

Varón con hiperpigmentación cutaneomucosa generalizada y deterioro neurológico

J. Guerrero-Fernández^a, R. Gracia Bouthelie^a, R. Velázquez Fragua^b, S.I. Pascual Pascual^b y R. Palencia Luaces^c

Servicios de ^aEndocrinología Pediátrica y ^bNeuropediatría. Hospital Infantil La Paz. Madrid. ^cServicio de Neuropediatría. Hospital Universitario de Valladolid. España.

CASO CLÍNICO

Niño de 9 años de edad, de raza blanca, remitido a consulta tras diagnosticarse de sordera neurosensorial bilateral de reciente aparición. Los padres le apreciaron melanodermia facial y de extremidades hacia los 2 años de vida y, posteriormente, hiperactividad, déficit de atención y retraso escolar progresivos que se hicieron más evidentes desde los 5 años. La adquisición de los hitos psicomotores parece haberse realizado normalmente hasta los 4 años de edad.

Antecedentes personales. Embarazo, parto y período neonatal inmediato sin incidencias. Enfermedades anteriores: alergia a ciertos alimentos y asma leve desde los 6 años.

Antecedentes familiares. Padres sanos, consanguíneos en cuarto grado. Hijo único. Aborto previo de 2 meses de gestación.

Exploración física. Buen estado general. Hiperpigmentación de predominio en zonas fotoexpuestas, codos y rodillas, así como en mucosa gingival en la que adopta distribución lineal (figs. 1 y 2). Cardiocirculatorio normal (PA, 103/57 mmHg). Abdomen sin masas ni visceromegalias. Genitales normales. Sistema nervioso: hipoacusia y cierta dificultad para la comunicación verbal. Resto aparentemente normal.

Exploraciones complementarias iniciales. Hemograma y bioquímica general sin alteraciones significativas. Ionograma: Na, 136 mmol/l; K, 4,5 mmol/l; Cl, 101 mmol/l. Mantoux: negativo. Fondo de ojo normal; agudeza visual disminuida.

PREGUNTA

¿Cuál es su diagnóstico?

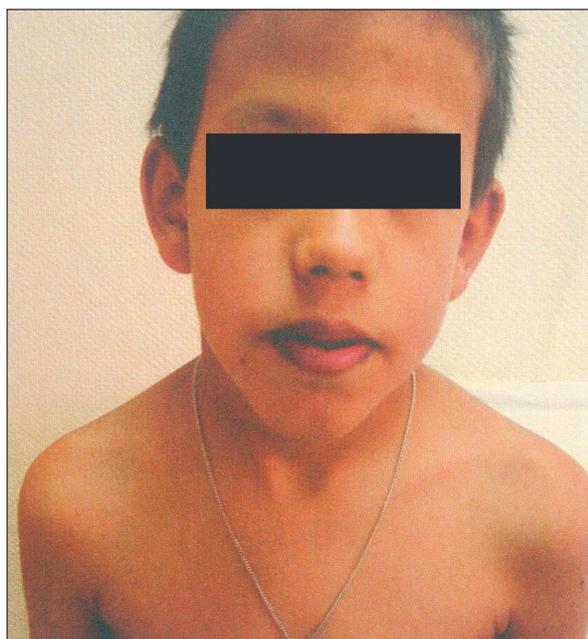


Figura 1. Hiperpigmentación facial, más evidente en labios.



Figura 2. Mucosa gingival hiperpigmentada con distribución característicamente lineal.

Correspondencia: Dr. J. Guerrero-Fernández.
Isla Paragua, 19, 1º B. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: jguerrerof@yahoo.es

Recibido en agosto de 2002.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X (ALD-X)

La hiperpigmentación cutánea en la distribución descrita evoca una insuficiencia suprarrenal primaria a pesar de la ausencia de manifestaciones clínicas y la normalidad del ionograma. Los resultados del cortisol en orina de 24 h: $1 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (valores normales [VN], 20-90) y la franca elevación de los valores plasmáticos de hormona adrenocorticotropa (ACTH), 3.400 pg/ml (VN, 10-55) confirman la situación descrita.

Atendiendo a la existencia de trastornos del comportamiento, deterioro progresivo del rendimiento escolar y sordera neurosensorial, se realizaron las siguientes investigaciones: electroencefalograma (EEG) normal; potenciales evocados auditivos y visuales que evidenciaron claros trastornos de la conducción y una resonancia magnética (RM) indicativa de adrenoleucodistrofia (fig. 3). La confirmación definitiva del diagnóstico vino dada por el resultado de los valores plasmáticos de los ácidos grasos de cadena muy larga: C26:0: 2,31 $\mu\text{mol/l}$ (VN, $0,55 \pm 0,17$); C24:0: 102 $\mu\text{mol/l}$ (VN, 38 ± 14), cocientes C24:0/C22:0: 2,2 (VN, $0,77 \pm 0,12$) y C26:0/C22:0: 0,051 (VN, $0,012 \pm 0,004$).

