

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enríquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v6i3.2274>

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x

X-linked adrenoleukodystrophy

Juan Alberto Viteri-Rodríguez

ua.juanviteri@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>

Mauricio Fernando Enríquez-Grijalva

ma.mauriciofeg83@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-2654-6664>

María Paz Sacancela-Gabilanes

ma.mariapsg43@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-1711-6563>

Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

ma.jeniferavn01@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-2228-5919>

Recibido: 15 de junio 2022

Revisado: 10 de agosto 2022

Aprobado: 15 de septiembre 2022

Publicado: 01 de octubre 2022

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

RESUMEN

Objetivo: Analizar Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x. **Método:** En esta investigación se realizó una búsqueda de información actualizada en bases de datos electrónicos como Scielo, PubMed, Biblioteca virtual de la salud, Google Académico entre otros. **Resultados y conclusiones:** La Adrenoleucodistrofia, si bien es una entidad rara, debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en el contexto de pacientes adultos con síndromes neurológicos crónicos progresivos o recurrentes, principalmente mielopatías sin causa clara y en especial cuando existe asociación con insuficiencia suprarrenal o existe algún antecedente familiar. En definitiva, la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X presenta una disfunción mitocondrial clave en el inicio de la cascada patológica, aunque esté clasificada dentro del grupo de las enfermedades peroxisomales.

Descriptor: Adrenoleucodistrofia; cromosoma X; insuficiencia suprarrenal. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: To analyze X-linked Adrenoleukodystrophy. **Method:** In this research, a search for updated information was carried out in electronic databases such as Scielo, PubMed, Virtual Health Library, Google Scholar, among others. **Results and conclusions:** Adrenoleukodystrophy, although it is a rare entity, should be considered within the differential diagnoses in the context of adult patients with progressive or recurrent chronic neurological syndromes, mainly myelopathies without a clear cause and especially when there is an association with adrenal insufficiency. or there is some family history. In short, X-linked adrenoleukodystrophy presents a key mitochondrial dysfunction at the beginning of the pathological cascade, although it is classified within the group of peroxisomal diseases.

Descriptors: Adrenoleukodystrophy; X chromosome; adrenal insufficiency. (Source: DeCS).

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

INTRODUCCIÓN

La Adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X) es el más común de los trastornos peroxisomales. Se trata de un trastorno metabólico caracterizado por una alteración desmielinizante peroxisomal, que conduce a una acumulación anormal en el plasma y en los tejidos de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) ¹. Presenta una incidencia en torno a 1/17 000-20 000 recién nacidos varones y es responsable de hasta el 10% de los casos de insuficiencia suprarrenal (ISR) en varones ².

La Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) fue descrita por primera vez por Siemerling y Creutzfeldt en 1923, y se llamó enfermedad de Addison-Schilder. El mecanismo de herencia recesivo ligado al cromosoma X había sido propuesto por Fanconi en 1963. Blaw propuso el nombre de adrenoleucodistrofia en 1970, el que fue generalmente aceptado; posteriormente, en 1975, Schaumburg y colaboradores presentaron una revisión de aspectos clínicos y patológicos de 49 casos publicados hasta entonces y 17 casos nuevos ³.

La ALD-X es un trastorno genéticamente determinado, ligado al cromosoma X, recesivo. La base bioquímica está en un defecto en la beta oxidación peroxisomal de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) mayores de 22 carbonos. La incapacidad de metabolización de AGSCML favorecería la acumulación anormal a nivel hístico. En el sistema nervioso central, al integrarse a los lípidos complejos que forman la mielina, se iniciaría un proceso de desestabilización con desmielinización y degeneración, las que se cree que involucran reacciones inmunológicas. En la corteza suprarrenal, los AGSCML son mal sustrato para hidrolasas y su acúmulo lleva a disfunción y muerte celular, con la consiguiente disminución de la producción de esteroides activos ⁴.

