



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

ISSN: 1984-0462

Sociedade de Pediatria de São Paulo

Schumacher Furlan, Fernanda Luiza; Lemes, Macleise Andres; Fuverki Suguimatsu, Ligia Cecilia; Furquim Pires, Carolina Teixeira; Santos, Mara Lucia Schmitz Ferreira

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN BRAZIL: A CASE SERIES

Revista Paulista de Pediatria, vol. 37, no. 4, 2019, October-December, pp. 465-471

Sociedade de Pediatria de São Paulo

DOI: 10.1590/1984-0462/2019;37;4;00015

Available in: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406062307011>

- How to cite
- Complete issue
- More information about this article
- Journal's webpage in redalyc.org

UABM
redalyc.org

Scientific Information System Redalyc

Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean, Spain and Portugal

Project academic non-profit, developed under the open access initiative

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X NO BRASIL: UMA SÉRIE DE CASOS

X-linked adrenoleukodystrophy in Brazil: a case series

Fernanda Luiza Schumacher Furlan^{a,*} , Macleise Andres Lemes^a ,
Ligia Cecilia Fuverki Suguimatsu^a , Carolina Teixeira Furquim Pires^a ,
Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos^b

RESUMO

Objetivo: Descrever pacientes com diferentes formas de adrenoleucodistrofia ligada ao X: pré-sintomática, adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral, adrenomieloneuropatia e insuficiência adrenal primária.

Métodos: Dados específicos relacionados a epidemiologia, fenótipo, diagnóstico e tratamento de 24 pacientes com adrenoleucodistrofia ligada ao X foram coletados. Realizou-se análise qualitativa, transversal e descritivo-exploratória, utilizando prontuários de um centro de referência em neuropediatria de Curitiba, Brasil, além de um questionário eletrônico.

Resultados: A maioria (79%) dos pacientes manifestou adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral, apresentando afasia, hiperatividade e distúrbios da visão como principais sintomas iniciais, que apareceram, em média, entre seis e sete anos de idade. Houve um atraso médio de 11 meses entre o início das manifestações e o diagnóstico. Os pacientes procuraram diagnóstico principalmente com neuropediatras, e os principais exames solicitados foram dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa e a ressonância magnética de crânio.

Conclusões: Todos os fenótipos da adrenoleucodistrofia ligada ao X, exceto mielopatia em mulheres, foram apresentados na amostra estudada, composta principalmente de crianças e adolescentes. Foram observados sinais e sintomas prevalentes na literatura. A maioria dos pacientes com adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral não recebeu diagnóstico em tempo hábil para a realização de transplante de medula óssea.

Palavras-chave: Adrenoleucodistrofia; Transtornos peroxissômicos; Doenças desmielinizantes; Transplante de medula óssea; Afasia; Insuficiência adrenal.

ABSTRACT

Objective: To describe patients with different phenotypes of X-linked adrenoleukodystrophy: pre-symptomatic, cerebral demyelinating inflammatory adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy and adrenal insufficiency only.

Methods: Specific data related to epidemiology, phenotype, diagnosis and treatment of 24 patients with X-linked adrenoleukodystrophy were collected. A qualitative cross-sectional and descriptive-exploratory analysis was performed using medical records from a reference center in Neuropediatrics in Curitiba, Brazil, as well as an electronic questionnaire.

Results: The majority (79%) of patients had cerebral demyelinating inflammatory adrenoleukodystrophy, presenting aphasia, hyperactivity and vision disorders as the main initial symptoms. These symptoms appeared, on average, between six and seven years of age. There was a mean delay of 11 months between the onset of symptoms/signs and the diagnosis. Patients sought diagnosis mainly with neuropediatricians, and the main requested tests were dosage of very long chain fatty acids and brain magnetic resonance.

Conclusions: All phenotypes of X-linked adrenoleukodystrophy, except for myelopathy in women, were presented in the studied population, which mainly consisted of children and adolescents. Prevalent signs and symptoms registered in the literature were observed. Most of the patients with cerebral demyelinating inflammatory adrenoleukodystrophy were not diagnosed in time for hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: Adrenoleukodystrophy; Peroxisomal disorders; Demyelinating diseases; Bone marrow transplantation; Aphasia; Adrenal insufficiency.

