

Adrenoleucodistrofia Ligada ao X: Uma Causa de Insuficiência Supra-Renal Primária Rara

X-Linked Adrenoleukodystrophy: A Rare Cause of Primary Adrenal Insufficiency

Sandra D. Rebelo¹ , Tiago Ferreira¹ , Ema Lacerda Nobre², Ana Tornada³ 

Resumo:

A adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma-X é uma doença rara caracterizada por uma mutação no gene *ABCD1*, que resulta no aumento de ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML).

Reportamos o caso de um homem de 23 anos com adinamia, hiperpigmentação da pele, episódios de náuseas e hipoglicemia desde os 13 anos. Admitido por mal-estar geral, vômitos, dor abdominal e cefaleia. Apresentava-se hipotenso, taicárdico, desidratado, pálido, emagrecido, e com dor à palpação no hipocôndrio direito. Tinha hiperpigmentação da pele e língua. O estudo etiológico revelou lesão renal aguda com acidose metabólica, hiponatremia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia e cetonúria. Ficou internado tendo-se confirmado o diagnóstico de insuficiência supra-renal primária com aumento de AGCML compatível com o diagnóstico de adrenoleucodistrofia, confirmado após análise do gene *ABCD1*.

Este caso ilustra como uma doença genética pode passar despercebida até à idade adulta, sendo necessário um elevado índice de suspeição para o seu correto diagnóstico.

Palavras-chave: Adrenoleucodistrofia/genética; Insuficiência Suprarrenal.

Abstract:

X-linked adrenoleukodystrophy is a rare disease characterized by a mutation in the *ABCD1* gene, resulting in the accumulation of very long-chain fatty acids (VLCFAs).

We report the case of a 23-year-old man presenting with adynamia, skin hyperpigmentation, and occasional episodes of nausea and hypoglycemia since he was 13-years-old. He was admitted due to general discomfort, vomiting, abdominal

pain, and headache. Upon admission, he presented with hypotension, tachycardia, dehydration, pallor, weight loss, and tenderness in the right hypochondrium. His skin and tongue were both hyperpigmented. Etiological investigation revealed acute kidney injury with metabolic acidosis, hyponatremia, hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperbilirubinemia, hypoglycemia, and ketonuria. He was hospitalized and diagnosed with primary adrenal insufficiency with the accumulation of VLCFAs, consistent with adrenoleukodystrophy, that was confirmed after analysis of the *ABCD1* gene.

This case report illustrates how a genetic disease can go unnoticed until adulthood, requiring a high index of suspicion.

Keywords: Adrenal Insufficiency; Adrenoleukodystrophy/genetics.

Introdução

O diagnóstico de insuficiência supra-renal primária é estabelecido através de valores elevados de ACTH (hormona adrenocorticotrofina) e de cortisol diminuídos.¹ O seu estudo obriga à exclusão de possíveis causas medicamentosas e adrenalite autoimune, esta última confirmada através da pesquisa do anticorpo anti-21-hidroxilase (AC anti-21OH), o qual possui um elevado grau de especificidade (>99%) e de sensibilidade (>90%).² Nos pacientes do sexo masculino, deve ser igualmente realizada a pesquisa de ácidos gordos de cadeias muito longas (AGCML) e, se estiverem aumentados, deve efetuar-se teste genético para confirmação diagnóstica de adrenoleucodistrofia (ALD), mesmo na ausência de sintomas neurológicos.³

A adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X (ALD-X) é uma doença rara, embora seja a doença peroxissomal mais frequente, tendo sido descrita pela primeira vez em 1923. Resulta no aumento de AGCML devido a uma mutação no gene *ABCD1* (*adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC), subfamily D, member 1 gene*).⁴ Esta mutação está localizada no cromossoma Xq28, que codifica o transportador ABC, através do qual passam cadeias muito longas de ácidos gordos até ao peroxissoma.⁵

A forma de apresentação da adrenoleucodistrofia é variada, sendo caracterizada por diferentes fenótipos,

¹Serviço de Medicina Interna 1 - Setor A, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa, Portugal

²Serviço de Endocrinologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa, Portugal

