivas durante internações hospitalares, bem como após um episódio de convulsão evoluir para afasia, poucos meses antes do óbito. O limiar convulsivo dos portadores de X-ALD é menor do que da população em geral, seja pelo próprio distúrbio de desmielinização e ataque de células neurais, seja pelo distúrbio de sódio ocasionado pelo acometimento adrenocortical^{14,23}. Além disso, é comum, em fases finais da doença, que o portador se encontre afásico¹⁴.

A desmielinização central associada ao distúrbio mineralocorticoide foram os prováveis responsáveis pelo quadro de vômitos incoercíveis que motivou a internação da criança, associado à dosagem sérica de sódio, na qual se encontrou inicialmente a hiponatremia. Tal clínica já foi descrita como possível manifestação na literatura científica^{5,24}.

O paciente apresentou distúrbio do sódio, cursando com hiponatremia de difícil controle. Foi realizado suporte com Hidrocortisona 15mg/kg/dia. Tal fato ocorreu de acordo com a literatura, pois a insuficiência adrenocortical pode estar presente anos antes das manifestações neurológicas. A disfunção adrenocortical, inicialmente, afeta principalmente a função glicocorticoide da adrenal, mas em 50% dos casos pode-se observar o comprometimento mineralocorticoide nas fases finais da doença¹⁶.

O paciente apresentou análise de plasma que evidenciou perfil compatível com acúmulo de AGCML, compatível com a literatura. Isso é ocasionado por um defeito na oxidação da enzima acilcoenzima-Asintetase, presente nos peroxissomos, sendo uma marca registrada da X-ALD^{25,26}.

Adicionalmente, a tomografia computadorizada (TM) e ressonância magnética (RM) detectaram as lesões cerebrais do paciente. A RM evidenciou achados relacionados à desmielinização ativa, bem como extensas áreas hiperintensas em FLAIR e T2, acometendo substância branca, inclusive em área subcortical, adjacentes aos cornos posteriores dos ventrículos laterais, sugerindo leucodistrofia. Esses exames constituem o padrão-ouro para avaliar a progressão da doença. Conforme



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

dito anteriormente, o escore de Loes é um dos parâmetros usados no seguimento e orienta decisões terapêuticas para o transplante de células hematopoiéticas (TMO)¹⁸. Infelizmente, não havia dados nos prontuários relativos ao escore do paciente, porém acredita-se que era elevado, frente à grave sintomatologia.

O tratamento para o paciente do caso foi apenas o suporte clínico. O transplante de medula óssea (TMO) é o único tratamento que pode interromper o processo de desmielinização de pacientes com X-ALD²⁷. O paciente aqui estudado não teve essa opção terapêutica, pois não foi considerado apto a receber o transplante, tendo em vista o quadro avançado. O TMO busca retardar a evolução da doença, embora não tenha influência sobre as alterações presentes anteriormente. Por isso, a depender do estágio clínico-radiológico da doença, casos avançados não são passíveis desta terapêutica⁹.

O paciente também não teve acesso ao chamado “Óleo de Lorenzo”, cujo custo é elevado e não é disponível em farmácias. Esse óleo pode, se associado a uma dieta pobre em AGCML, normalizar os níveis plasmáticos de AGCML em 4 semanas^{6,17}. Isso aparentemente não mudaria a evolução do caso, já que em outra produção na literatura internacional, que contou com 14 homens com adrenomieloneuropatia, foi demonstrado que a associação de dieta e do óleo de Lorenzo permitiu a normalização dos AGCML em todos os doentes em um prazo de 10 semanas. Contudo, também mostrou que não houve associação à melhoria clínica nem radiológica²⁷. Por esses motivos, não se optou pelo uso paliativo dessa opção.

