

6

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Girós M¹; Gutiérrez-Solana L. G²; Pedrón C²; Coll J³; Pineda M⁴; Campistol J⁴; L Gómez⁴; Coll M J¹; Ruiz M¹; Badell I⁵; Daniel M⁵; Pàmols T¹

¹Institut de Bioquímica Clínica, Barcelona.

²Servicio de Neuropediatría, Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Niño Jesús, Madrid.

³Servicio de Neurología.
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

⁴Servicio de Neuropediatría, Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

⁵Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Palabras clave: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, ácidos grasos de cadena muy larga, ALDp, GTO/GTE, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Correspondencia:

Dra. Marisa Girós.

Instituto de Bioquímica Clínica. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, CDB, Hospital Clínic.

C/ Mejàia Lequerica, s/n. Edificio Helios III, Planta baja, 08028 Barcelona.

Teléfono: (93) 227 56 00 Ext. 7584; Fax: (93) 227 56 68.

e-mail: mgiros@clinic.ub.es

Resumen

La Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es la enfermedad peroxisomal más frecuente, con una incidencia de 1:16.800 (hemicigotos y heterocigotas sintomáticas). Presenta gran variabilidad fenotípica, desde una forma grave cerebral infantil (CCALD) a individuos asintomáticos, pasando por una forma de paraparesia lentamente progresiva del adulto o adrenomieloneuropática (AMN).

Las heterocigotas pueden presentar la clínica adulta más suave. El gen ABCD1 está implicado en la X-ALD y codifica para una proteína transportadora peroxisomal del tipo de las "ATP-binding cassette", la ALDp. La ALDp está involucrada en el transporte de sustratos del citoplasma al lumen peroxisomal y hay evidencias de que también puede estar implicada en procesos mitocondriales. La patogénesis de la X-ALD no está del todo aclarada. Además del gen ABCD1, parecen estar implicados en la expresión fenotípica otros genes moduladores. Alteraciones en la ALDp producen la acumulación patognomónica de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), que es utilizada como marcador bioquímico de diagnóstico en la X-ALD; la expresión de la ALDp sólo puede utilizarse para el diagnóstico de la X-ALD en un 80% de los casos. El estudio de mutaciones en el gen ABCD1 muestra que la mayoría de las mutaciones son particulares, por lo que no se utilizan para el diagnóstico inicial en los varones, pero es indispensable en el de las heterocigotas, ya que un 15% presentan normalidad de los AGCML. En el diagnóstico prenatal, las mutaciones del gen ABCD1 son el parámetro de elección, seguido de los AGCML. El consejo genético en estas familias permite la detección de los varones presintomáticos. Como terapia preventiva, en los niños neurológicamente asintomáticos y con resonancia magnética cerebral (RMC) normal, especialmente en los menores de 10 años, se recomienda una ingesta baja en AGCML y la administración de una mezcla de glicerol trioleato (GTO) y glicerol trierucato (GTE) denominada aceite de Lorenzo, para

disminuir los AGCML, ya que parece ser menor el riesgo de desarrollar una forma cerebral de X-ALD. En la actualidad, el único tratamiento efectivo en la forma cerebral de X-ALD es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Esta terapia se recomienda en pacientes con evidencia de enfermedad cerebral precoz, pero bien definida por RMC. Se está utilizando un modelo murino para la experimentación de la viabilidad de la terapia génica y otras terapias farmacológicas basadas en la sobreexpresión de la proteína redundante ALDr.

Introducción

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad peroxisomal con una incidencia estimada de 1:42.000 nacimientos y una frecuencia de portadores de 1:16.800 (hemicigotos y heterocigotas) (1). Clínicamente se trata de una enfermedad polimorfa que puede afectar el cerebro, la médula espinal, las glándulas adrenales y los testes. La demostración de inclusiones lamelares en las glándulas adrenales (2) y de que éstas se trataban de moléculas de colesterol esterificadas con ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) (3), incluyó a la X-ALD en el grupo de enfermedades por acumulación de lípidos. Posteriormente, Singh y col. (4) demostraron la incapacidad para degradar los AGCML en la X-ALD. Mosser y col. (5) demostraron que el gen ABCD1 está implicado en la XALD y que codifica para la proteína ALDp, alterada en estos pacientes. La ALDp es una proteína de transporte peroxisomal perteneciente a la familia de las ATP-binding cassette, que interviene en el proceso de transporte de sustratos lipídicos, entre ellos, los AGCML, desde el citoplasma al lumen del peroxisoma.

Fenotipos de la X-ALD

La X-ALD presenta diferentes formas fenotípicas, que se clasifican en función de la edad de aparición de los

síntomas y del tipo de afectación del sistema nervioso. La afectación adrenal puede presentarse a cualquier edad y es independiente del tipo de afectación neurológica. En los adultos puede existir una disfunción testicular (Tabla I).