³Serviço de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa - Clínica Universitária Medicina I, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.177>

nomeadamente insuficiência supra-renal isolada, adreno-leucodistrofia cerebral pura ou com envolvimento cerebelar e adrenomielseuropatia (AMN) pura ou com envolvimento cerebral. No entanto, não existe uma relação estabelecida entre genótipo-fenótipo, o que significa que diferentes fenótipos podem ser observados dentro da mesma família.⁶

Em cerca de 30%-40% dos casos, a manifestação inicial é a insuficiência supra-renal primária, ocorrendo geralmente no início da primeira década de vida. Cerca de 8%-10% dos indivíduos apresentam insuficiência adrenal isolada, sem sinais ou sintomas neurológicos.³

A adrenomielseuropatia surge habitualmente entre os 20 e os 40 anos e é caracterizada por rigidez progressiva, paraparesia espástica, parestesias, dor neuropática, incontinência fecal, bexiga neurogénica e disfunção sexual.⁷ Quando existe a suspeição de adrenomielseuropatia, e dependendo dos sintomas apresentados, devem ser realizados exames complementares de diagnóstico, como ressonância magnética medular, eletromiograma, potenciais evocados neurosensitivos, entre outros. A maioria dos doentes que apresentam insuficiência supra-renal isolada desenvolve mielopatia progressiva a partir dos 35 anos.

O envolvimento cerebral raramente é a forma de apresentação inicial, surgindo habitualmente com a progressão da doença. Caracteriza-se por declínio cognitivo, alteração do comportamento, cefaleia, hemiparesia, ataxia, perda da acuidade visual, hipoacusia, convulsões, entre outros, dependendo da área cerebral afetada.⁸ Não obstante, as lesões cerebrais surgem antes dos sintomas, pelo que a realização de ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) sem contraste deve ser realizada, anualmente, a todos os doentes assintomáticos. As lesões são tipicamente bilaterais, embora o envolvimento unilateral seja possível, acometendo sobretudo a região occipito-parietal (sendo que em 15% dos casos existe envolvimento do lobo frontal).⁹

Os doentes com ALD e insuficiência supra-renal devem fazer terapêutica substitutiva com glicocorticoides e fludrocortisona. Naqueles que apresentam envolvimento neurológico, ainda não existe terapêutica eficaz para evitar a progressão da doença. Estes doentes podem ter indicação para realizar transplante de células hematopoiéticas alogénico (TCHA), de acordo com a extensão do envolvimento neurológico.¹⁰

Caso Clínico

Reportamos o caso de um jovem de 23 anos de idade, caucasiano, autónomo nas atividades de vida diária, desempregado, com história de abandono do 9º ano de escolaridade por problemas de concentração e dificuldade de manutenção da atividade laboral devido a adinamia, presente desde a adolescência.

Tinha como antecedentes pessoais história de acidente de viação aos 2 meses de idade, com traumatismo hepático e crânio-encefálico (fratura parietal esquerda), sem

sequelas. Era ex-fumador (0,6 unidades maço ano), sem hábitos etanólicos ou toxicofílicos. Não tinha filhos e desconhecia antecedentes familiares de insuficiência supra-renal ou doenças neurológicas, referindo, no entanto, história de atrofia do nervo óptico em três homens da família (avô, tio-avô e primo paternos), não investigada. Tinha um irmão e uma irmã, aparentemente saudáveis. Não havia conhecimento de consanguinidade entre os pais. Não tomava nenhuma medicação em ambulatório.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por um quadro com cinco dias de evolução caracterizado por mal-estar generalizado, cefaleia holocraniana intermitente com foto e fonofobia, sem características de hipertensão intracraniana, acompanhada de vômitos (3-4 por dia de conteúdo alimentar) e dor abdominal difusa, sem diarreia embora com fezes de consistência mais mole do que o habitual. Referiu ainda episódios de dor lombar bilateral, com irradiação para os flancos, com cinco meses de evolução. O registo clínico do doente (consultando o Registo de Saúde Eletrónico - RSE), incluía várias avaliações médicas desde a adolescência por queixas de náuseas, assim como vários episódios de hipoglicemia auto-limitados, nunca investigados.

Na admissão, o doente encontrava-se com aspeto emagrecido, vígil, consciente, orientado, com pressão arterial de 95/19 mmHg, frequência cardíaca de 117 bpm, apirético, com mucosas descoradas, desidratadas, anictéricas. Tinha hiperpigmentação da pele que se tornou mais intensa ao longo dos anos (Figs. 1 e 2) e língua com bordos escuros (Fig. 3). Apresentava desconforto na palpação dos flancos, sem defesa ou reação peritoneal, sem Murphy renal, e sem massas ou organomegalias palpáveis.