*Autor correspondente. E-mail: flsfurlan@gmail.com (F.L.S. Furlan).

^aFaculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

^bHospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil.

Recebido em 11 de abril de 2018; aprovado em 12 de julho de 2018; disponível on-line em 04 de junho de 2019.

INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia é um distúrbio genético raro ligado ao cromossomo X (X-ALD) que afeta 1:15.000 a 25.000 indivíduos em todo o mundo, predominantemente do sexo masculino.^{1,2} Resulta de mutações no gene que codifica o transportador peroxissomal ABCD1 (adenosina trifosfato — Subfamília D de Transportador de Cassetes de Ligação de ATP, membro 1), localizado no braço longo do cromossomo X, Xq28. Uma vez que essa proteína de membrana é responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia muito longa (*Very Long Chain Fatty Acid* — VLCFA) em peroxissomos, a fim de promover sua degradação por oxidação, o distúrbio é caracterizado por seu acúmulo em tecidos e fluidos corporais. Consequentemente, leva à insuficiência adrenal e desmielinização axonal.^{1,3}

Os mecanismos exatos pelos quais o excesso de VLCFA leva à neurotoxicidade ainda são desconhecidos, mas presume-se que ele promove instabilidade da membrana celular e estresse oxidativo.¹ Os indivíduos afetados podem apresentar várias manifestações, que variam de acordo com o envolvimento isolado, simultâneo ou sequencial da glândula adrenal e do sistema nervoso central, e não há correlação entre o tipo de mutação e o fenótipo apresentado.² Foi classificada nas seguintes formas: pré-sintomática, adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral (CALD), adrenomieloneuropatia (AMN), mielopatia entre mulheres e apenas insuficiência adrenal primária. A maioria dos casos no sexo masculino evolui para insuficiência adrenal e mielopatia.⁴ Quando as manifestações clínicas da doença estão associadas a alterações na substância branca, evidenciadas por ressonância magnética (RM) com desmielinização ativa potenciadora de gadolínio, há forte suspeita de X-ALD. No entanto, o distúrbio só é confirmado com os níveis séricos de VLCFA e/ou testes genéticos.^{4,5}

Atualmente, o melhor tratamento disponível para a doença é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), que, no entanto, só apresenta resultados satisfatórios se realizado no início dos sintomas neurológicos, quando a RM revela desmielinização inflamatória, mas quando a doença cerebral é ainda tão baixa que o paciente não manifesta doença clinicamente óbvia. Assim, é necessário que os profissionais de saúde sejam capazes de identificar sinais e sintomas da doença, uma vez que ela pode levar rapidamente a um estado vegetativo ou a óbito logo após as primeiras manifestações neurológicas.⁶

Portanto, o objetivo deste estudo é aumentar a conscientização sobre X-ALD, descrevendo uma série de casos que apresentam diferentes formas do transtorno. Ênfase foi dada às apresentações iniciais de acordo com o fenótipo, a idade em que ocorreram, a idade em que os pacientes foram diagnosticados e os desfechos clínicos, a fim de identificar padrões sintomáticos e, consequentemente, contribuir para o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado.

MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pequeno Príncipe, credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde, sob o protocolo no. 2.033.303 (26/04/17). Trata-se de um estudo transversal baseado em:

- Análise de prontuários clínicos de pacientes com X-ALD que frequentavam um centro de referência em neurologia pediátrica no estado do Paraná, Brasil.
- Aplicação de um questionário eletrônico destinado a familiares de indivíduos com o transtorno, criado pelos autores utilizando a ferramenta Google Forms, para ampliar a população pesquisada e abordar pacientes de outros locais do país.

Para responder ao questionário, os familiares foram informados sobre o objetivo da pesquisa e concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido, confirmando que o leram e entenderam, e que aceitaram participar da pesquisa.

Dados específicos relacionados à epidemiologia, apresentação da doença, diagnóstico e tratamento de 24 pacientes foram coletados. Os dados incluem: sexo, fenótipo X-ALD, data de nascimento e idade atual/data de óbito, idade do início dos sintomas e descrição dos sintomas, idade ao diagnóstico, profissionais consultados até o diagnóstico, exames de imagem e laboratoriais solicitados para diagnóstico, terapêutica, meios de financiamento do tratamento e dados relacionados ao histórico familiar.