Fenotipos distintos pueden coexistir dentro de una misma familia, por lo que parece probable que exista un gen modificador que altere las manifestaciones fenotípicas (6), aunque no se excluyen factores ambientales y epigenéticos. Incidiendo en este último aspecto, nuestra experiencia en más de 100 casos de X-ALD en España muestra que la prevalencia de las formas cerebrales adultas es superior a la esperada, en comparación con los datos de otros países (USA, Países Bajos y Francia) (7).

- *Forma cerebral infantil (CIALD)*

La forma cerebral infantil (CIALD), de presentación desde los 2 hasta los 10 años, representa un 34% en nuestra población. Los primeros síntomas consisten en labilidad emocional, hiperactividad, problemas escolares y alteraciones auditivas y visuales. Después de la aparición de los primeros síntomas, la evolución a estado vegetativo suele ser muy rápida (de 2 a 4 años).

La presentación del fenotipo cerebral puede iniciarse en la adolescencia (CAAdolALD) y en la edad adulta (CAALD), de un 7 a un 14% de los X-ALD respectivamente en nuestra población. En este último grupo, los pacientes pueden diagnosticarse erróneamente como esquizofrenia u otros desórdenes psiquiátricos.

- *Adrenomieloneuropatía (AMN)*

En contraste con el fenotipo CIALD, la adrenomieloneuropatía (AMN) (27% en nuestra población) es de curso muy lento y exclusivo de la edad adulta, entre la segunda y cuarta década. La enfermedad afecta a la médula espinal y se presenta con alteración en la marcha, debilidad e insensibilidad en las piernas, alteraciones esfinterianas e impotencia. La insuficiencia adrenal está

Tabla I. Fenotipos de la Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD)

Forma cerebral infantil <i>CIALD</i>	Aparición antes de los 10 años. Desmielinización de tipo inflamatorio. Alteración del comportamiento. Pérdida de la capacidad intelectual. Progresión rápida. Insuficiencia adrenal primaria (en la mayoría de casos subclínica). Estado vegetativo entre 2 y 4 años después de la aparición de síntomas.
Adolescente Cerebral <i>CAAdoLALD</i>	Inicio en la segunda década. Progresión idéntica a la forma <i>CIALD</i> .
Cerebral Adulto <i>CAALD</i>	Inicio en la tercera década. Progresión idéntica a la forma <i>CIALD</i> .
Errores diagnósticos	Esquizofrenia y trastornos psicóticos.
Adrenomieloneuropatía <i>AMN</i>	Aparición en la tercera década (28±9). Polineuropatía. Afectación medular de vías largas (cordones laterales y posteriores). Reacción inmune inexistente o leve. Encéfalo afectado en un 45% de los casos en los últimos estadios de la enfermedad. Progresión muy lenta (décadas). Insuficiencia adrenal primaria (a menudo).
Errores diagnósticos	Esclerosis múltiple o paraparesia espástica familiar.
Addison	Insuficiencia adrenal primaria. No se presenta afectación neurológica.
Presintomáticos	Alteraciones bioquímicas sin anomalías neurológicas o endocrinas.
Heterocigotas sintomáticas	Aparición de síntomas similares a la <i>AMN</i> más leves y a partir de la cuarta década.

presente en 2/3 de los pacientes AMN. Los cambios cerebrales se desarrollan en la mitad de los pacientes y presentan una evolución similar a la CAALD. En muchas ocasiones, estos pacientes son erróneamente diagnosticados como esclerosis múltiple o paraparesia espástica de origen familiar. Se han descrito formas del adulto de inicio similar a la degeneración olivopontocerebelosa (AOPC) (8).

- *Addison y asintomático*

De un 10% a un 20% de los pacientes X-ALD sólo padecen insuficiencia suprarrenal, Addison primario, sin afectación neurológica, y otros son asintomáticos libres de disfunción adrenal y neurológica, con sólo elevación de los AGCML. Estos pacientes tienen un riesgo muy elevado de desarrollar los fenotipos antes mencionados. Es importante remarcar que, en la sociedad occidental, la X-ALD es la segunda causa de Addison después de la tuberculosis (9).

- *Fenotipo de las mujeres heterocigotas de X-ALD*

Más de la mitad de las heterocigotas presentan alteración neurológica. Suele iniciarse a partir de la cuarta década con una progresión muy lenta y síntomas parecidos a la AMN. La afectación cerebral y adrenal es muy rara y pueden ser diagnosticadas erróneamente como esclerosis múltiple.