La ALD ligada al X ocurre cuando la mielina, o la sustancia grasa protectora que rodea las células nerviosas, se descompone. Es el resultado de una mutación de un gen específico, ABCD1. Los niños con ALD a menudo empiezan la vida sanos, pero pueden

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

desarrollar insuficiencia suprarrenal e inflamación cerebral a lo largo de su vida. El monitoreo y tratamiento temprano para ALD es esencial, ya que muchos síntomas son tratables si se detectan a tiempo.

En la medida en la que la enfermedad progresa aparecen nuevos déficits neurológicos, como apraxia, astereognosia, alteración auditiva, disminución de la agudeza visual, hemiparesia ⁵. La mayoría de niños La mayoría tiene insuficiencia suprarrenal y algunos tienen la característica piel hiperpigmentada por acumulación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Es notoria la rápida progresión con discapacidad severa al medio año y 2 años y muerte entre 5 y 10 años del diagnóstico ⁶.

El perfil anormal de AGSCML en sangre es el análisis más frecuentemente usado con fines diagnósticos. Estos AGSCML se llenan en la zona fascicular y a nivel cerebral. El aumento de estos es diagnóstico. Su forma clásica infantil conlleva un deterioro neurológico progresivo que aboca a un estado vegetativo ⁷. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), ponen en evidencia el compromiso característico de la sustancia blanca.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo definitivo. La restricción en la dieta de los AGCML no resulta eficaz, ya que, hoy en día, es conocido que persiste la síntesis endógena. Los pacientes sin clínica neurológica reciben tratamiento con aceite de Lorenzo (mezcla de glicerol trioleato -GTO- y glicerol trierucato -GTE-), que parece que puede retrasar la progresión de la enfermedad al reducir la síntesis de AGCML por la inhibición competitiva de la enzima responsable de la elongación de los ácidos grasos saturados. Sin embargo, resulta ineficaz para detener el proceso clínico en formas moderadas y graves, y se utiliza como tratamiento preventivo. El aceite de Lorenzo no detiene la progresión de la enfermedad cerebral una vez que se ha iniciado la desmielinización del cerebro ^{8 9}. Además, se cree que factores del sistema inmune podrían intervenir en la patogenia de las lesiones cerebrales, por lo que el trasplante de médula ósea y la terapia génica de células madre de progenitores hematopoyéticos se

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

perfila como el tratamiento de elección para la afectación cerebral precoz y permite estabilizar o remitir las lesiones cerebrales de desmielinización en etapas tempranas, sin ser eficaz en fases avanzadas ¹⁰.

METODOS

En esta investigación se realizó una búsqueda de información actualizada en bases de datos electrónicos como Scielo, PubMed, Biblioteca virtual de la salud, Google Académico entre otros, teniendo en cuenta artículos científicos de relevancia médica dentro de la comunidad científica; utilizando como criterios de búsqueda “Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X”, “insuficiencia suprarrenal” “desmielinización”, “los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML)” con un período de búsqueda entre 2019 y 2022, sin embargo, se admitieron algunas publicaciones clásicas en la literatura médica debido a su relevancia para la revisión. La selección de las publicaciones se dio ya que revisten importancia en el estudio del desorden genético y también porque representan una información actualizada y de investigación científica seria. Las publicaciones que se excluyeron se deben a que se encuentran un poco desactualizadas en el tiempo. 15 documentos cumplieron estos criterios por lo que fueron tomados en cuenta para esta revisión bibliográfica, en idiomas inglés y español.

RESULTADOS

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD) es un desorden neurometabólico letal caracterizado por una desmielinización cerebral o degeneración axonal en la médula espinal, insuficiencia adrenal y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), principalmente C26:0. Esta acumulación se observa sobretodo en el sistema nervioso central, en las glándulas adrenales y en plasma.

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

La enfermedad se produce como consecuencia de mutaciones en el gen ABCD1 que provocan la pérdida de función de la proteína ALD, la cual participa en el transporte de AGCML al interior del peroxisoma, donde se degradan por b-oxidación.

