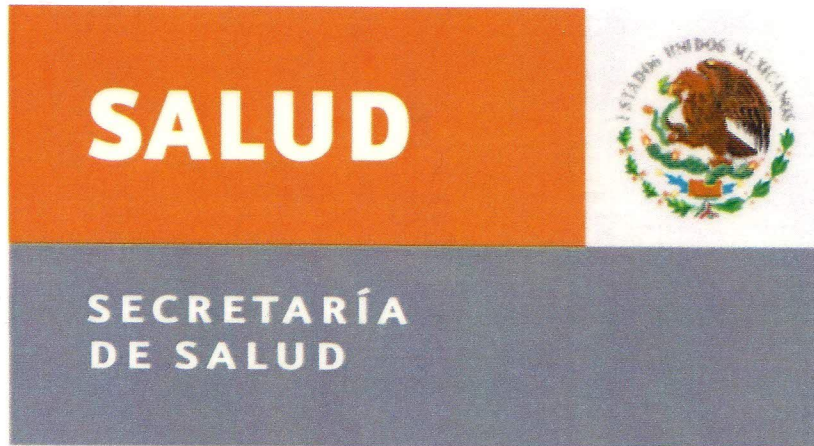


**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI**



TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**“VARIACIONES FENOTÍPICAS EN UNA FAMILIA MEXICANA
CON ADRENOLEUCODISTROFIA”**

**POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

MICHELLE ACOSTA MORENO

MEXICALI, B.C. A FEBRERO DEL 2011.

**“VARIACIONES FENOTÍPICAS EN UNA FAMILIA MEXICANA
CON ADRENOLEUCODISTROFIA”**

Presenta:

Michelle Acosta Moreno

Residente de Medicina Interna

Para obtener el diploma de:

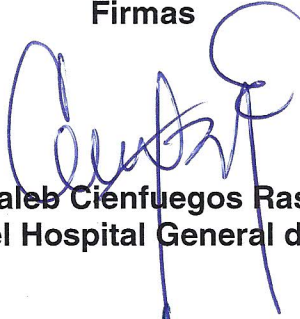
Especialista en Medicina Interna

ASESORES:

QFB. HÉCTOR MANUEL ACOSTA VALLE

DR. JAVIER HIRAM JARAMILLO

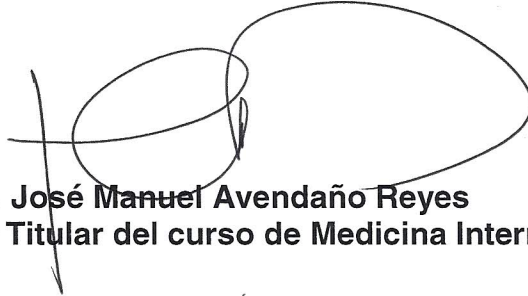
Firmas



**Dr. Caleb Cienfuegos Rascón
Director del Hospital General de Mexicali**



**Dr. Alejandro Ballesteros Salazar
Jefe de Departamento de Enseñanza**



**Dr. José Manuel Avendaño Reyes
Profesor Titular del curso de Medicina Interna**



**Dr. José Alberto González Sarmiento
Jefe del Servicio de Medicina Interna**



**Dra. Michelle Acosta Moreno
Sustentante**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mis compañeros residentes por que parte de lo que soy lo aprendí de ellos.

A mis maestros por su paciencia y cariño.

A mis pacientes porque fueron la razón más importante para continuar.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	1
2.MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL	2
3.ANTECEDENTES	10
4.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
5.JUSTIFICACIÓN	13
6.OBJETIVOS	14
7.HIPÓTESIS	14
8.METODOLOGÍA	14
A.Diseño del estudio	
B.Criterios de inclusión	
C.Criterios de eliminación	
9.ASPECTOS ÉTICOS	17
A.Clasificación de la investigación	
B.Carta de consentimiento informado	
10.DISCUSIÓN.....	17
11.CONCLUSIONES.....	18
11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
12.ANEXOS	22

1.INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia (ALD) es un desorden peroxisomal de la beta oxidación ligado a X, que resulta en la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en todos los tejidos.

La ALD es causado por mutaciones en el dominio proteico de reconocimiento del ATP, subfamilia D, gene ABCD1 que está localizado en el cromosoma Xq 28, que codifica un transportador (ABC) transmembrana que ayuda a formar el canal a través del cual los AGCML son transportados al peroxisoma, probablemente como esteres de CoA.

Esta alteración genética puede mostrar fenotipos distintos: afección cerebral y suprarrenal, adrenomieloneuropatía y adrenoleucodistrofia del adolescente

La incidencia de variaciones fenotípicas dentro de una misma familia es *baja*, por lo cual en este trabajo se realiza un reporte de una familia con tres diferentes fenotipos de ALD, la forma cerebral e insuficiencia suprarrenal de ALD, adrenomieloneuropatía y forma cerebral de ALD del adolescente.

El diagnóstico de los casos fue realizado con AGCML, niveles de cortisol en sangre y estudio genético, en donde se encontró mutación en el gene ABCD1 en los diferentes miembros de la familia.

En este estudio, se identificó la mutación en el gen ABCD1 del grupo familiar y se contrastó con el desarrollo del cuadro clínico en cuatro pacientes.

2. MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

La adrenoleucodistrofia (ALD) es un desorden peroxisomal de la beta oxidación, que resulta en la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en todos los tejidos. La ALD tiene un espectro de fenotipos que incluye la adrenomieloneuropatía (AMN), que varía en la edad y severidad de la presentación clínica. Estas presentaciones son conocidas como el complejo ALD/AMN, existe alguna evidencia que la variación en el metabolismo de la metionina pudiera estar asociado con el espectro del fenotipo en este complejo ALD/AMN (1).

La ALD es el desorden peroxisomal más común. En un reporte de un laboratorio que realiza los estudios para diagnóstico de esta enfermedad, la prevalencia que se estimó en EUA fue de 1 en 21,000 y 1 en 16,800 para hemizigotos y hemizigotos más heterocigotos, respectivamente (2).

La ALD es un desorden ligado a X. Es causado por mutaciones en el dominio proteico de reconocimiento del ATP, subfamilia D, gene ABCD1 que está localizado en el cromosoma Xq 28, que codifica un transportador (ABC) transmembrana que ayuda a formar el canal a través del cual los AGCML son transportados al peroxisoma, probablemente como esteres de CoA.

PATOGENESIS. Las mutaciones del gene ABCD1 pueden ocasionar un transporte anormal de los AGCML al peroxisoma, condicionando defectos en la beta oxidación y en la ruptura de los AGCML y acumulación anormal de los AGCML en los órganos afectados (SNC, células de Leydig en los testículos y en la corteza adrenal). La patología en el SNC es marcada por diversos mecanismos inmunes en respuesta a los mecanismos celulares y humorales así como también las citoquinas y el complemento (3). Existe evidencia de daño oxidativo (peroxidación lipídica). Sin embargo la disfunción mitocondrial no fue encontrada en músculo o en el cerebro de individuos con ALD (4).