Fisiopatología

La patogénesis en la X-ALD se relaciona directamente con la acumulación de AGCML. Sin embargo, el descubrimiento de la proteína ALDp como defecto básico en la X-ALD abre la posibilidad de que, además, puedan estar implicadas otras funciones relacionadas con esta proteína. Es de vital importancia remarcar que la patología presente en las formas cerebrales difiere fundamentalmente de la AMN y que el modelo murino deficiente en ABCD1 presenta un fenotipo AMN, sin afectación cerebral con inflamación (10).

- Patología en la X-ALD cerebral

En las formas cerebrales las lesiones desmielinizantes se localizan en las zonas parieto occipitales de la mielina asociadas a un importante componente inflamatorio. Los causantes de la destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos son linfocitos, astrocitos y macrófagos reactivos. Los linfocitos se localizan en los bordes de las zonas desmielinizadas, mientras que los astrocitos y macrófagos están en las zonas morfológicamente normales o levemente afectadas. Estas últimas células muestran la presencia de TNF-alfa e interleucinas (IL-1), así como complejos de histocompatibilidad (Clase II MCH), factores de crecimiento (β -TGF) y moléculas CD1. La mayoría de los linfocitos son células T (CD8) citotóxicas, que infiltran materia blanca morfológicamente normal. Es importante resaltar que la muerte de los oligodendrocitos es por citolisis y no por apoptosis, y que todavía está abierta la cuestión de si la reacción inflamatoria es primaria causando desmielinización o secundaria a un proceso inicial de desmielinización. En la actualidad, parece más plausible que la presencia de lípidos complejos con AGCML como gangliósidos, fosfolípidos o proteolípidos (PLP) puedan ser los antígenos iniciadores de la cascada inflamatoria. Estos antígenos serían específicos del sistema nervioso central. Se ha demostrado la relación directa entre la acumulación de C26:0 en la materia blanca en todos los fenotipos y la disminución de proteínas relacionadas con el metabolismo de los AGCML, como la BG1 (sintetasa de acil-derivados de los AGCML de localización microsomal) y la PMP69 (proteína peroxisomal de transporte homóloga en un 25% a la ALDp), postulando la existencia de una predisposición al desencadenamiento del proceso inflamatorio en el sistema nervioso previo al desarrollo de la enfermedad y que está relacionado con los fenotipos (11).

- *Patología en la AMN*

En la AMN se presenta básicamente una axonopatía distal y la respuesta inflamatoria es, por definición, inexistente o bien muy leve. La lesión espinal consiste en la pérdida de axones y de vaina de mielina principalmente en los tractos gráciles y córtico-espinales. Las lesiones en los nervios periféricos son variables. No hay, aparentemente, pérdida neuronal. Sin embargo, se ha podido observar, en las neuronas de AMN, numerosas inclusiones lipídicas mitocondriales. Estos hallazgos sugieren que, paralelamente a la alteración peroxisomal, puede existir un defecto mitocondrial que contribuya al proceso de desmielinización en los tractos espinales a través del fallo en el transporte axonal dependiente de ATP (12).

Además de la afectación del sistema nervioso central y de los nervios periféricos, también se encuentran implicadas las glándulas adrenales y los testes.

- *Patología de las glándulas adrenales*

La ALDp sólo se localiza en la corteza de las adrenales y no en la médula. La base de la patología adrenal estaría en:

- a) La incapacidad de metabolizar los AGCML, produciendo una acumulación de éstos en forma de ésteres de colesterol, que se presentan como agregados lamelares de lipoproteínas. Las células que poseen dichas acumulaciones presentan una reducción tanto de los enzimas mitocondriales como microsomales, que a la larga conducen a una atrofia celular.
- b) El secuestro del colesterol en forma de ésteres de AGCML, disminuye su utilización como precursor para la síntesis de las hormonas esteroídicas.
- c) Un exceso de AGCML en la membrana plasmática altera la estructura de la misma y modifica la función de los receptores de la ACTH.

- Patología de los testes

En los testículos de los pacientes de X-ALD se detectan inclusiones de lípidos en las células de Leydig, con pérdida de las mismas. También se observan cambios degenerativos en los tubos seminíferos.

Mutaciones en el gen ABCD1 en la X-ALD

La X-ALD es una enfermedad ligada al cromosoma X. Estudios de ligamiento y de clonación posicional localizaron el gen ABCD1 en el cromosoma Xq28. El gen ABCD1 codifica para una proteína de la membrana peroxisomal, con estructura de transportador del tipo "ATP-binding cassette" subfamilia D. Las mutaciones se localizan a lo largo de sus 10 exones y zonas flanqueantes intrónicas siendo, habitualmente, particulares para cada familia. En general, no existe correlación entre fenotipo y genotipo. La existencia de numerosos pseudogenes en diferentes autosomas complica el estudio mutacional (13).