Analiticamente apresentava lesão renal aguda (ureia 92 mg/dL, creatinina 1,59 mg/dL para prévia de 0,60 mg/dL) com acidose metabólica ligeira, hiponatremia hipoosmolar (sódio 122 mmol/L e osmolaridade 255 mOsm/Kg), hipoglicemia (68 mg/dL), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 2,29 mg/dL), assim como glicosúria, corpos cetónicos e cilindros hialinos no sedimento urinário. A ecografia renal e abdominal não tinha alterações relevantes, pelo que ficou internado a cumprir fluidoterapia e estudo etiológico. Durante o internamento foi confirmado o diagnóstico de insuficiência supra-renal primária (cortisol de 2,8 ug/dL e ACTH >2000,0 pg/mL) pelo que iniciou terapêutica com hidrocortisona endovenosa, com melhoria clínica e correção das alterações metabólicas.

Dada a negatividade do anticorpo anti-21-hidroxilase (AC anti-21OH), foi realizada a pesquisa de AGCML, estando estes aumentados, o que foi compatível com o diagnóstico de adreno-leucodistrofia, posteriormente confirmado através de teste genético do gene *ABCD1*. O estudo complementar revelou ainda lipoproteína de baixa densidade de 126 mg/dL, hipotiroidismo (TSH 6,95 Uu/MI e T4 livre 1,59 ng/dL), e a RM-CE excluiu envolvimento neurológico.



Figura 1: Hiperpigmentação da pele.



Figura 3: Hiperpigmentação da língua.

Face à estabilidade clínica, com resolução dos sintomas, ganho de peso, aumento da vitalidade, e melhoria do raciocínio, teve alta medicado com hidrocortisona 10 mg (2 comprimidos ao pequeno almoço e 1 comprimido às 18



Figura 2: Evolução da hiperpigmentação da pele ao longo dos anos.

horas) e fludrocortisona 0,1 mg (1 comprimido ao pequeno almoço) por via oral, que mantém atualmente. Após a alta, o doente continuou a ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar, que incluiu Medicina Interna (Doenças Metabólicas), Endocrinologia, Neurologia, Genética e Nutrição, com evolução favorável e possibilidade de assegurar a sua atividade laboral. Aguarda-se estudo genético da mãe e irmãos.

Discussão

Este caso ilustra a importância de um elevado índice de suspeição para alcançar o diagnóstico de doenças genéticas que podem passar despercebidas até à idade adulta, como a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma-X. A sua apresentação inicial mais comum é a insuficiência da supra-renal, caracterizada por sintomas inespecíficos como fadiga, hipotensão, náuseas e vômitos, diarreia, dor muscular ou articular, tonturas, palpitações, cefaleia, sinais e sintomas de hipoglicemia e sintomas depressivos.¹¹ Esta variedade de sintomas inespecíficos leva, frequentemente, a diagnósticos incorretos como distúrbios gastrointestinais ou psiquiátricos.¹²

A crise adrenal é uma complicação frequente desta doença, necessitando de uma atuação rápida e precisa em contexto de urgência, sendo crucial o rápido reconhecimento desta entidade dado que quando não tratada pode culminar em choque, colocando a vida do doente em risco.¹² A prevenção destas crises é igualmente fulcral, sendo essencial o cumprimento terapêutico por parte dos doentes assim como a identificação de potenciais desencadeantes como infeções, dor não controlada, atividade física intensa e outras situações de stress como, acidentes e cirurgias.¹¹