Um caso de adrenoleucodistrofia neonatal, uma variante do espectro de Zellweger, foi excluído do estudo, devido à sua patogênese distinta da X-ALD.⁴ As medidas de tendência central foram expressas como média e desvio padrão se os dados fossem paramétricos, e como mediana com intervalo interquartil (IQR) quando não paramétricos. A análise de dados foi realizada usando o Windows Excel 2016.

RESULTADOS

De um total de 24 pacientes com X-ALD, 23 (95,8%) eram do sexo masculino. Três variações da doença foram relatadas nos indivíduos do sexo masculino: CALD em 19 (79%), AMN em três (13%) e apenas um caso de insuficiência adrenal primária. Houve um caso de doença pré-sintomática, em um indivíduo do sexo feminino.

Um maior nível de detalhe foi dado na análise da CALD, pois foi o fenótipo mais comum entre o grupo estudado. Dos pacientes com CALD, quatro (21%) morreram de complicações da doença, com nove, 12, 13 e 23 anos de idade. Os demais indivíduos com esse fenótipo tinham idade média

de $11,3 \pm 3,5$ anos na época do estudo. A Figura 1 compara a faixa etária em que os pacientes com esse fenótipo demonstraram os primeiros sinais e sintomas da doença e a idade em que foram diagnosticados. A distribuição dessas manifestações é mostrada na Tabela 1. O atraso médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de CALD foi de 11 meses.

Com relação aos pacientes com AMN, um deles veio a óbito de complicações de uma crise adrenal aos 24 anos de idade. Entre os outros dois casos, a idade média no momento do estudo foi de $40 \pm 4,2$ anos. Em dois pacientes, a X-ALD iniciou como insuficiência adrenal primária aos sete e 11 anos de idade, manifestando-se com hiperpigmentação da pele e vômitos, que evoluíram para AMN 35 e 5 anos depois, respectivamente. A média de idade em que os pacientes apresentaram os primeiros sinais e sintomas de AMN foi de 29 ± 13 anos, e a idade em que foram diagnosticados foi de 31 ± 11 anos, com atraso médio do diagnóstico de dois anos e quatro meses. As primeiras manifestações relatadas foram dificuldade na deambulação (todos os indivíduos), diminuição da força nos membros inferiores ($n=2$) e coordenação motora comprometida ($n=1$).

O caso de insuficiência adrenal primária foi de um paciente cujos sintomas (hiperpigmentação da pele e vômito) iniciaram aos 17 anos de idade, no mesmo ano do diagnóstico de X-ALD, uma vez que havia histórico familiar positivo para a doença. Atualmente, este paciente tem 28 anos de idade.

A mulher com a forma pré-sintomática foi diagnosticada com uma mutação no ABCD1 aos 28 anos de idade, depois que seu irmão foi diagnosticado com AMN. Ela tem atualmente 48 anos e nega sintomas.

A população estudada consultou em média três profissionais de diferentes especialidades antes de receber o diagnóstico de X-ALD. Os profissionais consultados com maior frequência até o diagnóstico de CALD foram neurologistas infantis (78,9%),

pediatras (47,2%), endocrinologistas (36,8%), psicólogos (36,8%) e neurologistas (36,8%). Neurologistas também foram consultados por todos os pacientes com diagnóstico de AMN. Os demais profissionais citados por esse grupo foram ortopedistas ($n=2$), angiologista ($n=1$) e fisiatra ($n=1$). O paciente com insuficiência adrenal primária só obteve seu diagnóstico consultando apenas um pediatra, considerando que tinha histórico

Tabela 1 Distribuição dos sinais e sintomas iniciais em indivíduos com adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral.

Sinais e sintomas iniciais de CALD	Incidência (%)
Afasia	66,7 (n=13)
Hiperatividade	57,9 (n=11)
Distúrbios visuais	47,4 (n=9)
Baixo desempenho escolar	47,4 (n=9)
Hiperpigmentação da pele	42,1 (n=8)
Coordenação motora prejudicada	42,1 (n=8)
Incontinência esfincteriana	36,8 (n=7)
Distúrbios da memória	36,8 (n=7)
Agressividade	31,6 (n=6)
Distúrbios auditivos	26,3 (n=5)
Diminuição da força nos membros inferiores	26,3 (n=5)
Disgrafia	26,3 (n=5)
Comportamento desinibido	21,0 (n=4)
Convulsões	21,0 (n=4)
Dificuldade na leitura	21,0 (n=4)
Dificuldade na deambulação	21,0 (n=4)

CALD: adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral.