Diagnóstico de la X-ALD

El diagnóstico de la X-ALD se basa en la presentación clínica, en la neuroimagen y en el estudio de los AGCML. El diagnóstico bioquímico en los familiares de un paciente con X-ALD es crucial, ya que permite diagnosticar a los varones hemicigotes presintomáticos, en los que es posible la instauración de un tratamiento preventivo, y a las mujeres heterocigotas, a las que se les podrá ofrecer un consejo genético.

Diagnóstico de los hemicigotos de X-ALD

El incremento de los AGCML en suero, concretamente del ácido hexacosanoico (C26:0), del ácido lignocérico (C24:0) y la relación de ellos con el ácido behénico (C22:0) permite el diagnóstico de todos los pacientes

afectos de X-ALD. La dosificación se lleva a cabo mediante cromatografía de gases. El material utilizado es suero (1 ml), no requiriendo este tipo de muestra una conservación especial. La determinación de los AGCML y de los ácidos poliinsaturados en células sanguíneas permite no sólo el diagnóstico, sino también la detección de carencias que se presentan en estos pacientes (14). Por lo tanto, se recomienda la utilización de sangre total recogida sobre EDTA para el análisis completo. Sólo se han descrito dos casos de falsos negativos en suero (15 y 16), confirmándose posteriormente la enfermedad por el análisis de AGCML en fibroblastos cultivados. El estudio mutacional corrobora el diagnóstico, pero no añade más información sobre el curso clínico del paciente. Lo mismo ocurre si se estudia la proteína ALDP con el inconveniente de que sólo es aplicable a un 80% de los casos de X-ALD que no la expresan.

Diagnóstico de Heterocigotas de X-ALD

El estudio de la mutación es definitivo para la identificación de las heterocigotas, ya que la utilización de los incrementos de los AGCML en suero y/o fibroblastos permite tan sólo la detección de un 80% de las heterocigotas obligadas; por lo tanto, la determinación exclusiva de este parámetro, en el caso de normalidad, no excluye el estado de portador para la X-ALD.

Diagnóstico prenatal

En la X-ALD es prerequisite indispensable la determinación del sexo fetal para poder iniciar el diagnóstico prenatal. Como primera opción se lleva a cabo el estudio molecular directamente en vellosidades coriales sin cultivar, siendo éste el procedimiento de elección en aquellos casos en que se conozca la mutación del caso índice. En caso contrario, el estudio de la herencia del cromosoma X a través de marcadores polimórficos

puede servir también de prueba adicional al diagnóstico prenatal.

Como segunda opción se utilizarán los AGCML en células fetales (vellosidades coriales o células amnióticas) cultivadas que si bien puede realizarse en todos los casos de X-ALD requiere un proceso de cultivo de hasta 4 semanas. Por otra parte, han sido descritos dos errores diagnósticos utilizando los AGCML en vellosidades de corion cultivadas (17, 18), por lo que, en el caso de utilizarse exclusivamente este procedimiento, es preferible la determinación en amniocitos cultivados. La determinación de la ALDP en vellosidades coriales y células amnióticas cultivadas, en aquellas familias donde la ALDP no se exprese (un 80% de los pacientes) puede utilizarse en paralelo a los procedimientos descritos anteriormente, pero en ningún caso será utilizado exclusivamente (19).

Terapia en la X-ALD

En la X-ALD debe considerarse, por una parte, el tratamiento sintomático y, por la otra, el preventivo/curativo.

Tratamiento sintomático

Es necesario el control de la función adrenal (semestralmente), dando, en caso necesario, el tratamiento sustitutorio y previniendo las complicaciones que puedan aparecer cuando el paciente esté sometido a situaciones de estrés, infecciones o esté en período de crecimiento. El tratamiento de la espasticidad será tanto farmacológico (Bacofen) como fisioterapéutico. Si aparecen crisis comiciales se tratarán con fármacos antiepilépticos.

Tratamiento dietético preventivo

- *Bases bioquímicas.* Tanto la ingesta como la síntesis endógena a través del mecanismo de elongación microsomal son el origen de los AGCML en humanos. La disminución de la ingesta por sí sola

no consigue disminuir los AGCML, pero la adición de precursores que compiten con los ácidos grasos saturados (16:0, 18:0) en el proceso de elongación permiten reducir los niveles de C26:0 (20). Para ello se emplea una mezcla de glicerol trioleato/glicerol trierucato (GTO/GTE) en una proporción 4:1. A esta mezcla se la denomina aceite de Lorenzo.