En la glándula adrenal, los AGCML pueden directamente alterar su función inhibiendo los efectos de la ACTH en las células adrenocorticales o indirectamente iniciando una respuesta inmune. En la mayoría de los casos la falla adrenal ocurre con los defectos irreversibles degenerativos neurológicos. La falla adrenal puede ocurrir sola o simultáneamente con el deterioro neurológico.

FISIOPATOLOGIA

Los peroxisomas son organelos esenciales con funciones clave en el metabolismo de los ácidos grasos, tales como la degradación de los AGCML, los cuales se acumulan en la ALD, una enfermedad causada por la deficiencia del transportador peroxisomal ABCD1. Su homólogo más cercano el transportador ABCD2 exhibe un alto grado de redundancia funcional en el catabolismo de los AGCML, que previene la neurodegeneración relacionada a la ALD ligada a X (5).

Los peroxisomas son indispensables para el desarrollo, morfogénesis y diferenciación, además juegan un papel clave en el metabolismo de los lípidos. En mamíferos los peroxisomas están involucrados en la degradación de purinas y aminoácidos, así como la biosíntesis de fosfolípidos, ácidos biliares, ácidos grasos y la beta oxidación. La maquinaria de oxidación de los peroxisomas es incapaz de degradar los ácidos grasos activados por Co enzima A en su totalidad. La cadena acortada de acil Co-A es transportada a la mitocondria para completar su degradación en CO₂ y H₂O vía el ciclo de Krebs. Los defectos peroxisomales de los ácidos grasos se asocian con una amplia gama de enfermedades en humanos.

Se cree que los transportadores ABCD están involucrados en el transporte de los ácidos grasos por tres hallazgos principales:

1. Las membranas peroxisomales no son permeables y que la entrada y salida de metabolitos requiere de proteínas peroxisomales transportadoras.
2. Los dos transportadores peroxisomales ABC de *Saccharomyces cerevisiae* Pxa1 y Pxa2 forman heterodímeros funcionales que transportan ácidos grasos de cadena larga a los peroxisomas.
3. La inactivación del ABCD1 causa ALD ligada a X, la cual bioquímicamente se caracteriza por acumulación patogénica de AGCML, principalmente ácido hexacosanoico (C26:0), en tejidos y plasma.

NEUROPATOLOGIA. En el SNC, la ALD se caracteriza por desmielinización inflamatoria, resultando en una pérdida simétrica, bilateral y confluyente de la mielina en la sustancia blanca de cerebro y cerebelo (6). Las regiones parieto-occipitales son las más frecuentemente afectadas al inicio con una progresión asimétrica de las lesiones hacia los lóbulos frontal y temporal. En general las fibras arcuatas no son afectadas, excepto en los casos crónicos.

La pérdida axonal puede ser considerable, pero la pérdida de la mielina es usualmente mayor. Las lesiones algunas veces incluyen el tallo cerebral y especialmente el puente. La medula espinal usualmente es respetada, excepto cuando hay degeneración bilateral del tracto corticoespinal.

Cuando los nervios periféricos son afectados en la ALD, inclusiones lamelares lipídicas se observan en las células de Schwann o en los macrófagos que se encuentran en el endoneuro. Los macrófagos del SNC, pueden tener también inclusiones. Las inclusiones espiculares y trilaminares pueden también presentarse en el SNC.

La desmielinización inflamatoria en la ALD puede ocurrir en la siguiente secuencia específica (7):

- Agrandamiento del espacio extraneural.
- Vacuolización e inflamación de mielina con astrocitos reactivos e infiltración de macrófagos.
- Incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y linfocitos perivasculares.
- Pérdida de la mielina con formación lipófaga.
- Pérdida de oligodendrocitos y axones.
- Mineralización distrófica.

Los linfocitos en las lesiones desmielinizantes agudas de los pacientes con la forma cerebral infantil ligada a X son principalmente células T citotóxicas CD8. Las células con el marcador CD1 han sido observadas, sugiriendo que la presentación de antígenos lipóideos mediados por CD1 puede ocurrir con los lípidos de los AGCML, tales como gangliósidos o proteínas lipídicas que actúan como antígenos (8).

En la AMN las lesiones inflamatorias y no inflamatorias ocurren. En individuos afectados también se desarrolla una axonopatía degenerativa que afecta los tractos ascendente y descendente de la médula espinal, especialmente en el fascículo gracilis y en el tracto corticoespinal lateral. El patrón histológico es de degeneración Walleriana, que consiste en la desestructuración del axón y de su vaina de mielina tras una lesión en la parte proximal del axón o del soma neuronal. (9) que contribuye a la patogénesis.

CUADRO CLÍNICO.

Las estructuras que se afectan son principalmente SNC, corteza adrenal y células de Leydig en los testículos. Los hombres afectados tienen uno de tres fenotipos y puede presentarse en la infancia o en la adultez (10). Los signos neurológicos que semejan a la AMN se desarrollan hasta en un 50% de las mujeres portadoras (11). El curso clínico en las mujeres generalmente es más leve que en los hombres y el inicio es aproximadamente después de los 35 años.

Las formas cerebrales infantiles de ALD se presentan entre los 4 y 8 años de edad, con un pico a los 7 años y aproximadamente al 35% de todos los fenotipos del complejo ALD/AMN (11). Es raro que se presente después de los 15 años y casi nunca ocurre antes de los 3 años de edad.

Los niños típicamente se presentan con problemas conductuales y problemas con aprendizaje escolar y frecuentemente se diagnostican como trastornos de déficit de atención e hiperactividad y pueden responder a los medicamentos estimulantes (12). Esto generalmente es seguido de deterioro neurológico que incluye incremento en el déficit cognitivo y conductual, ceguera y cuadriparesia (13). Aproximadamente 20% de los niños afectados tienen convulsiones, que puede ser la primera manifestación en algunos. Los niños más afectados tienen insuficiencia adrenal. Algunos de ellos presentan hiperpigmentación de la piel secundaria al incremento de la secreción de ACTH.

El deterioro progresivo es variable. El deterioro rápido es común presentando una inhabilidad total de 6 meses a 2 años y la muerte de 5 a 10 años del diagnóstico.

El diagnóstico diferencial de los pacientes que se presentan con estos síntomas y afección cerebral incluyen las encefalopatías desmielinizantes y otras leucodistrofias.

ADRENOMIELONEUROPATÍA.

La AMN típicamente se presenta en adultos masculinos entre los 20 y 40 años de edad, con un pico a los 28 años y abarca aproximadamente un 40 a 45% de los casos del complejo ALD/AMN (11, 13). Las manifestaciones son secundarias a la disfunción de la medula espinal con rigidez y debilidad progresiva de las piernas (paraparesia espástica), disfunción de esfínteres, la disfunción sexual y gonadal puede preceder las anomalías motoras. La mayoría tienen insuficiencia adrenal. La AMN puede presentar deterioro

progresivo cerebeloso. La evaluación fisiológica y radiológica confirman la presencia de anomalías en las columnas dorsales y la extensión a tallo cerebral y se correlaciona con la severidad de la enfermedad (14).