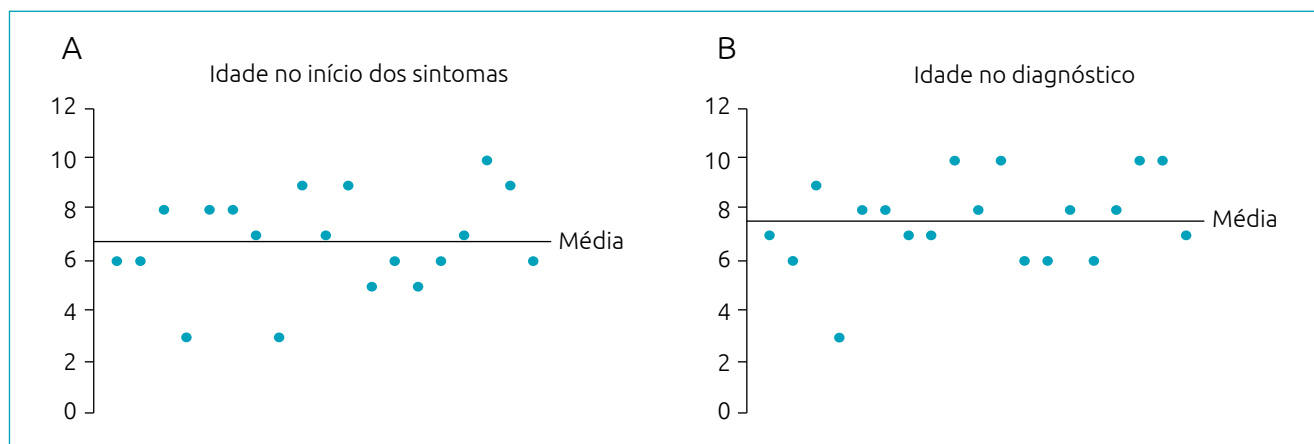


Figura 1 Comparação entre (A) a idade no início dos sintomas e (B) idade no momento do diagnóstico de adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral.

familiar positivo. Pela mesma razão, o paciente pré-sintomático foi diagnosticado após consultar um neurologista.

As Tabelas 2 e 3 apresentam os exames que foram solicitados para investigação de CALD e AMN, respectivamente. Apenas para o paciente com insuficiência adrenal primária, os exames solicitados foram RM de crânio e coluna completa, eletroencefalograma, testes neurológicos e níveis de sódio, potássio, renina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol e VLCFA.

Entre os pacientes com CALD, o acompanhamento foi principalmente com neurologistas infantis (73,7%), geneticistas (26,3%) e endocrinologistas (21%), e todos foram atendidos por equipes multidisciplinares. O principal recurso terapêutico utilizado para CALD foi a restrição alimentar de VLCFAs, em 63,2% dos pacientes. Da mesma forma, o grupo com AMN foi acompanhado por neurologistas (em todos os casos) e geneticista (em um caso). Esses indivíduos também gerenciaram o distúrbio com restrição alimentar de VLCFAs (n=2), bem como com óleo de Lorenzo (n=2) e fisioterapia (n=2). O paciente com insuficiência adrenal primária só consultou um neurologista infantil e foi tratado com prednisolona e óleo de Lorenzo. O paciente pré-sintomático não teve seguimento.

A principal fonte de financiamento para tratamento (58,3% do grupo estudado) foi o Sistema Único de Saúde (SUS).

O TCTH foi realizado em cinco (20,8%) pacientes, quatro pacientes com CALD e aquele com apenas insuficiência adrenal primária. A indicação para o TCTH foi feita com base na

Tabela 2 Exames solicitados em pacientes com suspeita de adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral.