- **Dieta:** Su objetivo es la restricción de AGCML (cuyo marcador principal es el C26:0), de las grasas saturadas (fuente para la formación endógena de AGCML) y la administración de GTO/GTE. La limitación de C26:0 a 5-10 mg/día es efectiva para disminuir los niveles de AGCML cuando se aporta GTO/GTE. Los AGCML se encuentran en los aceites vegetales (maíz, sésamo, cacahuete) en los pescados y carnes grasas y en los productos derivados de ellos, en la cubierta y cutícula de las plantas, en la piel y semillas de las frutas, en los granos y en los frutos secos. Los alimentos ricos en grasa, fundamentalmente saturada, son la leche y sus derivados, las carnes y pescados grasos, la yema de huevo y los aceites vegetales de sésamo y cacahuete. El aporte de grasas de la dieta debe pues limitarse a un 15% del aporte calórico total debiendo evitarse los alimentos particularmente altos en AGCML. La administración de GTO/GTE debe cubrir el 20% de las calorías diarias necesarias (2-3 ml /Kg por día). Esta mezcla no puede utilizarse para cocinar debido a la inestabilidad del GTE. Si se dan por separado, el GTE se puede proporcionar en 2-3 dosis diarias como una medicación y el GTO usarse para cocinar. Es importante evaluar las necesidades individuales tanto de energía, como de vitaminas y minerales especialmente en las fases de crecimiento. En el caso de que las necesidades energéticas no queden cubiertas con los alimentos permitidos y la mezcla de GTO/GTE, está indicada la inclusión de glucosa o polímeros de glucosa. Hay que procurar

un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales, ácido linoleico/ácido α -linolénico en un ratio 10-4/1 y particularmente ácido docosahexanoico (DHA).

El efecto secundario más frecuente de la administración de GTO/GTE es la trombocitopenia que responde a la eliminación temporal del GTE de la dieta, pudiendo reintroducirse en un plazo de 4 -6 semanas.

- **Fenotipos a aplicar:** En un principio y por razones éticas se aplicó a todos los pacientes afectados de X-ALD, independientemente del fenotipo que presentaran; sin embargo, después de 20 años de terapia (21), la evaluación de los resultados recomienda:

- La instauración de la dieta a los individuos asintomáticos o con Addison, con RMC normal, especialmente en los menores de 10 años, ya que en un estudio colaborativo con 89 individuos asintomáticos, seguidos como media $6,9 \pm 2,7$ años se observó que la reducción del ácido hexacosanoico (C26:0) mediante la terapia dietética estaba asociada a un riesgo menor de desarrollar alteraciones en la RMC (22).
- No se recomienda el inicio del tratamiento dietético en menores de 12 meses de edad, pues el tratamiento con aceite Lorenzo puede disminuir los niveles de DHA (22). En este momento no se recomienda iniciar el tratamiento en niños mayores de 8 años, asintomáticos desde el punto de vista neurológico, con RMC normal, ya que el riesgo de padecer una forma cerebral de X-ALD disminuye mucho después de esta edad (23).
- No aconsejarlo a los AMN, ya que no ha podido demostrarse un enlentecimiento en la evolución de este fenotipo, ya por sí misma de curso muy lento. En los casos en que el paciente haya iniciado la dieta y ésta sea bien tolerada, se recomienda proseguirla ya que no se puede descartar que, a largo plazo, pudiera prevenir

la aparición del componente inflamatorio cerebral que se detecta en el 45% de los casos.

- *Pauta de seguimiento*

Los pacientes susceptibles de poder necesitar trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) deben ser seguidos de forma periódica y protocolizada. Las bases para la detección precoz de la afectación cerebral incipiente son: la exploración neurológica, los estudios neuropsicológicos (24) y las pruebas neurorradiológicas (RM cerebral y RM espectroscópica) (25). La periodicidad debe ser como máximo semestral (23).

- *Parámetros clínicos*

- Control de peso y talla y exploración clínica completa.
- Examen neurológico, determinando la severidad mediante la escala de Kurtze o de Raymond. La presencia de síntomas neurológicos en el momento del TPH disminuye la probabilidad de un diagnóstico favorable (26).
- Evaluación neuropsicológica y de la inteligencia, utilizando aquellos tests que evalúen, de forma objetiva y mensurable, las funciones temporal-occipital y frontales (lenguaje y viso espacial en los pacientes de edad inferior a 7 años y en los mayores de 7 años, además, test de memoria inmediata y a largo plazo). Es importantísimo la evaluación de este parámetro ya que es el primero que se altera en los pacientes presintomáticos y es el punto de partida para un cambio de terapia (TPH) (24). Es necesario que se realicen los test cada 6 meses siendo evaluados por neuropsicólogos con experiencia en demencias.
- Resonancia magnética cerebral (RMC), siguiendo siempre el mismo protocolo. Debe ser cuidadosamente estandarizada (idénticos planos coronal, axial y sagital, en secuencias T1 y T2 con inyección de gadolinio). Las anomalías de la RMC preceden a los cambios neurológicos y neuropsicológicos entre 6 y 24 meses. Se reco-

mienda la monitorización con RMC cada 6 meses entre los 3 y 10 años y cada año después de esta edad (27). Normalmente las lesiones occipitales progresan más rápidamente que las frontales y las de la cápsula interna. Las lesiones deben ser cuantificadas según el método de Loes y col. (25). La presencia de captación de gadolinio se asocia con un pronóstico grave (28).