Las anomalías cerebrales afectan hasta un 45% de los individuos con AMN y su enfermedad progresa más rápidamente. La rápida progresión neurológica junto con un déficit cognitivo y conductual ocurre hasta un 10 a 20% y puede llevar a una deshabilitación total y muerte temprana.

Los diagnósticos diferenciales en los individuos que se presentan con estos síntomas incluyen esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, deficiencia de vitamina B12 y paraparesia espástica progresiva incluyendo la paraparesia espástica hereditaria.

ENFERMEDAD DE ADISSON. La insuficiencia adrenal es solamente un signo de la ALD y se presenta sola en aproximadamente 10% de los individuos afectados (15,16). Esta forma se presenta en hombres entre los 2 años y la adultez, pero usualmente antes de los 7.5 años (11). La ALD en los niños es la causa de enfermedad de Addison idiopática hasta en un 20%. Los signos incluyen vómitos, debilidad o coma. Algunos individuos tienen la piel hiperpigmentada secundario al incremento en la ACTH. La evidencia bioquímica de la insuficiencia adrenal puede presentarse hasta 2 años posterior a desarrollar los signos clínicos (17). Se ha reportado que en algunos hombres con mutaciones en el gene ABCD tienen evidencia de alteraciones bioquímicas pero no clínicas de ALD.

La mayoría de los individuos que presentan insuficiencia adrenal aislada desarrollan AMN. Las presentaciones atípicas ocurren aproximadamente de 5 a 10% de los individuos afectados, estas incluyen (11):

- Inicio entre 4 y 10 años, o menos comúnmente en la adolescencia o adultez, en ocasiones se presenta con síntomas de cráneo hipertensivo como cefalea y datos de focalización.
- Inicio en la adultez con paraparesia, demencia y problemas conductuales.
- Inicio en la infancia o adultez con incoordinación progresiva y ataxia.
- Impotencia sexual sin otros hallazgos en un hombre con antecedentes familiares de ALD.
- Asintomáticos.

PORTADORAS. Las mujeres portadoras pueden estar sintomáticas dependiendo en el tipo de patrón de inactivación cromosómica ligada a X conocido como inactivación cromosómica (18). Los individuos afectados

típicamente se presentan con paraparesia espástica en la adultez, aproximadamente a los 43 años (13).

Un síndrome parecido a AMN afecta hasta un 50% de las mujeres heterocigotas en la mediana edad o posterior, las alteraciones en SNC son poco frecuentes. La insuficiencia adrenal es rara en mujeres.

DIAGNÓSTICO. La sospecha diagnóstica se hace con los síntomas y signos clínicos incluyendo insuficiencia adrenal. Otros individuos ya tienen el antecedente de familiares con ALD, el abordaje diagnóstico es igual para ambos grupos:

- En pacientes masculinos se debe realizar el panel de AGCML ya que es altamente sensible para ALD/AMN y es el primer paso apropiado para el diagnóstico. Si los AGCML están elevados o si los niveles son anormales se debe realizar un análisis genético para confirmar el diagnóstico.
- En mujeres el panel de AGCML es menos sensible para detectar ALD (15% en portadoras tendrán niveles normales). Por lo tanto el estudio definitivo para mujeres portadoras es un análisis genético.
- Todos los individuos con ALD/AMN confirmada, incluyendo mujeres sintomáticas heterocigotas deben de realizarse estudios de neuroimagen para determinar si existe involucro cerebral.

NEUROIMAGEN: Aunque frecuentemente los estudios de IRM son normales en pacientes con AMN, siempre es anormal en pacientes masculinos con otras formas de ALD, demostrando desmielinización en la sustancia blanca de cerebro. La anomalía puede ser de severa a leve. Las lesiones usualmente son bilaterales, en raros casos hay involucro unilateral (19). Las regiones occipito-parietales generalmente son las afectadas. Sin embargo, los lóbulos frontales pueden afectarse hasta un 15% (20,21). La progresión de la enfermedad se correlaciona con la presencia de reforzamiento del contraste en la secuencia T1 de la IRM (22). La IRM con espectroscopia detecta anomalías que pueden no ser aparentes en la IRM convencional y puede predecir progresión de la enfermedad (23,24). En un reporte con ésta técnica fueron evaluados 25 individuos con ALD ligada a X, entre las edades de 2 a 43 años (24). La IRM con espectroscopia de emisión de protones fue realizada al inicio y como seguimiento durante un promedio de 3.5 años. Según los hallazgos basales en la RM los participantes fueron clasificados con enfermedad no cerebral, cerebral no progresiva o cerebral progresiva. La concentración respectiva de N-acetilaspártato y colina mayor de ≥ 5.0 predice progresión de la enfermedad, con una sensibilidad y especificidad de 100 y

83% respectivamente y el valor predictivo positivo y negativo de 66 y 100% respectivamente.

Individuos con AMN que presentan IRM normal presentan cambios axonales en la IRM con espectroscopia (25).

TRATAMIENTO.

El manejo es dirigido a tratar la insuficiencia adrenal cuando está presente. La terapia dietética reduce los niveles de AGCML y no ha sido efectiva a excepción de los casos en etapas muy tempranas de la enfermedad. Los agentes farmacológicos se encuentran en investigación. El trasplante de células madre está bajo investigación y puede ser una opción terapéutica en algunos casos. Las opciones de tratamiento pueden estar enfocadas según el tipo de fenotipo incluyendo en individuos asintomáticos (26).

El tratamiento en la insuficiencia adrenal es a base de remplazo con corticoesteroides sin embargo no tienen efectos en las anomalías neurológicas de la ALD. La función adrenal debe ser evaluada anualmente en pacientes afectados sin insuficiencia adrenal.

El trasplante de células madre es el tratamiento de elección para individuos con etapas tempranas de ALD (26,27). Las células madre pueden ser obtenidas por diferentes fuentes hematológicas, incluyendo sangre periférica, médula ósea y sangre de cordón umbilical.

Los candidatos más apropiados para el trasplante de células madres son los niños con anomalías neurológicas y evidencia de involucro en SNC (22), ya que la mitad de los niños que no presenta afección cerebral permanecerán libre de enfermedad en SNC (26). Además existe poca evidencia que el trasplante de células madres en pacientes con enfermedad avanzada pueda mejorar los síntomas, por lo cual no está recomendado en este grupo de pacientes. Los desenlaces a largo plazo para el trasplante de células madre en una serie de casos de 12 niños con ALD cerebral, fueron seguidos de 5 a 10 años después del trasplante de médula ósea (28). La IRM tuvo cambios reversibles en dos pacientes, en uno mejoró y no hubo cambios en otro paciente. Ocho pacientes se estabilizaron y permanecieron sin cambios durante un periodo inicial de desmielinización continua. Las funciones motoras permanecieron sin cambios y mejoraron en 10 pacientes, las funciones de inteligencia continuaron dentro de un rango normal en 11 pacientes y las habilidades de desarrollo mejoraron o permanecieron estables en 7 pacientes

y posteriormente empeoraron en 5 niños. Los niveles de AGCML disminuyeron y permanecieron ligeramente por arriba de lo normal en un 55% de los casos.

