



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

[NUNO FILIPE CORDEIRO RAPOSO]

***[ADRENOLEUCODISTROFIA: UMA FORMA RARA
DE INSUFICIÊNCIA CORTICOSUPRARRENAL]***

[ARTIGO DE REVISÃO]

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

[MARGARIDA BASTOS]

[MARIA LEONOR VIEGAS COMES]

[JANEIRO/2014]

Adrenoleucodistrofia: uma forma rara de Insuficiência Corticosuprarrenal

Nuno Filipe Cordeiro Raposo¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praca Mota Pinto 3000-075 Coimbra

Correspondência para Nuno Filipe Cordeiro Raposo, nunofilipecordeioraposo@gmail.com

Resumo

A insuficiência corticosuprarrenal apresenta-se como uma síndrome rara, mas que se associa a significativa morbilidade e mortalidade quando não tratada adequadamente. Uma das etiologias desta patologia é a adrenoleucodistrofia ligada ao X. O presente manuscrito visou sumarizar as evidências científicas atuais sobre insuficiência corticosuprarrenal e adrenoleucodistrofia ligada ao X. A bibliografia revista para o efeito consistiu em artigos científicos disponibilizados na base de dados PubMed. A adrenoleucodistrofia ligada ao X é uma doença genética, em que a mutação do gene *ABCD1* leva à acumulação de ácidos gordos de cadeia muito longa em todos os tecidos e fluidos corporais. Os tecidos nervoso, suprarrenal e testicular são os mais afetados e justificam a semiologia observada. Na verdade, apesar da variabilidade fenotípica que caracteriza a adrenoleucodistrofia ligada ao X, virtualmente todos os doentes desenvolvem sintomas que limitam a sua qualidade de vida e, por vezes, a esperança de vida. O carácter progressivo da doença é ilustrado no caso clínico apresentado de um

indivíduo do sexo masculino com compromisso neurológico e cognitivo extenso. Atualmente o único tratamento que permite controlar a progressão da doença é o transplante autólogo de células hematopoiéticas. A definição precisa da fisiopatologia da adrenoleucodistrofia ligada ao X poderá ajudar o desenvolvimento de novas terapias e a identificar quais os pacientes que mais beneficiam com cada opção terapêutica.

Palavras-chave: Insuficiência Corticosuprarrenal, ICS; Adrenoleucodistrofia ligada ao X, ALD-X; Gene *ABCD1*; Proteína da Adrenoleucodistrofia, PALD; Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa, AGCML; Fenótipos; Ressonância Magnética, RM; Óleo de Lorenzo; Transplante Alogénico de Células Hematopoiéticas, TACH

1. Introdução

A insuficiência corticosuprarrenal (ICS) constitui uma causa importante de morbidade e mortalidade quando não diagnosticada e controlada adequadamente. [1,2] De facto, os sintomas inespecíficos da ICS atrasam frequentemente o diagnóstico. [3] Para além disso, o diagnóstico etiológico é também frequentemente difícil, principalmente se a causa subjacente é rara, como acontece com a adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X; OMIM 300100). Na verdade, foi demonstrado que

uma elevada percentagem de casos idiopáticos de ICS em indivíduos do sexo masculino se deviam na realidade a ALD-X. [4,5] Estes dados alertam para a necessidade de sensibilizar os profissionais de saúde, em particular os médicos, para a importância da ALD-X. Não obstante a ICS poder ser a primeira manifestação da doença, os clínicos devem estar familiarizados com os sinais neurológicos precoces da ALD-X e devem ser capazes de referenciar os doentes para centros especializados.