Las anomalías halladas en RMC espectroscópica pueden tener valor pronóstico (29). En este estudio, una relación N-acetil aspartato (NAA)/colina menor que 5 fue predictiva de progresión de la enfermedad, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83%.

- Funcionalismo adrenal. Se recomienda monitorización de la función adrenal con niveles de ACTH cada 6-12 meses, y siempre que haya síntomas de disfunción adrenal.
- Potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales.
- Otros controles opcionales: cardiológico.

- *Parámetros analíticos*

Respecto del control bioquímico: semestralmente deben controlarse los siguientes parámetros:

- Valoración de los ácidos grasos de cadena muy larga saturados, los monoinsaturados y los poliinsaturados cada 6 meses. Para ello es necesaria una muestra de sangre total recogida sobre EDTA (como mínimo 5 ml).
- Hemograma completo y recuento de plaquetas cada 3 meses.
- Función hepática (AST, ALT, GGT).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

- *Bases bioquímicas:* El TPH, ya sea a partir de médula osea, sangre de cordón o sangre periférica provee de una población de células hematopoyé-

ticas del donante que pueden entrar al sistema nervioso central y transformarse en microglía. Estas células son capaces de degradar los AGCML o de proveer factores correctivos que previenen la evolución de las formas cerebrales. La experiencia de algunos grupos como el de Krivit (USA) y el de Aubourg (Francia) apoyan esta hipótesis con 94 casos de TPH en pacientes de X-ALD (30).

- **Fenotipos a aplicar:** en la actualidad, se consideran candidatos a TPH aquellos pacientes en quienes habiéndose demostrado la alteración bioquímica de la X-ALD, muestran en el seguimiento evidencia de enfermedad precoz y bien definida (30). Las herramientas para la detección precoz de la afectación cerebral son: el examen neurológico, los tests neuropsicológicos la RMC y la RM espectroscópica.

En general debe considerarse TPH cuando un varón presenta lesiones nuevas en la RMC y acompaña signos de enfermedad progresiva: aumento de las lesiones en el seguimiento de RMC, captación de gadolinio típica, cambios característicos en la RM espectroscópica, afectación neuropsicológica progresiva o nuevos síntomas neurológicos (26).

- **Factores a tener en cuenta en el TPH:**

- a) La búsqueda de donante compatible debe realizarse inmediatamente después del diagnóstico bioquímico de un paciente asintomático de X-ALD.
- b) No se recomienda utilizar como donante una heterocigota de X-ALD.
- c) Tener en cuenta que la mortalidad es de un 10% empleando donantes de la familia y un 30% si el donante es no emparentado. En la actualidad se están obteniendo también buenos resultados con el uso de sangre de cordón incluso con donantes no idénticos (26).
- d) Es importante remarcar que el TPH no corrige la insuficiencia adrenal.

e) No debe usarse en pacientes X-ALD asintomáticos sin evidencia en la RMC de enfermedad inflamatoria, ya que la historia natural indica que la mitad no desarrollará ese fenotipo.

f) No está indicado el TPH en las formas cerebrales avanzadas (26 y 30).

- *Otros factores a considerar*

Según Krivit, es recomendable mantener los niveles bajos de AGCML; por lo tanto, no debe interrumpirse la dieta antes del TPH, ya que durante el TPH se produce la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo aumentando considerablemente los niveles de C26:0. Aubourg recomienda interrumpir la dieta con GTO/GTE 3 meses antes del TPH por los efectos que el tratamiento tiene sobre las plaquetas.

Una vez realizado el trasplante se debe determinar si ha sido efectivo mediante métodos de biología molecular (detección del gen de la X-ALD o por polimorfismos). Por otra parte, deben continuarse las RMC y los tests neuropsicológicos cada 6 meses durante los primeros tres años y, posteriormente, cada año.

Terapia génica

Basados en los resultados esperanzadores del TPH actualmente y, como prueba piloto, se están llevando a cabo trasplantes autólogos de médula ósea tras corrección génica basados en los experimentos de N. Cartier (31). En estos experimentos se demostró una corrección de la β -oxidación peroxisomal después de la transferencia viral del cDNA en fibroblastos y células hematopoyéticas.