Exames solicitados para a investigação de CALD	Frequência (%)
Níveis séricos de VLCFA	100,0 (n=19)
RM da cabeça	94,7 (n=18)
Níveis séricos de cortisol	68,4 (n=13)
Tomografia computadorizada da cabeça	63,2 (n=12)
Eletroencefalograma	57,9 (n=11)
Níveis séricos de ACTH	57,9 (n=11)
Níveis séricos de Na ⁺	57,9 (n=11)
Níveis séricos de K ⁺	57,9 (n=11)
Glicose no sangue	52,6 (n=10)
Teste molecular para X-ALD (teste genético)	42,1 (n=8)
Desempenho neurológico (QI, capacidade visuoespacial, linguagem, memória)	36,8 (n=7)
Urinalise	36,8 (n=7)
Avaliação oftalmológica completa	36,8 (n=7)

CALD: adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral; VLCFA: ácidos graxos de cadeia muito longa; RM: ressonância magnética; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; X-ALD: adrenoleucodistrofia; QI: quociente de inteligência.

evidência radiográfica da doença cerebral. O transplante foi realizado quando a doença cerebral ainda não era sintomática: apenas áreas cerebrais mínimas foram afetadas pela perda de mielina e os pacientes ainda não estavam manifestando quaisquer sinais ou sintomas de perda de mielina. O paciente que apresentou apenas insuficiência adrenal primária foi submetido ao TCTH devido a sinais sugestivos de desmielinização na substância branca profunda adjacente à porção posterior dos ventrículos laterais e ao corpo caloso, e a uma mudança de sinal entre T6-T9 na RM.

As principais causas de internação dos indivíduos com CALD foram pneumonia e convulsões (47,4%), seguidas de infecções do trato respiratório superior (21,0%), gastroenterocolite aguda (15,8%), episódios febris, sinusite e insuficiência adrenal (10,5%).

A população estudada apresentou histórico familiar positivo para X-ALD em 38% dos casos, metade dos quais foi representada por um irmão. Apenas 20,8% da coorte foram diagnosticados como resultado de um diagnóstico prévio de X-ALD na família. Por outro lado, o diagnóstico de 69,6% da população estudada induziu a investigação de X-ALD em outros membros da família por meio de testes genéticos.

Tabela 3 Exames solicitados em pacientes com suspeita de adrenomieloneuropatia.

Exames solicitados para a investigação de AMN	Frequência (%)
Níveis séricos de VLCFA	100,0 (n=3)
RM da cabeça	100,0 (n=3)
RM da coluna	66,7 (n=2)
Tomografia computadorizada do abdômen	33,3 (n=1)
Avaliação oftalmológica	33,3 (n=1)
Desempenho neurológico (QI, capacidade visuoespacial, linguagem, memória)	33,3 (n=1)
Teste molecular para X-ALD (teste genético)	33,3 (n=1)
Níveis séricos de Na ⁺	33,3 (n=1)
Níveis séricos de K ⁺	33,3 (n=1)
Níveis séricos de cortisol	33,3 (n=1)
Níveis séricos de renina	33,3 (n=1)
Níveis séricos de ACTH	33,3 (n=1)
Função do fígado	33,3 (n=1)
Urinalise	33,3 (n=1)
Níveis séricos de vitamina B	33,3 (n=1)
Investigação de doença de Lyme	33,3 (n=1)
Investigação de HIV	33,3 (n=1)

AMN: adrenomieloneuropatia; VLCFA: ácidos graxos de cadeia muito longa; RM: ressonância magnética; QI: quociente de inteligência; X-ALD: adrenoleucodistrofia; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

DISCUSSÃO

Os fenótipos mais frequentes de X-ALD são CALF e AMN, com prevalência mundial de 45 e 35% dos casos, respectivamente.^{1,2} De acordo com a literatura, a maioria dos pacientes deste estudo apresentou CALD. Esta forma afeta apenas homens, geralmente entre cinco e 12 anos de idade, e é caracterizada por uma desmielinização inflamatória rapidamente progressiva da substância branca cerebral, culminando em um declínio da função neurológica e levando à incapacidade total, seguida de morte em idades variáveis.^{1,2,6}

Mahmood et al. descobriram que a idade média de início dos sintomas em pacientes com CALD é de sete anos, a mesma idade encontrada neste estudo, e relataram que 46% dos pacientes morreram com uma idade média de 12 anos.⁷ Nossos achados, por outro lado, evidenciaram que 21% dos pacientes com esse fenótipo morreram com uma idade média de 14 anos.