Otro estudio evaluó el desenlace del trasplante de células madre en 126 niños con ALD (29). Los resultados fueron muy favorables para el subgrupo de 25 pacientes en los cuales el trasplante fue realizado en una etapa temprana de la enfermedad (92% de supervivencia a los 5 años). Un reporte retrospectivo se comparó un subgrupo de 30 pacientes no trasplantados con una etapa temprana de ALD cerebral con un subgrupo de 19 pacientes con etapa temprana de ALD cerebral que se trasplantaron con células madre (30). Para los pacientes con estas características basales, la supervivencia a 5 años fue significativamente peor en el grupo no trasplantado comparado con el grupo trasplantado (54 vs 95%). Debido a los aparentes beneficios del trasplante de células madre algunos expertos también recomiendan el tratamiento para aquellos con AMN y afección leve a SNC en ALD, aunque estas prácticas aún no están estudiadas en ensayos clínicos (26).

DIETA.

Una dieta de comidas bajas en grasas puede reducir la ingesta de AGCML, sin embargo, este abordaje no disminuirá las concentraciones de AGCML por que la síntesis endógena continua (13). El tratamiento a base del aceite de Lorenzo, el cual es una mezcla de gliceroltrioleato y gliceroltrierucato. Este aceite reduce la síntesis de AGCML por inhibición competitiva de la enzima responsable de la elongación de ácidos grasos saturados (31). Sin embargo, los resultados de estudios clínicos son no concluyentes. En dos estudios, la administración de aceite de Lorenzo a individuos con AMN normalizo los niveles plasmáticos de AGCML pero no disminuyo la progresión en aquellos con anomalías neurológicas (32,33). Los efectos adversos incluyeron trombocitopenia con enzimas hepáticas elevadas. Otro estudio subsecuente identifico 89 pacientes asintomáticos (con una media de 4.8 años al inicio del estudio). Los 89 pacientes fueron tratados con aceite de Lorenzo de 2-3ml/kg al día y restricción moderada de grasas. Un seguimiento de 66 pacientes a 6.9 años, en el 74% fue normal la IRM y la exploración física, 21 de los pacientes (24%) presentaron anomalías en la IRM y 10 de ellos (11%) tuvieron anomalías neurológicas consistentes con la forma cerebral infantil de ALD. El desarrollo de alteraciones neurológicas aparecen menos que en los controles (34). Las limitaciones del estudio fueron la falta de controles concurrentes y un seguimiento relativamente corto. Además 14 pacientes fueron trasplantados con células madre y 12 se perdieron en el seguimiento.

El efecto del aceite de Lorenzo en etapas tempranas de la ALD está actualmente siendo estudiado. Un reporte preliminar reportó el curso de 37

niños tratados con aceite de Lorenzo por 1.7 años (31). 34 de los niños permanecieron asintomáticos, mientras que tres de ellos desarrollaron anomalías leves en la IRM.

Existe poca información sobre los efectos secundarios que puede causar el aceite de Lorenzo en el curso de la enfermedad de la AMN. En un estudio abierto en donde 45 adultos con AMN sin involucro del SNC fueron tratados con aceite de Lorenzo, tuvieron una progresión más lenta de la enfermedad comparada con individuos no tratados (31). Este estudio observacional sugiere que el tratamiento con aceite de Lorenzo puede retrasar la progresión de la enfermedad en individuos con ALD temprana o leve y tal vez para AMN (32,31). Por lo tanto se ha sugerido que el aceite de Lorenzo sea ofrecido a los individuos presintomáticos con ALD, aquellos con estudios de laboratorio diagnósticos de ALD pero sin anomalías neurológicas o hallazgos en la IRM. Sin embargo la eficacia del aceite de Lorenzo es probablemente menor que el trasplante de células madre. Se recomienda un monitoreo estrecho de pacientes tratados con aceite de Lorenzo y el trasplante de células madre debe ser considerado cuando los síntomas o signos de enfermedad neurológica se desarrollen. Además se recomienda el tratamiento con aceite de Lorenzo para individuos solo con enfermedad de Addison e IRM normal, ya que muchos de estos individuos con este fenotipo se volverán sintomáticos.

3. ANTECEDENTES

REPORTE DE CASO.

Se trata de paciente masculino, de 40 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia.

Madre finada a los 65 años por IAM, padre de 63 años aparentemente sano, tiene 7 hermanos, uno de ellos finado a los 27 años por complicaciones de ALD, tiene 2 hijas aparentemente sanas, sobrino materno finado a los 19 años por complicaciones de ALD. Refiere familiar que tiene diagnóstico de enfermedad de Addison desde hace 28 años con tratamiento médico a base de dexametasona 0.5mg cada 24 hr. Apendicetomía 6 años previos a su ingreso. Su padecimiento actual lo inicio 8 meses previos a su ingreso con lenguaje incoherente e incongruente, alteraciones de la personalidad, indiferencia al medio; 2 meses posteriores sin control de esfínteres y finalmente 1 mes previo a su ingreso presenta crisis convulsiva tónico clónica generalizada de 30 min de duración, con pérdida del estado de alerta, a partir de ese evento presenta dificultad para la deambulacion, se agrega desorientación en tiempo, espacio y persona, conservaba fuerza en extremidades superiores, pero permaneció

postrado. Previo a su ingreso presenta por segunda ocasión crisis convulsiva de las mismas características antes mencionadas que duro aproximadamente 15 min, presenta vómito de contenido gástrico y es traído a urgencias de este hospital en donde nuevamente tiene 2 episodios de convulsiones tónico clónicas, las cuales fueron controladas con fenitoína. Sus S/V con TA 110/80 mmHg, FC 82/min, FR 20/min, temp: 37.5C. Exploración neurológica, funciones corticales generales somnoliento, no responde a interrogatorio, pares craneales normales, sensibilidad no valorable, ROTs hiperreflecticos, Babinski y sucedáneos presentes y bilaterales, fuerza muscular 3 de 5, en extremidades superiores, signo de la rueda dentada y asterixis presentes, hay rigidez articular con arcos de movilidad incompletos. (ver figuras 1, 2, 3, 4)

Cabeza con hiperpigmentación facial, ausencia de cejas, pupilas isocóricas, hiporeflécticas, en tórax se observan lesiones dérmicas máculo papulares en numero de 3 en cara anterior, ausencia de vello axilar, se auscultan estertores crepitantes en base de hemitórax derecho, no se integra Sx pleuropulmonar completo, abdomen con distribución de vello ginecoide. Extremidades inferiores hipotróficas con múltiples equimosis,

Sus exámenes de laboratorio al ingreso fueron: BH: Hb:15, Leucocitos: 17,600, neutrófilos: 76%, plaquetas: 248,000, QS: Na 149, K 3.4, Cl 108, FA 53, DHL: 168, PT: 7.7, glucosa: 192, urea: 23, BUN: 11, creatinina: 1.2, TGO: 80, TGP: 50, albumina: 4.2, colesterol: 253, amilasa: 166, Ac. úrico: 4.6, BT: 1.7, BD: 0.40, BI: 1.3, TP: 11.3 vs 12.5, TTP: 24.4 vs 26.2, CPK 98.