O presente artigo consiste numa revisão da bibliografia sobre uma forma rara de ICS, a ALD-X. Assim, inicialmente são discutidas as características gerais de ICS, que permitem contextualizar a importância da doença e da sua identificação precoce. Em seguida é apresentado um caso clínico de um doente que se apresentou com crise adrenal após um stresse agudo. A investigação complementar definiu ALD-X como a etiologia da endocrinopatia. Por conseguinte, o caso clínico permite introduzir o tema ALD-X e fornece logo à partida alguns princípios sobre diagnóstico e evolução clínica, os quais são aprofundados no capítulo seguinte dedicado à discussão da ALD-X.

Em suma, o principal objetivo deste trabalho é apresentar a ALD-X como uma doença associada a significativa morbidade e que frequentemente se apresenta com sinais e sintomas de ICS. Os médicos devem ponderar o seu diagnóstico, dado que a identificação precoce e o tratamento

adequado podem minimizar significativamente as consequências tanto da ICS quanto da ALD-X.

Acerca do autor: Este artigo é o Trabalho Final do 6º Ano Médico de Nuno Filipe Cordeiro Raposo, com vista a atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC). Nasci no dia 12 de Dezembro de 1990 em Ponta Delgada (Açores) e sou aluno do 6º ano do MIM da FMUC. A escolha do tema da tese deveu-se ao meu interesse pela especialidade médica endocrinologia, em particular pela ALD-X enquanto patologia rara.

2. Materiais e métodos

Os artigos revistos foram selecionados da base de dados PubMed, onde foram pesquisados artigos publicados entre 1984 e 2013. Artigos de revisão, artigos origi-

nais, casos clínicos, estudos de investigação e meta-análises foram avaliados quanto à sua relevância para o tema em discussão. As palavras-chave utilizadas na pesquisa incluíram: insuficiência corticosuprarrenal primária e secundária, e doença de Addison, epidemiologia, diagnóstico, teste com corticotrofina, tratamento, prognóstico e em crianças; adrenoleucodistrofia, e epidemiologia, em mulheres, gene *ABCD1*, peroxissoma, ácidos gordos de cadeia muito longa, patologia, mielina, stresse oxidativo, inflamação, diagnóstico, fenótipos, adrenomielloneuropatia, ressonância magnética, disfunção testicular, infertilidade, diagnóstico pré-natal, tratamento, dieta, óleo de Lorenzo, transplante de medula óssea, lovastatina, imunoglobulina intravenosa e prognóstico. Os artigos assim como as citações foram selecionados com base na relevância dos mesmos em relação aos temas discutidos.

3. Insuficiência corticosuprarrenal

O córtex suprarrenal divide-se em três zonas: 1) zona *fasciculata*; 2) zona *glomerulosa*; e 3) zona *reticularis*. [1]

A zona *fasciculata* é responsável pela secreção de glucocorticoides (principalmente cortisol), mediante a estimulação pela corticotrofina (ACTH) hipofisária, que, por sua vez, depende da ação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) hipotalâmica. [1,6] O controlo neural da atividade da CRH reside no hipocampo. [6] Os vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) são controlados por um mecanismo de retrocontrolo dependente dos níveis séricos de glucocorticoides (Figura 1). [6,7]

A libertação de ACTH é máxima ao acordar e diminui gradualmente ao longo do dia até às 24:00 a 2:00 horas, quando atinge o seu valor mais baixo. Consequentemente, os níveis de glucocorticoides também assumem este ritmo circadiano.

[6,8] A produção diária normal de cortisol varia entre 5 e 10 mg/m². [1,8] Porém, perante um determinado estímulo agressor (e.g. doença febril) este padrão de secreção de cortisol altera-se favorecendo uma maior libertação de cortisol. [6] Apenas 5% do cortisol que circula no sangue é biologicamente ativo, dado que os restantes 95% encontram-se ligados à globulina de ligação ao cortisol (GLC). [6] A semi-vida do cortisol sérico é de 90 a 120 minutos. [6]

O sistema renina-angiotensina coordena a libertação de mineralocorticoides (principalmente aldosterona) pela zona *glomerulosa* das glândulas suprarrenais. [1,6,7]