Os primeiros sintomas da CALD costumam ser comportamentos disruptivos e déficits de aprendizado, que podem persistir por meses e são seguidos por outras manifestações que indicam gravidade, como afasia, regressão na escrita e na leitura, baixo rendimento escolar, comprometimento da orientação espacial, distúrbios visuais, comportamento desinibido ou agressivo e convulsões,^{2,6} em conformidade com os sintomas encontrados na população estudada. Em contraste, Jiang et al. analisaram 19 casos de meninos com CALD e encontraram hiperpigmentação da pele (53% dos pacientes) como sintoma principal.³

AMN, por outro lado, é um fenótipo lentamente progressivo da X-ALD caracterizado por axonopatia com manifestações clínicas iniciais aos 20-30 anos de idade em homens e 40 a 50 anos de idade em mulheres, nas quais os sintomas são mais leves.^{1,2} De acordo com Moser (2016), a idade média de ocorrência de AMN é de 28 anos.⁸ Da mesma forma, encontramos uma idade média de 29 anos.

A característica clínica típica de um homem com AMN é a dificuldade na deambulação causada pela rigidez e fraqueza progressiva dos membros inferiores,⁴ que foi apresentada por todos os indivíduos com AMN neste estudo. Além disso, os pacientes comumente apresentam diminuição da sensibilidade vibratória nos membros inferiores, disfunção esfinteriana, impotência sexual e disfunção adrenal. Considerando que estes sintomas são inespecíficos, o diagnóstico de AMN raramente é alcançado durante os primeiros três a cinco anos de doença, a menos que haja histórico familiar de X-ALD,⁴ o que ocorreu em dois pacientes com AMN no presente estudo.

Diferentemente da CALD, na AMN não há processo inflamatório que leve à desmielinização axonal. Portanto, o TCTH não é uma opção de tratamento, nem existe uma terapia curativa para essa condição. O tratamento é limitado ao alívio sintomático da insuficiência adrenal ou gonadal, dor neuropática e espasticidade.²

No entanto, as taxas de sobrevivência são estimadas em décadas.⁶ A insuficiência adrenal é frequentemente a primeira manifestação da X-ALD.⁹ Há uma tendência de acúmulo de VLCFA nas zonas reticular e fasciculada do córtex adrenal, levando ao cortisol e à insuficiência androgênica.^{6,10} Isso pode ocorrer décadas antes dos sintomas neurológicos, como observado neste estudo, em que um paciente com insuficiência adrenal primária desenvolveu AMN 35 anos depois. Não só a insuficiência pode evoluir para AMN, mas pode permanecer como a única manifestação de X-ALD ou evoluir para CALD.² Em 42% dos pacientes com CALD, a doença havia começado com hiperpigmentação da pele e, entre os três pacientes com AMN, dois tinham sido inicialmente diagnosticados com insuficiência adrenal primária. Portanto, a insuficiência adrenal primária idiopática em meninos deve levar ao rastreamento para identificação de X-ALD na ausência de outra causa identificável.¹⁰

Em relação às manifestações em mulheres, Engelen et al. realizaram um estudo prospectivo de coorte transversal no qual pacientes do sexo feminino com X-ALD desenvolveram sinais e sintomas de mielopatia e/ou neuropatia periférica ao longo dos anos e a frequência de mulheres sintomáticas aumentou acentuadamente com a idade (de 18% das mulheres >40 anos a 88% das mulheres >60 anos).¹¹

Não há registro na literatura do número de profissionais de saúde que são consultados até o diagnóstico de X-ALD. Semelhante ao nosso estudo, Kemp et al. relataram que pacientes com X-ALD são geralmente diagnosticados por um neuropediatra, endocrinologista ou neurologista, fato que revela a importância do reconhecimento precoce das características clínicas e radiológicas da doença por esses profissionais.⁶

A ressonância magnética sempre mostra anormalidades em pacientes sintomáticos e geralmente é a primeira pista para o diagnóstico. Em aproximadamente 85% dos indivíduos afetados, a RM mostra um padrão simétrico de hipersinal ponderado em T2 na região parieto-occipital com realce de contraste nas margens.^{11,12} Na ressonância magnética ponderada em T1, o realce ao redor de lesões desmielinizantes pode ser observado, refletindo a disfunção da barreira cerebral e, portanto, uma maior probabilidade de progressão da doença cerebral. A atrofia global do cérebro é um evento tardio e indica uma doença debilitante.¹³ Tais alterações são classificadas usando um sistema que identifica a gravidade das lesões da substância branca em uma escala de 0 (normal) a 34 (severamente anormal), também conhecida como Escala de Loes.^{4,5,14}