La ALD-X es un trastorno metabólico de la betaoxidación peroxisomal que provoca una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en todos los tejidos y fluidos del organismo. La alteración genética responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq28)¹⁻³ habiéndose descrito más de 200 mutaciones¹.

Se describen seis formas de presentación clínica:

1. *ALD-X cerebral infantil*. Es la más frecuente y suele iniciarse entre el primer y tercer año de edad con una insuficiencia suprarrenal primaria (melanodermia) a la que siguen sutiles cambios cognitivos y del comportamiento (fracaso escolar y/o déficit de atención). Tras meses o años se hace evidente un deterioro neurológico que, con rapidez, evoluciona a ceguera y/o déficit auditivo y demencia. La fase final del proceso es un estado vegetativo sobreviniendo la muerte entre el tercer y décimo año del comienzo de la enfermedad²⁻⁶. En el 10% de los casos falta la insuficiencia adrenal².

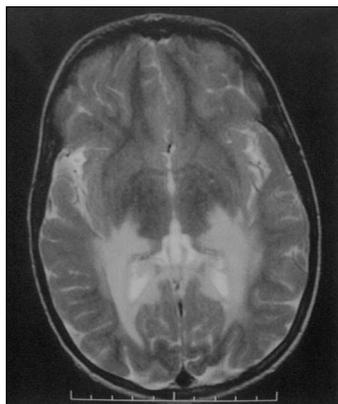


Figura 3. RM cerebral con contraste (corte axial): alteración de la sustancia blanca periventricular posterior.

2. *ALD-X cerebral del adolescente y del adulto*.

3. *ALD-X suprarrenal exclusiva* (10-15% de los casos). Durante años evoluciona como insuficiencia adrenocortical aunque con alto riesgo de desarrollar enfermedad neurológica a largo plazo^{1,3-5}.

4. *Adrenomieloleucodistrofia*. Acontece en adultos jóvenes que desarrollan, durante años, una paraparesia espástica con alteración esfinteriana¹⁻³. La insuficiencia suprarrenal sucede en el 90% de los casos².

5. *ALD-X asintomática*. Es excepcional, caracterizándose por la alteración exclusivamente bioquímica¹.

En cuanto al diagnóstico, la elevación de AGCML en plasma constituye el dato analítico patognomónico^{1,3-5}. También es característica la imagen en la RM (formas cerebrales) que muestra cambios distintivos de la sustancia blanca periventricular en la zona parietooccipital en el 85% de los casos y frontal en el 15%^{2,3,5,6}.

Es esencial una investigación en familiares del caso índice mediante la determinación de AGCML en plasma y, cuando fuera factible, el estudio genético⁴.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos constituye el único tratamiento realmente eficaz^{1-4,6}, siempre que se realice en fases precoces de la enfermedad, sin deterioro neurológico o siendo éste mínimo^{1,2}. Otras terapias, como la dietética en sujetos asintomáticos (restricción en la ingesta de AGCML y aporte de aceites monoinsaturados) o las basadas en esteroides e inmunosupresores no han demostrado ser resolutivas a medio ni largo plazo¹⁻³.

A modo de conclusión, recalamos la importancia de un diagnóstico precoz de ALD-X para optimizar la eficacia del trasplante; en este sentido, debe investigarse esta posibilidad diagnóstica en todo varón con signos sugerentes de insuficiencia suprarrenal, más aún si existe deterioro neurológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Gärtner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 1998;29:3-13.
- Madero L, Sevilla J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la adrenoleucodistrofia ligada al X. *Rev Neurol* 2001;33:225-7.
- Mingorance Delgado A, Taberero Pérez E, Tapia Muñoz J, Martín Aguado MJ, Lloret Sempere T, Flores Serrano J. Adrenoleucodistrofia ligada a cromosómica a propósito de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999;50:509-12.
- Ronghe MD, Berton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster NH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleucodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 2002;86:185-9.
- Crumrine PK. Degenerative Central Nervous System diseases. *Pediatr Rev* 2001;22:370-9.
- Stephenson DJ, Bezmen L, Raymond GV. Acute presentation of childhood adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 2000;31:293-7.