Em relação ao envolvimento neurológico, inicialmente a abordagem terapêutica incluiu modificações dietéticas, óleo de Lorenzo e estatinas. Contudo, nenhuma destas intervenções foi eficaz.⁶ Com o avanço da investigação científica, foi demonstrado que o transplante de células hematopoiéticas alogénico (TCHA) representa o único tratamento modificador de prognóstico nos doentes neurologicamente assintomáticos com envolvimento cerebral ligeiro e nos doentes com sintomas neurológicos ligeiros. A eficácia deste procedimento está associada a uma taxa de sobrevivência de 52% aos 5 anos. Portanto, é fundamental realizar anualmente a RM-CE a fim de possibilitar a deteção precoce de envolvimento cerebral e, considerando a variedade de fenótipos na ALD-X, é crucial estar alerta para possíveis sinais e sintomas que possam indicar envolvimento cerebral.⁷ As alterações típicas identificadas na RM-CE incluem desmielinização do corpo caloso, podendo também manifestar-se com lesões em outras áreas da substância branca, e numa fase avançada, atrofia cerebral.⁹ Neste caso em particular, salienta-se o possível envolvimento cerebral manifestado por atrofia do nervo óptico em três elementos do sexo

masculino na família do doente, sem diagnóstico estabelecido, demonstrando a importância de uma história clínica detalhada. As principais causas de morte identificadas nos doentes submetidos a TCHA, incluem a falência terapêutica com progressão do envolvimento cerebral e a doença enxerto contra hospedeiro.¹³ O transplante de células hematopoiéticas afeta exclusivamente a progressão neurológica, não parecendo afetar o curso da disfunção adrenal.¹⁰

Atualmente, estão a ser conduzidos estudos de fase 3 de transplante autólogo em associação com terapia genética, em crianças com idades entre 4 e 17 anos com envolvimento neurológico em estádios iniciais. Este tratamento poderá ser uma alternativa para os doentes sem dador compatível para o TCHA.^{14,15} Contudo, existe ainda escassa informação sobre a eficácia destes tratamentos a longo prazo, e sobre os eventuais efeitos genotóxicos, que não estão totalmente esclarecidos.¹⁵ Nos doentes com ALD cerebral avançada e com AMN pura não existe nenhum tratamento dirigido com eficácia comprovada, sendo o tratamento exclusivamente de suporte, tornando imprescindível o envolvimento de uma equipa de cuidados paliativos.^{3,8,10}

Esta patologia exige um constante acompanhamento clínico para deteção precoce de novos sintomas, com controlo imagiológico regular, com a finalidade de iniciar precocemente tratamento dirigido e modificador de prognóstico. ■

Declaração de Contribuição

SR, TF, EN, AT – Conceção do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

SR, TF, EN, AT - Article design

All authors approved the final draft

Responsabilidades Éticas

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Sandra Rebelo - sandrarebelo13@gmail.com

Serviço de Medicina Interna 1 - Setor A, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa, Portugal

Rua Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa

Recebido / Received: 2023/11/22

Aceite / Accepted: 2024/01/18

Publicado online / Published online: 2024/07/05

REFERÊNCIAS

- Bornstein SR, Allolio B, Arit W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
- Wolff AB, Breivik L, Hufthammer KO, Grytaas MA, Bratland E, Husebye ES, et al. The natural history of 21-hydroxylase autoantibodies in autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2021;184:607-15. doi: 10.1530/EJE-20-1268.
- Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:118-26. doi: 10.1210/jc.2018-01307.
- Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol.* 2001;49:512-7.
- McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, Dong GX, Heinzer AK, Watkins PA, et al. Role of ALDP (ABCD1) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Cell Biol.* 2003;23:744-53. doi: 10.1128/MCB.23.2.744-753.2003.
- Moser HW, Moser AB, Smith KD, Bergin A, Borel J, Shankroff J, et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inher Metab Dis.* 1992;15:645-64. doi: 10.1007/BF01799621. Erratum in: *J Inher Metab Dis* 1992;15:918.
- Raymond GV, Moser AB, Fatemi A, Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington;2023.
- Van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol.* 2001;49:186-94. doi: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<186::aid-ana38>3.0.co;2-r.
- Mallack EJ, Turk BR, Yan H, Price C, Demetres M, Moser AB. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. *J Inher Metab Dis.* 2021;44:728-39. doi: 10.1002/jimd.12356.
- Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant.* 2005;9:55-62. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00447.x.
- Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:407-16. doi: 10.1210/jc.2014-3191.
- Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010;339:525-31. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a.
- 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;104:881-8. doi: 10.1182/blood-2003-10-3402. Erratum in: *Blood.* 2004;104:3857.
- Keam SJ. Elivaldogene Autotemcel: First Approval. *Mol Diagn Ther.* 2021;25:803-9. doi: 10.1007/s40291-021-00555-1.
- Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1630-8. doi: 10.1056/NEJMoa1700554.