Los resultados presentados en los estudios de esta enfermedad indican que la acumulación de C26:0 es tóxica y produce estrés oxidativo, alteración temprana que subyace a la neurodegeneración en X-ALD. Además, muestran que la ausencia de la proteína ALD correlaciona con una defensa antioxidante deficiente. El estudio indica que el exceso de C26:0 dificulta la fosforilación oxidativa mitocondrial y da lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno a través de los complejos de la cadena de transporte de electrones en los fibroblastos de pacientes con X-ALD. Esto correlaciona con una actividad fosforilativa alterada del complejo V-ATP sintasa, tal y como revelan los ensayos de respirometría de alta resolución realizadas en secciones de médula espinal de ratones. Además, hemos identificado una notoria oxidación en subunidades claves del sistema de fosforilación oxidativa de la mitocondria de dicho tejido en estadios presintomáticos. Asimismo, el exceso de C26:0 provoca oxidación del ADN mitocondrial en fibroblastos de los seres humanos, problema que también se observa en muestras cerebrales de pacientes. En conjunto, los resultados muestran algunos mecanismos complejos por los cuales el exceso de ácidos grasos dirigidos a los peroxisomas activa un proceso de lesión oxidativa de la mitocondria, dando lugar a una disfunción multifacética en dicho orgánulo. Estos datos son relevantes para la gestión diaria de los pacientes mientras se descubren nuevas terapias para X-ALD.

Asimismo, se demuestra que los antioxidantes N-acetil-cisteína, a-tocopherol y ácido lipoico disminuyen la producción de radicales libres inducidos por C26:0 en fibroblastos humanos. De la misma manera, se constata que la combinación de estos tres antioxidantes in vivo normaliza las lesiones oxidativas y detiene la degeneración axonal en la médula espinal del ratón X-ALD, así como las alteraciones locomotoras observadas en los test de comportamiento de dichos ratones. Estos resultados evidencian la

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

relevancia del estrés oxidativo en la fisiopatogénesis de la enfermedad y son la prueba de concepto que ha permitido el inicio de un ensayo clínico en pacientes X-ALD Además, el uso de los fibroblastos de pacientes X-ALD como modelo celular de la enfermedad ha permitido conocer los mecanismos moleculares por los cuales la acumulación de C26:0 y el estrés oxidativo comprometen la viabilidad celular. Con ello se han revelado nuevas dianas terapéuticas para X-ALD y se han caracterizado los eventos que indican disfunción mitocondrial. Estos eventos son i) la cadena de transporte de electrones como principal fuente de ROS, ii) la ineficiencia del sistema OXPHOS como responsable de la deficiencia energética, y iii) la abertura del poro de la permeabilidad transitoria mitocondrial, como mecanismo molecular que conduce a la muerte celular.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una grave enfermedad neurodegenerativa hereditaria, caracterizada por insuficiencia adrenal y daño gradual en el sistema nervioso. La pérdida de función del transportador peroxisomal de ácidos grasos ABCD1 provoca la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en órganos diana y plasma, debido a cambios en el gen que lo codifica. El tratamiento con una combinación de antioxidantes previene la degeneración axonal y las alteraciones locomotoras observadas en el modelo animal para X-ALD, obteniendo así la prueba de concepto de que el estrés oxidativo contribuye a la degeneración axonal. Evidencias recientes demuestran que el fallo metabólico y la abertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial orquestada por la ciclofilina D subyace a la degeneración axonal inducida por el estrés oxidativo. Por ello, la ciclofilina D puede ser útil como diana terapéutica para tratar la X-ALD, así como otras enfermedades neurodegenerativas y no neurodegenerativas dependientes de ciclofilina D.

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

CONCLUSIONES

En conclusión, es de vital importancia recabar una detallada información genealógica y efectuar la evaluación clínica, neuroimagenológica y/o bioquímica de los individuos en situación de riesgo, para poder clasificarlos y brindar en cada situación particular el asesoramiento genético adecuado.