A criança, em voga, evoluiu ao óbito em menos de dois anos após o início dos sintomas neurológicos. As manifestações clínicas da X-ALD caracterizadas por insuficiência adrenal e deterioração neurológica levam o paciente à morte em meses ou anos⁹. Outros autores citam a doença como de progressão e desenvolvimento rápidos, acarretando óbito do portador sintomático em período médio de 5 anos após o diagnóstico²⁸. Alguns fatores podem estar relacionados ao fato de a criança relatada aqui ter vindo a falecer em período mais breve, como por exemplo, a condição de o estudo citado ter utilizado crianças com diagnóstico feito antes do início das manifestações clínicas.

Os portadores de X-ALD evoluem com internações prolongadas, especialmente nas fases finais da doença e que o óbito pode ocorrer por complicações hospitalares²⁹. O óbito do paciente em questão ocorreu por sepse de foco pulmonar, associado à broncoaspiração.

A história da criança seria outra se o aconselhamento genético e a orientação familiar tivessem sido realizados quando da ocasião do diagnóstico do seu tio, falecido também na infância. Isso poderia ter proporcionado um diagnóstico precoce e, possivelmente, a chance de controle da doença com TMO desde os primeiros sintomas. A monitorização de pacientes assintomáticos pode ser feita através de métodos de neuroimagem não invasiva (RM) associada à eletroencefalograma. Assim, o envolvimento cerebral pode ser identificado em fases iniciais da X-ALD, possibilitando terapias como a TMO e, conseqüentemente, aumentando a sobrevida do doente²².



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyran Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

Além disso, o aconselhamento genético pode ser considerado benéfico na demonstração, aos familiares, de que outros filhos homens da mãe do paciente podem vir a desenvolver X-ALD, bem como suas irmãs serem prováveis carreadoras do gene.

Na evolução do quadro deste paciente em estudo, apenas abordagens da fisioterapia e da psicologia foram possíveis, tendo em vista a limitação do sistema de saúde. A multidisciplinaridade do tratamento é fundamental, e, em especial, a fisioterapia possui um papel de extrema importância na melhora da qualidade de vida dos indivíduos acometidos, uma vez que atua na manutenção da funcionalidade e auxilia no retardo da progressão da doença³⁰.

Os estudos sobre a X-ALD são escassos, principalmente em países subdesenvolvidos. Entretanto, a importância de uma abordagem multidisciplinar desta doença é inegável. Todos os doentes devem ser acompanhados regularmente por uma equipe que pode incluir pediatras, neurologistas, endocrinologistas e a área de medicina física de reabilitação²⁴.

Neste relato, não foi só a criança que foi acometida pela doença, mas a família como um todo em virtude das consequências psicoemocionais do caso. Ficou clara a necessidade de proporcionar terapia psicológica aos familiares e cuidadores.

CONSIDERAÇÕES

Uma mutação genética que resulta em um acúmulo excessivo de ácidos graxos de cadeia muito longa, com inflamação e destruição da bainha de mielina, levando à deterioração neurológica e adrenal, é o que melhor pode caracterizar a Adrenoleucodistrofia.

Por ser uma doença rara, com altas taxas de morbimortalidade, há a necessidade de um diagnóstico precoce para um melhor prognóstico. O transplante de medula óssea, hoje, é um único tratamento que pode estacionar a progressão da doença. No entanto, para que esta seja efetiva, tem-se a necessidade de que o diagnóstico seja estabelecido precocemente.

O aconselhamento genético é uma ferramenta importante para prevenir a ocorrência de novos casos e tratar precocemente outros membros da família que venham a ser acometidos.

