

Insuficiencia suprarrenal debida a adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X diagnosticada en la edad adulta



Primary adrenal insufficiency due to X-linked adrenoleukodystrophy diagnosed in adulthood

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) es una enfermedad hereditaria que se presenta en varones en la edad infanto-juvenil, siendo más raros los casos en la edad adulta. La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) está presente en más del 50% de los pacientes y en un 10% es la única manifestación^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón diagnosticado de ISP a los 61 años y 6 años después de ALD-X. Como antecedentes patológicos refería dislipidemia, síndrome parkinsoniano desde hacía 3 años indicativo de enfermedad de Parkinson (EP) sin prueba de imagen por claustrofobia, e ISP desde hacía 6 años en tratamiento con hidrocortisona. Tenía una PA de 128/99 mmHg, sin cambio significativo desde posición decúbito supino a ortostática y la analítica mostraba un sodio y potasio normales. Al revisar su historia médica no se objetivó la etiología de la ISP, por lo que se solicitaron pruebas complementarias. La aldosterona fue 3,7 ng/dL (3,7-43), renina 17,6 μ U/mL (2,3-99), DHEA < 15 μ g/dL y testosterona 6,2 ng/mL (1,4-9,2). Los anticuerpos anti-21 hidroxilasa (anti-21OH) fueron negativos y la TAC abdominal mostró unas glándulas suprarrenales normales. Ante la negatividad de estas 2 pruebas en un varón con una afectación neurológica no filiada mediante prueba de imagen, se sospechó etiología genética y se solicitaron ácidos grasos de cadena muy larga (ACGML) en plasma, que resultaron elevados: C22:0 70,3 μ mol/L (51-113), C24:0 109,5 μ mol/L (44,5-9,4), C26:0 4,7 μ mol/L (0,2-0,8), ratio C24:0/C22:0 1,5 (0,5-0,8) y ratio C26:0/C22:0 0,06 (0,004-0,02). El estudio genético demostró la mutación E292 K c.[874G > A] (p.Glu292Lys) localizada en el exón 1 del gen *ABCD1* situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), descrita en la base de datos de ALD-X (<http://www.x-ald.nl>). La biopsia de piel reveló ACGML elevados en los fibroblastos y disminución de la proteína transmembrana peroxisomal (ALDP). Se realizó una RM cerebral abierta que no mostró alteraciones de la sustancia blanca. El DATscan (neuroimagen isotópica con ¹²³I-ioflupano) reveló una alteración muy marcada de la vía nigroestriatal bilateral. El paciente tenía un hijo de 24 años y una hija de 30 años. La hija presentaba ACGML elevados en plasma y la misma mutación en el gen *ABCD1*. Como manifestaba deseo gestacional, se derivó para consejo genético.

La ISP se debe a una destrucción gradual del córtex adrenal; las manifestaciones clínicas se desarrollan cuando se ha perdido al menos el 90%. Se produce un déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales suprarrenales. La etiología más frecuente es la adrenalitis autoinmune (AI), que representa el 70-90% de los casos, aislada o en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmune, seguida de las causas infecciosas y otras enfermedades menos frecuentes: metástasis adrenales bila-

terales, hemorragia suprarrenal bilateral, enfermedades infiltrativas, alteraciones genéticas, fármacos y cirugía³.

Para establecer la etiología de la ISP se utilizan pruebas complementarias siguiendo algoritmos en los que el primer paso es la determinación de anticuerpos anti-21OH⁴. Hasta 15 años después del diagnóstico están presentes en el 100% de los casos de AI; a partir de ese momento caen por debajo del 60% y pueden llegar a desaparecer; en ese caso, la falta de anticuerpos no podría excluir autoinmunidad⁵.