Inmunosupresión

- *Bases bioquímicas:* La administración de inmunosupresores puede reducir o abolir la respuesta inflamatoria cerebral asociada a la forma rápida y

progresiva de la enfermedad. Las pruebas encaminadas a disminuir la respuesta inflamatoria no han demostrado beneficios clínicos. Se ha experimentado con β -interferon, ciclofosfamida, ciclosporina, inmunoglobulinas y pentoxifilina (32 y 33).

- *Terapia farmacológica*

Dentro de este apartado se recogen aquellas terapias basadas en el efecto de ciertos fármacos sobre los niveles de los AGCML.

Las estatinas, paralelamente a la disminución del colesterol, muestran una reducción de los AGCML en el suero de pacientes con X-ALD y aumentan la β -oxidación del C24:0 en los fibroblastos de pacientes con X-ALD, normalizando los niveles de AGCML.

Además, la lovastatina puede bloquear la inducción de la nítrico óxido sintasa inducible y de las citoquinas proinflamatorias en los astrocitos, microglia y macrófagos; puede traspasar la barrera hematoencefálica (34).

Algunas terapias farmacológicas, actualmente en fase de experimentación animal, están basadas en la sobreexpresión del gen ABCD2, que codifica para una proteína (ALDr) con el 66% de identidad con la ALDp. El gen ABCD2 muestra una compleja regulación en la que están involucrados diferentes receptores nucleares como SREBPs (sterol regulating element binding proteins), LXR (liver X receptor), hormona tiroidea y RXR (retinoid X receptor). Esta proteína sobreexpresada en el ratón "knockout" ALDP mejora el fenotipo clínico murino y normaliza los niveles de AGCML en todos los tejidos donde están incrementados. Por ello, la estimulación de la ALDr puede ser una estrategia diagnóstica (35).

Referencias

1. Bezman L., Moser A.B., Raymond G.V., Rinaldo P., Watkins P.A., Smith K.D., Kass N.E. y Moser H.W.

- Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening *Ann Neurol* 2001; 49:512-517.
2. Powers J.M., Schaumburg H.H. The adrenal cortex in adrenoleudystrophy. *Arch. Pathol* 1973, 96:305-310.
 3. Igarashi M., Schaumburg H.H., Powers J., Kishimoto Y., Kolodny E., Suzuki K. Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1976, 26:851-860.
 4. Singh I., Moser A.E., Moser H.W., Kishimoto Y. Adrenoleukodystrophy: impaired oxidation of very long chain fatty acids in white blood cells, cultured skin fibroblast and amniocytes. *Pediatr Res* 1984, 18:286-290.
 5. Mosser J., Lutz Y., Stoekel M.E., Sarde C.O., Kretz C., Douar A.M. y col. The Gene responsible for Adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Hum Mol Genet* 1994, 3:265-271.
 6. Maestri N.E. y Beaty T.H. Predictions of a 2-locus model for disease heterogeneity: applications to Adrenoleukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1992, 44:576-582.
 7. Ruiz M., Coll M.J., Pampols T., Giros M. X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDp in Spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998, 76: 424-7.
 8. Alfaro A., Girós M.L., Barceló A., Piqueras A., Martínez V. Olivopontocerebellar atrophy: phenotypic variant of X-linked, adult onset Adrenoleukodystrophy. *J Neurol* 1994, 241:S108.
 9. Dubey P., Raymond G.V., Moser A.B., Kharkar S., Bezman L. y Moser H.W. Adrenal insufficiency in asymptomatic Adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005, 146:528-532.
 10. Pujol A., Hindelang C., Callizot N., Bartsch U., Schachner M., Mandel J.L. Late onset neurological phenotype of the X-ALD gene in activation in mice: a mouse model for Adrenomyeloneuropathy. *Hum Mol Genet* 2002, 11: 499-505.
 11. Asheuer M., Bieche I., Laurendeau I., Moser A., Hainque B., Vidaud M. y Aubourg P. Decreased expression of ABCD4 and BG1 genes early in the pathogenesis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2005, 14:1293-1303.
 12. McGuinness M.C., Lu J.F., Zhang H.P., Dong G.X., Heinzer A.K., Watkins P.A., Powers J. y Smith K.D. Role of ALDp (ABCD1) and Mitochondria in X-linked Adrenoleukodystrophy. *Mol Cel Biol* 2003, 23:744-753.