Niveles de cortisol sérico: 0.0369 $\mu\text{mol/L}$ (0.14-0.69 $\mu\text{mol/L}$).

Ácidos grasos de cadena muy larga, C26:0: 1.12 $\mu\text{mol/L}$ (0.54-0.80) (Tabla 1)

Estudio genético: mutación en el gene ABCD1 en su exón 1. (tabla 1)

La IRM de cerebro reportó proceso infiltrativo que involucra sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales de predominio en lóbulos frontales, temporales y parcialmente lóbulos occipitales. (figuras 5, 6, 7)

Por lo que se realizó el diagnóstico final de Adrenoleucodistrofia del adulto en su forma cerebral y enfermedad de Addison.

EVOLUCION CLÍNICA

Durante su evolución el paciente presento deterioro progresivo de las funciones corticales generales y específicas y por último ingreso en diversas ocasiones por cuadros de insuficiencia suprarrenal perpetuadas por procesos infecciosos como neumonías hipostáticas y un año después falleció en su casa.

CASO NÚMERO 2

Posteriormente acudió a consulta uno de los hermanos del paciente del caso 1, el paciente tiene 34 años y se presenta con alteraciones en la marcha, debilidad muscular de predominio en músculos distales de miembros inferiores y superiores, sus funciones corticales generales y específicas fueron normales y no se encontró ninguna otra alteración en el examen físico.

Se realizó IRM de cerebro, la cual fue reportada como normal, sin embargo la electromiografía reportó una velocidad de conducción motora baja en miembros inferiores con aumento de las latencias proximales y distales compatible con polineuropatía de tipo mielínopático. Se realizaron AGCML, C26:0 los cuales estaban dentro de niveles altos ($1.09\mu\text{mol/L}$) y en el estudio genético se documentó mutación en el gene ABCD1 y se realizó el diagnóstico de Adrenomieloneuropatía del adulto, ya que se descartó afección a SNC en la IRM y los niveles de cortisol séricos fueron de $0.18\mu\text{mol/L}$ los cuales están dentro de rangos normales ($0.14-0.69\mu\text{mol/L}$) por lo cual también se descartó enfermedad de Addison.

Al paciente se le inició tratamiento médico con aceite de Lorenzo con lo que se lograron disminuir los niveles de AGCML C26:0 a niveles casi normales ($0.91\mu\text{mol/L}$). El paciente hasta la fecha no desarrolló complicaciones del tratamiento como alteraciones en las pruebas de función hepática ni datos de falla hepática, además ha tenido una evolución estable durante los últimos 4 años.

CASO NÚMERO 3

Se trata de paciente masculino, (sobrino materno del paciente del caso 1) que inicia su sintomatología a los 13 años de edad, con alteraciones en la conducta, indiferencia al medio, debilidad muscular generalizada que lo llevo a la postración, además de crisis convulsivas y datos clínicos de enfermedad de Addison. Al paciente se le diagnosticó ALD cerebral de la infancia y enfermedad de Addison en el IMSS, solicitándose niveles de AGCML los cuales fueron altos y estudio genético documentándose mutación en el gene ABCD1. El paciente solo recibió tratamiento para insuficiencia suprarrenal con 0.5mg de dexametasona, presentado progresión de la enfermedad y finalmente muere de complicaciones a los 19 años.

CASO NÚMERO 4

Se trata de paciente masculino de 23 años, sobrino materno del primer paciente, el cual ha presentado sintomatología depresiva de 1 año de

evolución, astenia, adinamia, tristeza y llanto fácil. A la exploración neurológica no se encontraron alteraciones. Se solicitaron AGCML C26:0 encontrándose dentro de rangos normales (0.78 $\mu\text{mol/L}$), C26/C22 fue de 0.022 $\mu\text{mol/L}$ reportándose discretamente altos, (normal: 0.007-0.013 $\mu\text{mol/L}$) se realizó estudio genético encontrándose mutación en el gene ABCD1. Se concluyó que el paciente es portador asintomático, sin embargo hasta la fecha no ha desarrollado enfermedad clínica y la sintomatología referida se asoció a Depresión la cual ha sido tratada por el departamento de psiquiatría.

CASO NÚMERO 5

Se trata de paciente femenino de 50 años de edad, hermana del primer paciente, la cual actualmente se encuentra asintomática, sin embargo se realizaron AGCML C26:0 los cuales se encontraron en rangos normales (0.70 $\mu\text{mol/L}$), C26/C22 de 0.016 $\mu\text{mol/L}$ encontrándose ligeramente altos (normal: 0.007-0.013 $\mu\text{mol/L}$) además se realizaron pruebas genéticas documentándose mutación en gene ABCD1, por lo cual es portadora de la enfermedad. Actualmente se encuentra bajo vigilancia, se han realizado niveles de cortisol los cuales han sido normales de 0.55 $\mu\text{mol/L}$, (normal 0.14-0.69 $\mu\text{mol/L}$) descartando enfermedad de Addison.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe asociación entre el genotipo y el fenotipo clínico de nuestro grupo familiar con ALD?

5. JUSTIFICACIÓN

La importancia de realizar este tipo de estudios en el hospital general de Mexicali es iniciar una base de datos para tener información sobre la epidemiología de esta enfermedad, además de evaluar la evolución clínica de los pacientes y correlacionar la respuesta al tratamiento médico, ya que no existen estudios mexicanos sobre adrenoleucodistrofia y sus diferentes fenotipos.

En México existe muy poca información epidemiológica sobre este tipo de enfermedades peroxisomales ligadas a X y sobre todo el tratamiento de estos pacientes se encuentra fuera del alcance de la mayoría de ellos, por lo que es importante iniciar estudios epidemiológicos sobre incidencia, evolución de la enfermedad y respuesta a tratamiento, con esto nos podemos dar una

idea de la importancia de invertir infraestructura para diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Además es importante analizar las secuencias de los genes ABCD1 de los pacientes con ALD ya que de esta manera podemos asociar los diferentes polimorfismos y el fenotipo de los pacientes con ALD en una población mexicana.

6.OBJETIVOS

Generales:

Determinar si existe asociación entre el genotipo y el fenotipo y su evolución clínica en los pacientes con ALD

Específicos:

- Analizar las secuencias de los genes ABCD1 de los pacientes con ALD
- Evaluar la evolución clínica de los pacientes

7.HIPÓTESIS

- Si existe asociación entre el genotipo y el fenotipo clínico de nuestro grupo familiar con ALD.
- No existe asociación entre el genotipo y el fenotipo clínico de nuestro grupo familiar con ALD.

8.METODOLOGIA.

- A. Diseño del estudio: Es un estudio descriptivo y transversal.
- B. Universo, Muestra y Tamaño de la muestra. 4 Pacientes del Hospital General de Mexicali con ALD familiar.
- C. Instrumentos para la recolección de datos: Se realizó *historia clínica de los pacientes*.
- D. Criterios de inclusión: todos los miembros del grupo familiar que acepten tomarse muestras de sangre.
- E. Criterios de eliminación: miembros de la familia que durante el transcurso del estudio hayan retirado su consentimiento informado.