O teste de laboratório mais importante é o nível plasmático de VLCFA, que foi realizado por todos os pacientes em nosso estudo. Geralmente é suficiente para confirmar o diagnóstico em pacientes do sexo masculino afetados, uma vez que há uma alta concentração de VLCFA em homens com X-ALD

em todas as idades. No entanto, quando há suspeita de X-ALD em uma paciente do sexo feminino, também é necessário solicitar um teste genético, uma vez que até 15% das pacientes do sexo feminino com X-ALD têm valores normais de VLCFA.^{12,15}

A confirmação do diagnóstico de X-ALD pela análise de mutações no ABCD1 é especialmente aconselhável em pacientes com sintomas atípicos ou quando o TCTH é considerado.¹¹ Além de identificar portadores femininos, como descrito com o paciente pré-sintomático deste estudo, a análise de mutações no ABCD1 em membros da família é essencial.²

A importância da identificação precoce de indivíduos com X-ALD, a fim de promover um prognóstico melhor, chamou a atenção das autoridades de saúde pública de alguns países, incluindo Estados Unidos e Holanda, para promover a triagem neonatal. É um avanço, pois pode garantir que o diagnóstico seja feito no tempo ideal para promover uma gestão adequada do paciente.^{4,8,16-18} Portanto, sua implementação no Brasil evitaria o sofrimento das famílias em busca de um diagnóstico para seus filhos doentes. Além disso, facilitaria a conduta médica. Os desafios a serem abordados pela triagem de X-ALD neonatal incluem a dificuldade em prever as manifestações clínicas do paciente, pois há uma correlação fraca entre o genótipo encontrado e o fenótipo manifestado, o que pode aumentar o risco de tratamentos desnecessários.¹⁶ Além disso, a introdução de um programa para a triagem de X-ALD requer a participação de geneticistas, conselheiros genéticos e formuladores de políticas para avaliar sua viabilidade, protocolos, riscos e benefícios.¹⁷

O recurso terapêutico mais mencionado neste estudo foi a restrição alimentar de VLCFA. No entanto, como Percy e Rutledge indicaram, esta abordagem por si só não reduz a concentração de VLCFA devido à sua síntese endógena. Portanto, a combinação do óleo de Lorenzo (4:1 mistura de ácido oleico e ácido erúico) com a dieta é particularmente útil, uma vez que pode reduzir VLCFA interno.¹⁹ Outros autores descobriram que o óleo não é capaz de alterar a progressão da doença cerebral em indivíduos afetados, por isso não é indicado após o acometimento do cérebro.⁶ Assim, é utilizado principalmente na AMN,⁵ como ocorreu neste estudo.

Quando o processo neuroinflamatório é detectado precocemente, pode ser interrompido por TCTH ou terapia genética.^{1,2} Na CALD, o mecanismo de ação do TCTH permanece incerto, mas acredita-se que as células microgлияis doadoras forneçam suporte ao oligodendrócito receptor no combate ao processo neuro-inflamatório.¹⁹ No entanto, o procedimento foi realizado em menos de um quarto dos pacientes neste estudo. Shapiro et al. estudaram 18 meninos que receberam TCTH em estágio inicial de X-ALD e descreveram benefícios notáveis: 44% dos pacientes retornaram à escola sem apoio adicional, a função motora melhorou em 56%, a inteligência verbal foi

estabilizada em 61% e os testes de desempenho melhoraram ou foram estabilizados em 39%.²⁰

O tempo entre as primeiras manifestações e o diagnóstico de CALD em nosso estudo deveria ter sido muito mais rápido, de acordo com a literatura, uma vez que pode ocorrer incapacidade total dentro de seis a 24 meses de progressão da doença, impedindo o TCTH e consequentemente a interrupção da desmielinização inflamatória.¹