Quanto à zona *reticularis*, esta encontra-se encarregue da produção de androgénios, fundamentalmente dehidroepiandrosterona (DHEA). [1,6] Observa-se um aumento dos níveis de DHEA aos 6 a 10 anos, atingindo um valor máximo entre os 20 e os 30 anos. [1,9] Posteriormente,

esses valores diminuem gradualmente. [1,6] Considerando todas as fontes de androgénios no Homem, os androgénios suprarrenais são mais significativos no sexo feminino. [6] A ACTH é também, pelo menos em parte, responsável pela libertação de DHEA. [1,6]

A ICS caracteriza-se pela produção insuficiente de uma ou mais hormonas normalmente produzidas pelo córtex das glândulas suprarrenais.

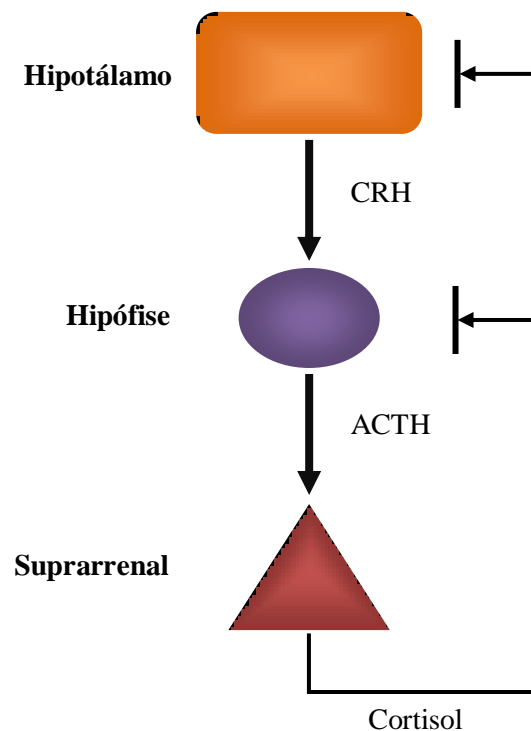


Figura 1 Fisiologia normal do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

3.1. Classificação e etiologia

Em função da fisiopatologia é possível definir três grandes tipos de ICS: 1) ICS primária; 2) ICS secundária; e 3) ICS terciária.

A ICS primária foi inicialmente descrita em 1855 por Thomas Addison. [1,9,10] A fisiopatologia inclui a destruição do córtex suprarrenal, conduzindo a *deficit* em glucocorticoides, mineralocorticoides e DHEA. A causa mais frequente de ICS primária nos países ocidentais é a adrenalite autoimune, que justifica 80 a 90% dos casos. [1,8] A adrenalite autoimune, também conhecida por doença de Addison (DA), pode ocorrer isoladamente (40% dos casos) ou associar-se a outras patologias autoimunes, definindo uma síndrome poliglandular autoimune (SPA; 60% das DA). [1,7-9,11] Por outro lado, nos países em desenvolvimento a ICS primária pós-tuberculose continua a ser mais frequente do que a DA, representando 40 a 60% dos casos. [8] Outras causas de ICS primária

incluem ALD-X, hiperplasia adrenal congénita, doenças infiltrativas e hemorragia suprarrenal (Tabela 1). [1,7,8,11,12]

A deficiência em ACTH hipofisária compromete a integridade do eixo HHS, estabelecendo-se uma ICS secundária, caracterizada por hipocortisolismo e baixos níveis de DHEA. Em geral, os mineralocorticoides encontram-se preservados na ICS secundária. [1,6] Tumores da região hipotálamo-hipofisária, frequentemente adenomas hipofisários [7], são a sua causa mais frequente [1,7]. De facto, não só o crescimento do tumor, invadindo e destruindo a glândula, mas também o seu tratamento (e.g. cirurgia e radiação) pode justificar a destruição das células pituitárias normais. [1,7] Consequentemente, é mais frequente um quadro de panhipopituitarismo do que a deficiência isolada de ACTH. [1,6,7] Enfarte hipofisário, doenças infiltrativas e traumatismos são outras causas de ICS secundária (Tabela 2). A deficiência isolada em ACTH pode dever-se à