Este estudio se obtuvo de la información de la historia clínica del paciente y su familia. El diagnóstico se realizó con IRM, niveles de AGCML y niveles de cortisol en sangre. Los familiares fueron estudiados subsecuentemente como portadores de la mutación en el gene ABCD 1. El análisis genético fue realizado en San Diego California.

Pacientes.

Cuatro pacientes fueron clínicamente, laboratorial y radiológicamente diagnosticados con ALD en el Hospital General de Mexicali ISESALUD, el paciente del caso 3, se diagnosticó en el IMSS con estudio genético y con niveles de AGCML los cuales no se tienen. Se obtuvo una carta de consentimiento informado de 3 de los pacientes, ya que uno había fallecido y el otro paciente del caso 1, no estaba consciente.

Análisis Bioquímico.

Se obtuvieron muestras de cinco mililitros de sangre en tubo con heparina y dos mililitros sin anticoagulante. De las muestras sin heparina se obtuvo el suero que fue utilizado para el análisis de ácidos grasos de cadena muy larga por medio de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) según la técnica de Hall (1988) fue enviado al laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina.

Análisis Molecular.

Las muestras de sangre heparinizadas se usaron para separar las células blancas de cada una de las muestras, se extrajo el ácido desoxirribonucleico (ADN) con la técnica de Qiagen de acuerdo con el protocolo de la empresa. Las secuencias de los primeros se seleccionaron con la finalidad de amplificar los 10 exones que forman la región codificadora del gene ABCD1, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se mezclaron cantidades iguales (1.5 microgramos) de los productos del PCR de un control normal y cada uno de los ADN de los pacientes diagnosticados con ALD, la mezcla se calentó a 98°C durante cinco minutos, seguidos por una incubación durante una hora a 68°C, con la finalidad de que se formen heteroduplex de ADN. (Ganguly et al.PNAS1993.90:10325-10329).

Se corrió una electroforesis sensible a conformación en gel de 40% acrilamida-bisacrolil piperazina al 10% con amortiguador de tris-aurina EDTA en 60.45 de agua bidestilada, con 10% de etilenglicol, 10%formamida, 10 persulfato de amonio, tetrametilendiamina 74.1 microlitros(μ l) en amortiguador de Tris-aurina (20x). El amortiguador se uso para ambos electrodos al diluirlo con agua destilada 0.5x. A 5 μ l de la mezcla de heteroduplex se mezcló con 6 μ l de la solución de marcadores disuelto en 10% etilenglicol y 10% formamida

(azul de bromofenol y xilene cyanol). La electroforesis se efectuó a 300V durante 16 horas. El gel se tiñó con bromuro de etidio durante 5 minutos y se observó en un trasluminador UV. Se corrieron cinco muestra de ADN normales para eliminar posibles polimorfismos.

Se encontraron cambio en el exon 1 del gene ABCD1, en todas las muestras de los pacientes. Se mandó secuenciar el exon para identificar la mutación. Para lograr esto, se purificaron los productos del PCR usando el kit QIAquick PCR purification (Qiagen) para posteriormente secuenciarse en un secuenciador ABI3700 (Universidad de California Irvine). El análisis de la mutación se hizo usando como base la secuencia normal de gene ABCD1 de humanos (Genbank número de acceso 18596390 y en <http://www.x-ald.nl>)

Resultados.

La cuantificación de ácidos grasos de cadena muy larga de los pacientes del caso 1 y 2 mostraron un aumento de los niveles de AGCML C26:0 y C26/C22 de 1.12 y 1.09 μ mol/L respectivamente (normal C26:0: 0.54-0.80 μ mol/L) y de C26/C22 de 0.063 y 0.051 μ mol/L respectivamente (normal C26/C26 0.007-0.013 μ mol/L) (ver Tabla 1). Los niveles de AGCML en los pacientes de los casos 4 y 5 fueron de C26:0 de 0.78 y 0.70 μ mol/L los cuales son normales y C26/C22 de 0.022 y 0.096 μ mol/L respectivamente, reportandose discretamente por arriba de lo normal. Además se realizó cortisol sérico en el paciente de caso 1 el cual fue de 0.0369 μ mol/L (normal 0.14-0.69 μ mol/L) reportándose en niveles bajos, por lo que se hace Dx de Enfermedad de Adisson. Los niveles de cortisol sérico en el paciente del caso 2 fueron de 0.18 μ mol/L dentro de rangos normales, por lo cual se descarta enfermedad de Adisson y se concluye que presenta el fenotipo de Adrenomielopatía, ya que en la IRM se descarta afección a sistema nervioso central y se corrobora con electromiografía una velocidad de conducción motora baja en miembros inferiores con aumento de las latencias proximales y distales compatible con polineuropatía de tipo mielinopático.

El análisis de la secuencia de las muestras de ADN mostraron que el gene ABCD1 en sus exon 1 tienen la misma mutación 395G>A en los 4 pacientes, produciendo una mutación sin sentido por que esta mutación genera un triplete de terminación en el aminoácido número 132 (p.132TrpX)

9. ASPECTOS ÉTICOS

Es una investigación con riesgo mínimo.

10. DISCUSIÓN

La ALD es un desorden ligado a X que afecta principalmente la sustancia blanca del cerebro. A pesar del descubrimiento de la mutación del gene causante ABCD1 no se ha establecido una correlación clara del genotipo-fenotipo de la enfermedad.

De la experiencia clínica se ha observado que pacientes dentro de un mismo pedigree pueden presentar diferentes fenotipos, llevando a la posibilidad de que otros factores genéticos y ambientales estén relacionados en la presentación clínica de la ALD (5).

La causa de la variabilidad fenotípica es desconocida, aparentemente no se debe a la naturaleza de la mutación o la severidad del defecto en la oxidación de los AGCML.

Un estudio chino de 89 pacientes concluyó que el fenotipo no tiene relación con la naturaleza de la mutación genética. Una sola mutación puede resultar en diferentes fenotipos. Diversas teorías han sido sugeridas para el amplio rango de variabilidad fenotípica en individuos de una misma familia con un alelo mutante (35).

Otra posible causa de la diversidad fenotípica puede ser consecuencia de la interacción de la proteína ALD con otras proteínas. Factores no genéticos también son determinantes en la variación fenotípica descrita en gemelos monozigotos con heterogenicidad fenotípica (36).

La información sobre la frecuencia relativa de las diferentes formas de ALD es importante para la selección y evaluación de los abordajes

terapéuticos. En la actualidad no está claro cuál de las presentaciones clínica o paciente asintomático con la mutación genética desarrollara la enfermedad.

En este trabajo se muestra un grupo familiar que comparten la misma mutación genética dando una variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad, uno con la presentación cerebral de ALD y enfermedad de Addison (caso 1), otro hermano con AMN pura (caso 2), el caso tres fue un sobrino materno finado en IMSS con ALD cerebral en la infancia), otro sobrino materno asintomático y una hermana asintomática pero todos con la mutación del gene ABCD1, 395G>A, esta mutación no muestra asociación entre el genotipo y el fenotipo, porque esta misma mutación fue reportado en casos de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (Shukla et al JChiNeuro 2009, 24:7).