La ALD-X es una enfermedad con una incidencia estimada de uno cada 17.000 recién nacidos. Se caracteriza por una alteración de la betaoxidación de los ACGML \geq 22 C en los peroxisomas, con la consiguiente acumulación en el plasma y otros tejidos como la sustancia blanca cerebral, la médula espinal, la corteza suprarrenal y las células de Leydig testiculares, ocasionando daños celulares. La alteración está causada por una mutación en el gen *ABCD1* localizado en el cromosoma X. La mutación genera la ausencia o disfunción de la ALDP, que transporta los ésteres acilados de los ACGML del citosol al peroxisoma. Se han descrito 600 mutaciones diferentes y parece no existir una correlación genotipo/fenotipo. Existen varios fenotipos: las formas presintomáticas, insuficiencia suprarrenal aislada, ALD cerebral (infantil, juvenil y del adulto), la adrenomieloneuropatía (AMN) y las mujeres portadoras. Los fenotipos no son estáticos. Casi todos los varones presintomáticos desarrollarán con el tiempo ALD cerebral, AMN o ISP. Los varones con insuficiencia suprarrenal aislada pueden desarrollar ALD cerebral o AMN, y los varones con AMN pueden tener una afectación cerebral^{1,5,6}.

La ALD-X es una causa rara de ISP, pero puede llegar a explicar hasta el 5-10% de los casos. Se ha observado un retraso en el diagnóstico etiológico por esta causa de hasta 29 años^{2,7,8}. La ISP se presenta en el 50-86% los casos y a cualquier edad (20% en la edad adulta)^{6,9}. El tratamiento de la ISP en la ALD-X se realiza con glucocorticoides; sin embargo, no todos los pacientes precisan mineralocorticoides, como en nuestro caso, porque los ACGML se acumulan menos en la zona glomerular de la corteza suprarrenal y este déficit está presente aproximadamente en el 50% de los pacientes^{1,3,9}. Las mujeres portadoras no siempre están asintomáticas, como se pensaba. El 50% presenta manifestaciones neurológicas tipo AMN a partir de los 40-50 años, algunas con formas severas¹⁰. La ISP es muy rara (1%).

En la literatura científica existen otros casos similares al nuestro descritos en estudios sobre la etiología de la ISP. En el más extenso, Horrn et al. encuentran 3 casos de ALD-X entre 202 varones adultos con ISP⁸.

El paciente presenta un fenotipo tipo insuficiencia suprarrenal aislada porque la sintomatología neurológica que presenta es más compatible con una EP que con una AMN o ALD cerebral, y el DATscan apoya el diagnóstico de EP.

Ante un caso de ISP en un varón con anticuerpos anti-21OH negativos y TAC de glándulas suprarrenales normales debemos pensar en la ALD-X como causa etiológica, independientemente de la edad del paciente. Es un diagnóstico trascendente no solo por las implicaciones en el tratamiento, sino por la transmisión a la descendencia. Es importante la detección de las mujeres portadoras para su seguimiento clínico y consejo genético, como la hija de nuestro caso.

Bibliografía

1. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders R, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): Clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:1–14.
2. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child.* 2002;86:185–9.
3. De Miguel P, Torres E, Palacios N, Moreira M, Solache I, Martínez MA. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:1–35.
4. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275:104–15.
5. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1465–74.
6. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:1–8.
7. Pérez N, Yoldi A, Martí-Massó JF, Bilbao I. Adrenoleucodistrofia. Causa inusual de insuficiencia suprarrenal primaria. *Rev Clin Esp.* 2011;211:e55–7.
8. Horrn MA, Erichsen MM, Wolff AS, Mansson JE, Husebye ES, Tallaksen CM. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin Endocrinol.* 2013;79:316–20.
9. Burtman E, Regelman MO. Endocrine dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2016;45:295–309.
10. Lourenço CM, Simao GN, Santos AC, Marques W Jr. X-linked adrenoleukodystrophy in heterozygous female patients: Women are not just carriers. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:487–91.

Guillermo Serra Soler*, María Soledad Gogorza Pérez, Ana Jiménez Portilla y Vicente Pereg Macazaga

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gserseol@hotmail.com (G. Serra Soler).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.07.001>
2530-0164/

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.