Tabela 1 Causas de ICS primária ^{1,3,7}	
Adrenalite autoimune	Isolada Síndrome poliglandular autoimune
Adrenalite infecciosa	Tuberculose VIH Fúngica
Hemorragia e enfarte adrenal	Sepsis Síndrome antifosfolípico Anticoagulantes
Doenças infiltrativas	Metástases Amiloidose Sarcoidose Hemocromatose
Doenças genéticas	Adrenoleucodistrofia ligada ao X Hiperplasia adrenal congénita Hipoplasia adrenal congénita Síndrome de Kearns-Sayre Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Síndromes de insensibilidade à ACTH
Fármacos	Mitotano Cetoconazol Metirapona Mifepristona Aminoglutetimida Suramin
Adrenalectomia bilateral	

correção súbita de um hipercortisolismo crónico (endógeno ou exógeno). [1,7]

A incapacidade do hipotálamo em libertar CRH pode traduzir-se em ICS terciária [7]. A fisiopatologia e a etiologia são semelhantes às descritas para a ICS secundária, sendo a sua distinção clínica difícil.

[7] As causas de ICS secundária e terciária encontram-se sumarizadas na Tabela 2.

3.2.Epidemiologia

A ICS primária tem uma prevalência de 93 a 140 doentes por milhão [1,3,12,13] e uma incidência de 4,7 a 6,2 por milhão

Tabela 2 Causas de ICS secundária e terciária ^{1,3}	
Tumores hipofisários	Crescimento tumoral (adenomas, quistos, carcinomas) Tratamento do tumor (cirurgia)
Outros tumores da região hipotálamo-hipofisária	Craniofaringeoma, linfoma, meningioma, ependimoma, metástases
Radiação hipofisária	
Enfarte hipofisário	Síndrome de Sheehan Apoplexia hipofisária
Doenças infiltrativas	Hipofisite linfocítica Tuberculose Granulomatose de Wegener Sarcoidose Histiocitose
Deficiência isolada em ACTH	Congénita
Síndrome da deficiência em pro-opiomelanocortina	Genética
Traumatismo craniano	
Administração crónica de glucocorticoides	

de habitantes nos países ocidentais [1,3]. O diagnóstico é mais frequente na quarta década de vida [1] e o sexo feminino é o mais afetado [1,8]. Todavia, a DA isolada é mais frequente em indivíduos do sexo masculino, ao passo que DA no contexto de SPA é mais comum em mulheres. [1]

Relativamente à ICS secundária, o diagnóstico é mais frequente na sexta década e a prevalência é de 150 a 280 por milhão de habitantes ocidentais. [1]

3.3.Diagnóstico

O diagnóstico da ICS baseia-se na integração da história clínica (semiologia, antecedentes pessoais e familiares) e dos exames laboratoriais. A etiologia da ICS pode ser clarificada com base em exames específicos dirigidos pelos dados anteriores e conceitos epidemiológicos. Para além disso, deve ser avaliada a presença de endocrinopatias sincrónicas.

3.3.1. História clínica

A ICS acompanha-se de sintomas insidiosos e inespecíficos. [1,3,7,8,12,14] Este facto explica, pelo menos em parte, o longo período que habitualmente decorre entre o início da semiologia e o diagnóstico. O trabalho de Papierska e Rabijewski [3] revelou que 50% dos doentes apresentavam sintomas pelo menos seis meses antes de ser estabelecido o diagnóstico. O mesmo estudo mostrou que doentes seguidos habitualmente por um endocrinologista são diagnosticados com maior brevidade. [3]