La ausencia de reportes en la bibliografía internacional de pacientes latinoamericanos con este tipo de patologías dificulta correlacionar estos resultados con la posible variabilidad con otros grupos étnicos.

Este trabajo abre la posibilidad de poder aplicar un programa de consejo genético a las mujeres portadoras de estas enfermedades ligadas a X, determinando AGCML en suero en grupos familiares que pudieran estar en riesgo.

Se muestra la necesidad de generar una base de datos con información genética, bioquímica, clínica y terapéutica para detectar a tiempo a los pacientes que pueden ser candidatos a diferentes terapias que han mostrado ser útiles para prolongar la aparición y progresión de la evolución natural de la enfermedad así como la reversión de las alteraciones en la IRM de cerebro.

11.CONCLUSIONES

- 1.No existe asociación en el fenotipo y genotipo en los 4 pacientes estudiados.
- 2.La mutación encontrada en el gene ABCD1, 395G>A, es de las más frecuentes reportadas en la literatura en aproximadamente 25 y 30% de los casos de ALD.
- 3.La evolución clínica de los pacientes fue muy semejante a la reportada en la literatura de los diferentes fenotipos presentados.
- 4.Se requieren estudios más grandes para poder hacer una asociación entre el genotipo y fenotipo en pacientes mexicanos con ALD.

11. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Linnebank, M, Kemp, S, Wanders, RJ, et al. Methionine metabolism and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2006; 66:442.
2. Bezman, L, Moser, AB, Raymond, GV, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49:512.
3. Hudspeth, MP, Raymond, GV. Immunopathogenesis of adrenoleukodystrophy: Current understanding. *J Neuroimmunol* 2007; 182:5.
4. Oezen, I, Rossmannith, W, Forss-Petter, S, et al. Accumulation of very long-chain fatty acids does not affect mitochondrial function in adrenoleukodystrophy protein deficiency. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1127.
5. Takashi Matsukawa, Muriel Asheuer and cols. "Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes". *Neurogenetics* 2010
6. Powers, JM, Liu, Y, Moser, AB, Moser, HW. The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy: Cells, effector molecules, and pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51:630.
8. Ito, M, Blumberg, BM, Mock, DJ, et al. Potential environmental and host participants in the early white matter lesion of adreno-leukodystrophy: morphologic evidence for CD8 cytotoxic T cells, cytolysis of oligodendrocytes, and CD1-mediated lipid antigen presentation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:1004.
9. Powers, JM, DeCiero, DP, Ito, M, et al. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:89.
10. Moser, HW, Loes, DJ, Melhem, ER, Raymond, GV. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000; 31:227.
11. Moser, HW, Moser, AB, Steinberg, SJ. X-linked adrenoleukodystrophy. *GeneReviews*. genetests.org.
12. Moser, HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005; 294:3131.

13. Percy, AK, Rutledge, SL. Adrenoleukodystrophy and related disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7:179.
14. Zackowski, KM, Dubey, P, Raymond, GV, et al. Sensorimotor Function and Axonal Integrity in Adrenomyeloneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63:74.
15. Moser, HW, Moser, AB, Smith, KD, et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:645.
16. Laureti, S, Casucci, G, Santeusano, F, et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:470.
17. Dubey, P, Raymond, GV, Moser, AB, et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005; 146:528.
18. EM, Kammerer, S, Muntau, AC, Wichers, M. Symptoms in carriers of adrenoleukodystrophy relate to skewed X inactivation. *Ann Neurol* 2002; 52:683.
19. Young, RS, Ramer, JC, Towfighi, J, et al. Adrenoleukodystrophy: Unusual computed tomographic appearance. *Arch Neurol* 1982; 39:782.
20. Esiri, MM, Hyman, NM, Horton, WL, Lindenbaum, RH. Adrenoleukodystrophy: Clinical, pathological and biochemical findings in two brothers with the onset of cerebral disease in adult life. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984; 10:429.
21. MacDonald, JT, Stauffer, AE, Heitoff, K. Adrenoleukodystrophy: Early frontal lobe involvement on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8:128.
22. Melhem, ER, Loes, DJ, Georgiades, CS, Raymond, GV. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:839.
23. Eichler, FS, Itoh, R, Barker, PB, Mori, S. Proton MR spectroscopic and diffusion tensor brain MR imaging in X-linked adrenoleukodystrophy: initial experience. *Radiology* 2002; 225:245.
24. Eichler, FS, Barker, PB, Cox, C, et al. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2002; 58:901.

25. Dubey, P, Fatemi, A, Barker, PB, et al. Spectroscopic evidence of cerebral axonopathy in patients with "pure" adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2005; 64:304
26. Mahmood, A, Dubey, P, Moser, HW, Moser, A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant* 2005; 9 Suppl 7:55.
27. Aubourg, P, Blanche, S, Jambaque, I, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322:1860.
28. Shapiro, E, Krivit, W, Lockman, L, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000; 356:713.
29. Peters, C, Charnas, LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: The international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004; 104:881.
30. Mahmood, A, Raymond, GV, Dubey, P, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 2007; 6:687.
31. Percy, AK, Rutledge, SL. Adrenoleukodystrophy and related disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7:179.
32. Aubourg, P, Adamsbaum, C, Lavallard-Rousseau, MC, et al. *N Engl J Med* 1993; 329:745.
33. van Geel, BM, Assies, J, Haverkort, EB, Koelman, JH. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:290.
34. Bezman, L, Moser, HW. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet* 1998; 76:415.
35. Ping LL, Bao XH, Wang AH, Pan H, Wu Y, Xiong H, et al. Clinical features and genotype-phenotype studies of 89 chinese patients with X-Linked ALD. *Chinese J Ped* 2007;45:203-7.
36. Sobue G, Ueno-Natsukari I, Okamoto H, Connell TA, Aizawa I, Mizoguchi K, et al. Phenotypic heterogeneity of an adult form of ALD in monozygotic twins. *Ann Neurol* 1994;36:912-5

12.ANEXOS



Figura 1. Caso 1. Ausencia de vello axilar por hipogonadismo.



Figura 2. Caso 1. Distribución de vello ginecoide y atrofia testicular.



Figura 3. Caso 1. Coloración oscura de piel en cara, secundaria a enf. De Addison.

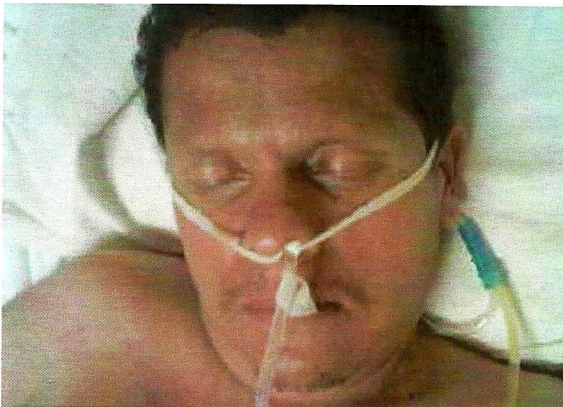


Figura 4. Caso 1. Ausencia de cejas.