Devido às manifestações sistêmicas, os pacientes têm acompanhamento multidisciplinar. Além disso, o tratamento requer uma ampla gama de medicamentos e intervenções, que incluem períodos de hospitalização.² A incidência de convulsões, neste estudo, foi maior do que a descrita na literatura (20% em meninos afetados).²¹ Isso representa alto custo para o sistema público de saúde,²² fato evidenciado neste estudo, uma vez que a maioria dos pacientes utilizava o sistema público de saúde como principal meio de tratamento. Consequentemente, as autoridades do SUS incluíram X-ALD entre 12 doenças raras que receberão protocolos clínicos em 2018, com o objetivo de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.²²

A implementação de um programa de triagem neonatal no Brasil e o teste genético de membros da família melhorariam muito o manejo de indivíduos com mutações no ABCD1. Além disso, a triagem abrangente de membros da família em risco deve ser realizada logo após qualquer identificação de paciente ou portador. Além disso, seria relevante, no campo da saúde pública, realizar um estudo comparativo sobre os custos do tratamento com TCTH para todos os pacientes que estão aptos a recebê-lo e os custos das terapias alternativas e consequentes internações hospitalares.

Como possíveis limitações deste estudo, não havia dados clínicos detalhados suficientes de alguns pacientes, uma vez que parte da pesquisa foi baseada em um questionário eletrônico, respondido pelos pacientes e seus familiares. Além disso, houve falta de registro do Escore de Loes nos prontuários, o que impediu a correlação do escore com a gravidade da doença. Além disso, seria interessante, para estudos futuros, conduzir um acompanhamento mais longo dos pacientes.

Em resumo, todos os fenótipos de X-ALD, exceto a mielopatia em mulheres, foram apresentados na população estudada, composta principalmente por crianças e adolescentes. Os sinais e sintomas prevalentes registrados na literatura foram observados. No entanto, a maioria dos pacientes com CALD não foi diagnosticada a tempo para o TCTH.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Hartley MD, Kirkemo LL, Banerji T, Scanlan TS. A thyroid hormone-based strategy for correcting the biochemical abnormality in x-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinology*. 2017;158:1328-38.
- Wiesinger C, Eichler F, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet*. 2015;8:109-21.
- Jiang MY, Cai YN, Liang CL, Peng MZ, Sheng HY, Fan LP, et al. Clinical, biochemical, neuroimaging and molecular findings of X-linked Adrenoleukodystrophy patients in South China. *Metab Brain Dis*. 2015;30:1439-44.
- Kemp S, Moser H, Engelen M [homepage on the Internet]. Clinical presentations. ALD Database [cited 2017 May 13]. Available from: <http://www.x-ald.nl/clinical-diagnosis/clinical-presentations/>
- Bladowska J, Kulej D, Biela A, Zimny A, Kalwak K, Owoc-Lempach J, et al. The role of MR imaging in the assessment of clinical outcomes in children with X-linked adrenoleukodystrophy after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Pol J Radiol*. 2015;80:181-90.
- Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:606-15.
- Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*. 2007;6:687-92.
- Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2016;2:15.
- Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1049-54.
- Burtman E, Regelman MO. Endocrine dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45:295-309.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:51.
- Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced mr imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:839-44.
- Musolino PL, Rapalino O, Caruso P, Caviness VS, Eichler FS. Hypoperfusion predicts lesion progression in cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2012;135:2676-83.
- McKinney AM, Nascene D, Miller WP, Eisengart J, Loes D, Benson M, et al. Childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: diffusion tensor imaging measurements for prediction of clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:641-9.
- Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med*. 2017;19:121-6.
- Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2015;114:599-603.
- Boelens JJ, van Hasselt PM. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics*. 2016;47:285-92.
- Percy AK, Rutledge SL. Adrenoleukodystrophy and related disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7:179-89.
- Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2000;356:713-8.
- Wanders RJ, Eichler FS. Adrenoleukodystrophy. Uptodate [homepage on the Internet]. 2017 [cited 2017 May 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/adrenoleukodystrophy?source=search_result&search=adrenomyeloneuropathy seizure&selectedTitle=1~150
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da saúde [homepage on the Internet]. Ministério da Saúde lança protocolos clínicos para 12 doenças raras [cited 2017 May 14]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/sas/18133-ministerio-da-saude-lanca-protocolos-clinicos-para-12-doencas-raras>