La Adrenoleucodistrofia, si bien es una entidad rara, debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en el contexto de pacientes adultos con síndromes neurológicos crónicos progresivos o recurrentes, principalmente mielopatías sin causa clara y en especial cuando existe asociación con insuficiencia suprarrenal o existe algún antecedente familiar.

En definitiva, la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X presenta una disfunción mitocondrial clave en el inicio de la cascada patológica, aunque esté clasificada dentro del grupo de las enfermedades peroxisomales. La ADLX es la enfermedad peroxisomal más frecuente, de presentación clínica variable, Las posibilidades terapéuticas hoy en día son escasas, y la evidencia con los tratamientos específicos disponibles en adultos es insuficiente. Sin embargo, la posibilidad de tener un diagnóstico traería beneficios, evitando estudios innecesarios, alejando la incertidumbre diagnóstica por parte del médico y del paciente y determinando un pronóstico de la enfermedad a mediano y largo plazo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

No monetario.

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

AGRADECIMIENTO.

A la Universidad Regional Autónoma de los Andes; por impulsar el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Brereton H, Burlette M, Caggana M, Culley L, Denies K, Eichler F, Fatemi F, et al. ALD Guía para padres. Una guía para vivir con ALD. [Parent's Guide. A guide to living with ALD.]. 2019 Aidan Jack Seeger Foundation. New York. <https://n9.cl/xe6mk>
2. Arroyo C, Toscano W, Gonzales W, Chumbipuma, J, Barreto J, Montalvo, M, Sánchez, M, et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: Enfermedad peroxisomal. [X-linked adrenoleukodystrophy: Peroxisomal disease]. *Rev Soc Peru Med Interna* 2018; vol 24 (II):86. <https://n9.cl/luzky>
3. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020; 80:52–72. <https://doi.org/10.1002/jdn.10003>
4. Dres. Luis Eduardo Urrutia*, Hernán Eiroa**, Anabella Boto**. ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X. [X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY]. Argentina. *Medicina Infantil* Vol. XXIV N° 4 diciembre 2017. 364-367. <https://n9.cl/jr36n>
5. Sebastián Posada Bustos, Marco Luciano Charry Lopez, Eugenia Espinosa García. Adrenoleucodistrofia ligada a X: Un caso de presentación aguda cerebral infantil. [X-linked adrenoleukodystrophy: A case of acute infantile cerebral presentation]. *Andes pediátr.* vol.92 no.4 Santiago ago. 2021. 606. <https://n9.cl/3ixnz>
6. Ricardo Gómez Franco, Julián David Santana Porras. Adrenoleucodistrofia tipo adrenomieloneuropatía en un hombre de 32 años: reporte de caso. [Adrenoleukodystrophy type adrenomieloneuropathy in a 32-year-old man: case report.]. *Acta neurológica colombiana.* 2018
7. Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. [Suprarrenal insufficiency]. *Protoc diagn ter pediátr.* 2019; 1:205-15.

Juan Alberto Viteri-Rodríguez; Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva; María Paz Sacancela-Gabilanes;
Jenifer Alexandra Vasconez-Nina

8. Glejzer, C., Ciccarelli, A., Maldonado, A., Bulit, F., Chomnalez, M., Facchinetti, C., Ricci, A. Las bases biológicas del aprendizaje. [The biological bases of learnin].3a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial de la Facultad de Filosofía y Letras Universidad de Buenos Aires, 2017.
9. Jia Zhu, Florian Eichler, Alessandra Biffi, Christine N. Duncan, David A. Williams, and Joseph A. Majzoub. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy .Endocrine Reviews, August 2020, 41(4):577–593. Atlanta ,USA. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa013>
10. Chui Yan Ma, Cheng Li, Xiaoya Zhou, Zhao Zhang, Hua Jiang, Hongsheng Liu, Huanhuan Joyce Chen, Hung-Fat Tse, Can Liao, Qizhou Lian, Management of adrenoleukodystrophy: From pre-clinical studies to the development of new therapies, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 143, 2021, 112214, ISSN 0753-3322. <https://n9.cl/tocg0>

2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).