REFERÊNCIAS

1. Engelen M, Van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, et al. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 2022;99(21):940-951.
2. Silva SM, Martins AES. Adrenoleucodistrofia: uma doença genética ligada ao corossomo X. *Temas em saúde*. 2017;17(2):4-11.
3. Barbier M, Sabbagh A, Kasper E, Asheuer M, Ahouansou O, Pribill I, Forss-Petter S, Vidaud M, Berger J, Aubourg P. CD1 Gene Polymorphisms and Phenotypic Variability in XLinked Adrenoleukodystrophy. *PLoS One*. 2012;7(1):e29872.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

4. Lund TC, Stadem PS, Panoskaltis-Mortari A, Raymond G, Miller WP, Tolar J, et al. Elevated Cerebral Spinal Fluid Cytokine Levels in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy Correlates with MRI Severity. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e32218.
5. Papierska L, Rabijewski M. Delay in Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is a Frequent Cause of Adrenal Crisis. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1–5.
6. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997;63(1):4–14.
7. Gujral J, Sethuram S. An update on the diagnosis and treatment of adrenoleukodystrophy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2022;30(1):44–51.
8. Uto T, Contreras MA, Gilg AG, Singh I. Oxidative Imbalance in Nonstimulated X-Adrenoleukodystrophy-Derived Lymphoblasts. *Developmental Neuroscience*. 2008;30(6):410–8.
9. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104(3):881–8.
10. Santos AC. Adrenoleucodistrofia ligada ao X: diagnóstico e quantificação da progressão. *Radiologia Brasileira*. 2014;47(6):7–8.
11. Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW. The Inflammatory Myelinopathy of Adrenoleukodystrophy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1992;51(6):630–43.
12. Kemp S, Berger J, Aubourg P. Xlinked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(9):1465-74.
13. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2000;59(2):89–102.
14. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: natural history, treatment and outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1995;18(4):435–47.
15. Van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Annals of Neurology*. 2001;49(2):186–94.
16. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(2):470–4.
17. Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. "Lorenzo's oil" therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy. *Journal of molecular neuroscience: MN [Internet]*. 2007;33(1):105–13.
18. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, Latchaw RE, Krivit W. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(9):1761-6.
19. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA*. 2005;294(24):3131-4.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X EM UMA CRIANÇA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA
Nicola Oliveira Oliva, Gabriela Barbosa da Silva, Eyrán Joshua Sobrinho de Sousa, Savio Fernandes Soares,
Lucas Silva Maia, Terezinha do Socorro Barreiros Leão, Marcos Manoel Honorato

20. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau M-C, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, et al. A Two-Year Trial of Oleic and Erucic Acids (“Lorenzo’s Oil”) as Treatment for Adrenomyeloneuropathy. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(11):745–52.
21. Moser HW, Bezman L, Lu SE, Raymond GV. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy: prognosis based upon age and MRI abnormality and plans for placebo-controlled trials. *J Inher Metab Dis*. 2000;23(3):273-7.
22. Gasparetto EL, Rosa JM, Davaus T, Carvalho Neto A de. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: follow-up with magnetic resonance imaging. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2006;64(4):1033–5.
23. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations. *Human Mutation*. 2001;18(6):499–515.
24. Gärtner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard H-G., Roscher A. Clinical and Genetic Aspects of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics*. 1998;29(01):3–13.
25. Singh I, Moser AE, Goldfischer S, Moser HW. Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984;81(13):4203–7.
26. Boles DJ, Craft DA, Padgett DA, Loria RM, Rizzo WB. Clinical variation in X-linked adrenoleukodystrophy: Fatty acid and lipid metabolism in cultured fibroblasts. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*. 1991;45(1):74–91.
27. Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. *Annales d’Endocrinologie*. 2007;68(6):403-411.
28. Grosko AP, Ferreira RJ. Aspectos biológicos e moleculares da Adrenoleucodistrofia. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2006;10(1):43–7.
29. Inoue S, Terada S, Matsumoto T, Ujike H, Uchitomi Y. A Case of Adult-onset Adrenoleukodystrophy with Frontal Lobe Dysfunction: A Novel Point Mutation in the ABCD1 Gene. *Internal Medicine*. 2012;51(11):1403–6.
30. Renaud DL, Khan S. Development of a multidisciplinary programme for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. *Paediatrics and Child Health*. 2009;19:217–219.