13. Coll M.J., Palau N., Camps C., Ruiz M., Pampols T., Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy in Spain. Identification of 26 novel mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 relative females. *Clin Genet* 2005, 67:418-24.
14. Ruiz M., Pampols T. y Girós M. Glycerol trioleate/glycerol trierucate therapy in X-linked Adrenoleukodystrophy: saturated and unsaturated fatty acids in blood cells. Implications for the follow-up. *J Inher Metab Dis* 1996, 19:188-192.
15. Wanders R.J.A, Schutgens R.B.H., Brath P.G., Tager J.M., Van den Bosch H. Postnatal diagnosis of peroxisomal disorders: a biochemical approach. *Biochimie* 1993, 75:269-279
16. Kennedy C.R., Allen J.T., Fenson A.H., Steinberg S.J., Wilson R. X-linked Adrenoleukodystrophy with non-diagnostic plasma very long chain fatty acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57:759-761.
17. Carey W.F., Poulos P., Sharp P., Nelson P.V., Robertson E.F., Hughes J.L., Gill A. Pitfalls in the prenatal diagnosis of peroxisomal β -oxidacion defects by chorionic villus sampling. *Prenat Diag* 1994, 14:813-819.
18. Gray R.G.F., Green A., Cole T., Davidson V., Giles M., Schutgens R.B.H., Wanders R.J.A. A misdiagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy in cultured chorionic villus cells by the measurement of very long chain fatty acids. *Prenat Diag* 1995, 15:486-490.
19. Ruiz M., Coll M.J., Pampols T., Girós M. ALDP expression in fetal cells and its application in prenatal diagnosis of X-linked Adrenoleukodystrophy. *Prenat Diag* 1997, 17: 651-656.
20. Rizzo W.B., Watkins P.A., Philips M.W., Cremin D., Campbell B., Avignon J. Adrenoleukodystrophy: oleic acid lowers fibroblasts saturated C22-26 fatty acids. *Neurol* 1986, 36:357-361.
21. Moser H.W., Raymond G.V., Koehler W., Sokolowski P., Hanefeld F., Korenke G.C., Green A., Loes D.J., Hunneman D.H., Jones R.O., Lu S.E., Uziel G., Girós M.L., Roels F. Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleate-trierucate ("Lorenzo's oil") therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol.* 2003, 544:369-87.
22. Moser H.W., Raymond G.V., Lu S., Muenz L.R., Moser A.B., Xu J., Jones O., Melhem E.R., Dubey P., Bezman L., Brereton N.H. y Odone A. Follow-up of 89 Asymptomatic

- patients with Adrenoleukodystrophy treated with lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005, 62: 1073-1080.
23. Moser H.W. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neuro Rx*. 2006, 3:246-53.
 24. Cox Ch.S, Dubey P., Raymond G.V., Mahmood A., Moser A.B. y Moser H.W. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch. Neurol* 2006, 63:69-73.
 25. Loes D.J., Fatemi A., Melhem E.R., Gupte N., Bezman L., Moser H.W. y Raymond G.V. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003, 61:369-374.
 26. Baumann M, Korenke GC, Weddige-Diedrichs A, Wilichowski E, Hunneman DH, Wilken B, Brockmann K, Klingebiel T, Niethammer D, Kuhl J, Ebell W, Hanefeld F. Haematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. 2003 *Eur J Pediatr*. 162(1):6-14.
 27. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. 2005 *Pediatr Transplant*. 9(Suppl 7): 55-62.
 28. Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, Lu SE. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. 2000 *Neuropediatrics*.; 31(5):227-39.
 29. Eichler, F. S. MD; Barker, P. B. DPhil; Cox, C. PhD; Edwin, D. PhD; Ulug, A. M. PhD; Moser, H. W. MD; Raymond, G. V. MD Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. 2002 *Neurology*. 58(6):901-907.
 30. Peters Ch., Charnas L.R., Tan Y., Shapiro E.G., DeFor T., Grewal S.S., Orchard P.J., Abel S.L., Goldman A.I., Ramsay N.K.C., Dusenbery K.E., Loes D.J., Lockman L.A., Kato S., Aupourg P.R., Moser H.W. y Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004, 104:881-884.
 31. Cartier N. Gene therapy strategies for X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Mol Ther* 2001, 4:357-61.
 32. Korenke G.C., Christen H. J., Kruse B., Hunneman D.H., Hanefeld F. Progression of X-linked Adrenoleukodystrophy under interferon β therapy. *J Inher Metab Dis* 1997, 20:59-66.

33. Naidu S., Bresnan M.J., Griffin D., O'Toole S., Moser H.W. Childhood adrenoleukodystrophy. Failure of intensive immunosuppression to arrest neurologic progression. *Arch Neurol* 1988, 45:846-848.
34. Pai G.S., Kahn M., Barbosa E., Key LL., Craver J.R., Cure J.K., Betros R. y Singh I. Lovastatine therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical observation on 12 patients. *Mol Genet Metab* 2000, 69:312-322.
35. Pujol A., Ferrer I., Camps C., Metzger E., Hindelang C., Callizot N., Ruiz M., Pampols T., Girós M. y Mandel J.L. Funcional overlap between ABCD1 (ALDp) and ABCD2 (ALDr) transporters: a therapeutic target for X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2004, 13: 2997-3006.