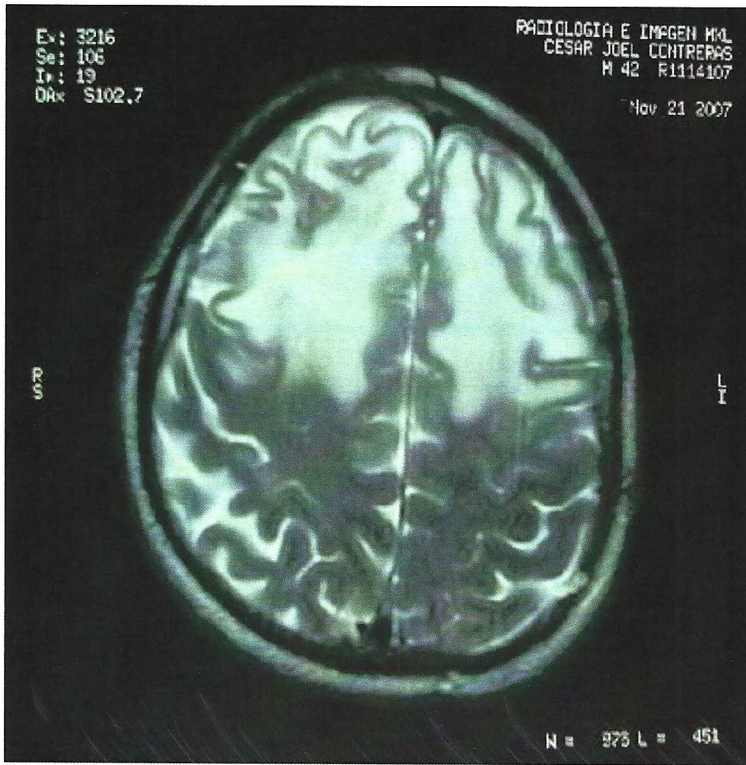


Figura 5. Caso 1. IRM de cerebro en T2



Figura 6. Caso 1. IRM cerebro en T2.

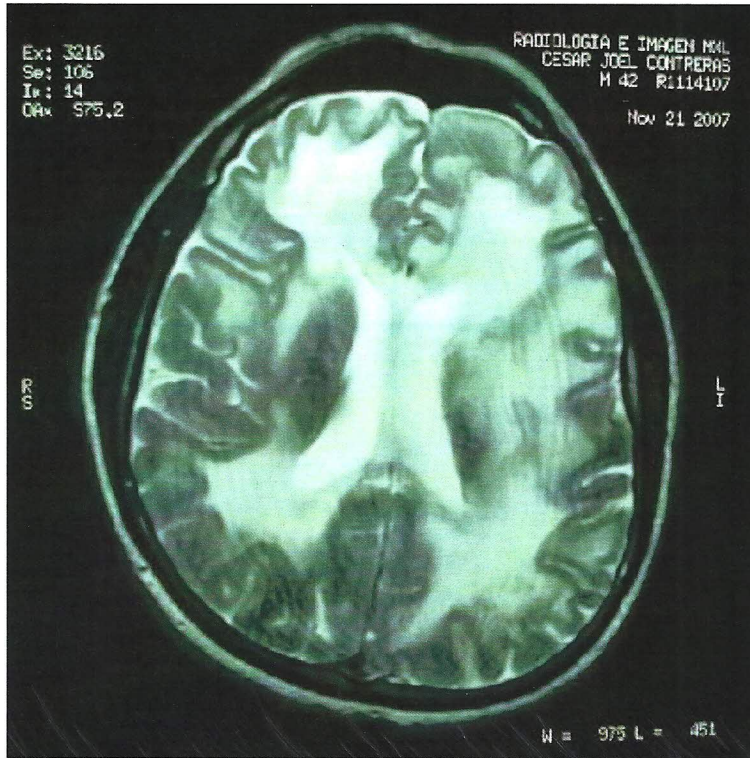


Figura 7. Caso 1. IRM cerebro en T2.

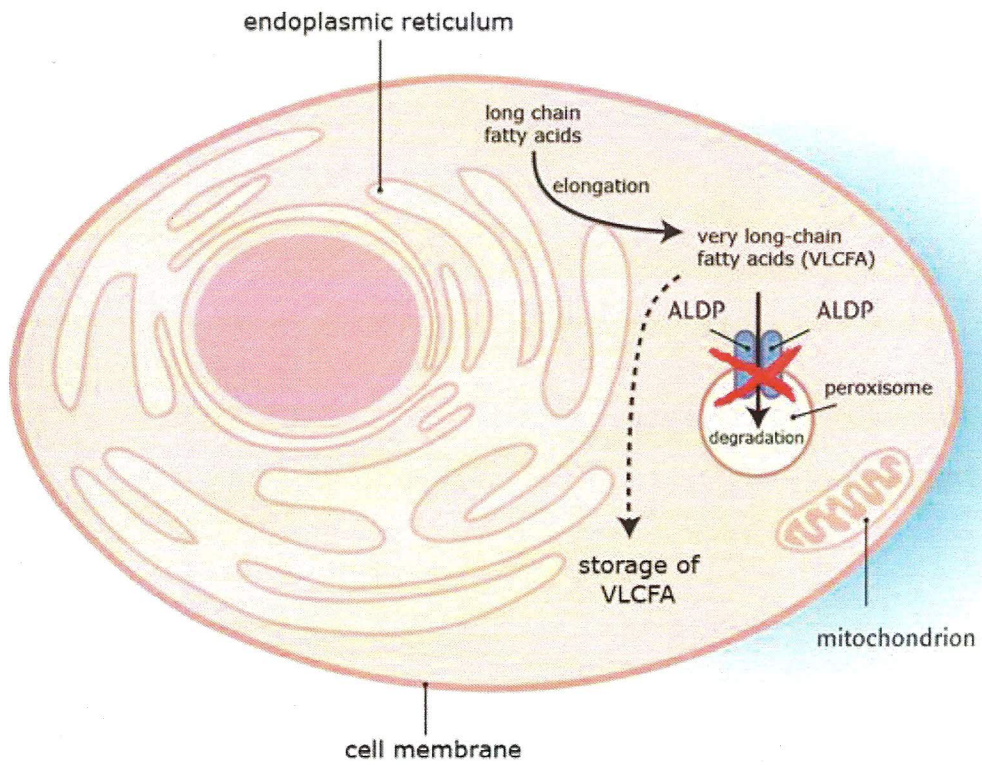


Tabla 1.

Px	Edad sexo	Datos Clínicos	AGCML C26:0 (0.54-0.80)	C26/C22 (0.007- 0.013 μ M/L)	Mut.	Efecto
CASO 1	Masc	ALD + Addison	1.12 μ M/L	0.063 μ M/L	395G>A	Sin sentido
CASO 2	Masc	AMN	1.09 μ M/L	0.051 μ M/L	395G>A	Sin sentido
CASO 4	Masc	Sin síntomas	0.78 μ M/L	0.022 μ M/L	Misma	Sin sentido
CASO 5	Fem	Sin síntomas	0.70 μ M/L	0.016 μ M/L	Misma	Sin sentido