Os sintomas comuns à ICS primária e secundária compreendem astenia, fraqueza muscular e mialgias, artralgias, anorexia e perda ponderal. Náuseas, vômitos e dor abdominal também podem ocorrer. [1,3,6,7,10,11,15] Sintomas psiquiátricos (irritabilidade, depressão, hipotimia) [1,3,10,15] não são raros e podem mesmo ser a primeira manifestação da doença [10]. Na ICS primária pode-se encontrar hiperpigmentação mucocutânea, mais pro-

nunciada em áreas de pressão (mucosa oral, língua, cicatrizes). [1,7,12,15] Na verdade, o estudo de Ross e Levitt [15] documentou que o sintoma inicial mais frequente era a hiperpigmentação que foi identificada em 76% dos 148 doentes avaliados.

A deficiência em mineralocorticoides pode manifestar-se sobre a forma de hipotensão postural e avidez por sal. [7,15] Sintomas de hiponatremia e hipercaliemia podem ocorrer [7,12,15], assim como hipoglicemia e cetonemia [12,15].

Como as glândulas suprarrenais são a principal fonte de androgénios no sexo feminino, pode-se observar diminuição dos pelos púbicos e axilares neste grupo. [1,7] A deficiência em DHEA pode ainda resultar em diminuição da libido e afetar negativamente a qualidade de vida dos doentes. [1]

Em contraste, na ICS secundária os doentes apresentam-se pálidos, em função

dos valores baixos de ACTH. [1,7] Os sintomas gastrintestinais e a hipotensão são raros na ICS secundária, apesar da hipoglicemia ser mais frequente. [7] O quadro clínico pode ainda incluir outros sinais de doença hipofisária. [7]

Curiosamente, os doentes com ICS relacionada com a correção súbita de um hipercortisolismo podem apresentar sinais de síndrome de Cushing. [7]

O inquérito e o exame físico devem ser complementados com a avaliação dos antecedentes pessoais e familiares. [11] Por exemplo, a história pessoal de radiação ou cirurgia hipofisária pode indicar uma ICS secundária, enquanto a história familiar de ALD-X pode apontar para ICS primária.

3.3.2. Bioquímica

O hipocortisolismo pode conduzir a anemia, linfocitose e eosinofilia. [1,11] Hipercalcemia também pode ocorrer, mas

é mais frequente na presença concomitante de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo. [1,3,11] Dado que o cortisol normalmente inibe a libertação de tirotrófina (TSH), esta hormona pode encontrar-se elevada na ICS primária. [1]

A deficiência em mineralocorticoides, observada na ICS primária, pode condicionar hiponatremia e hipercaliemia. [1,3,7,11,12] A hipoglicemia associada a cetonemia e cetonúria pode ser um achado laboratorial nestes doentes. [3,12] De facto, Ross e Levitt [15] demonstraram que a hiponatremia estava presente em 62% dos doentes aquando do diagnóstico de DA, sendo 35% a percentagem de pacientes com hipercaliemia. Na ICS secundária habitualmente não existe hipercaliemia [7] e a hiponatremia é rara [1].

3.3.3. Cortisol sérico basal

Tal como referido acima, a libertação de cortisol e de ACTH segue um ritmo

circadiano que limita o doseamento destas hormonas para diagnóstico de hipocortisolismo. [1,6] Acrescenta-se ainda que a concentração de cortisol sérico total pode variar em função da GLC. [1] Estrogénios, como os provenientes de contraceptivos orais, aumentam os valores da GLC, resultando em valores normais de cortisol, apesar da ICS. [1,6,7] Por outro lado, síndrome nefrótica e cirrose hepática podem cursar com valores baixos de GLC e de cortisol sérico total, independentemente da produção de glucocorticoides. [7] Assim, o diagnóstico de ICS baseia-se na demonstração da produção insuficiente de cortisol pelas suprarrenais. [7]

O doseamento do cortisol sérico deve ser realizado pela manhã (8:00 horas). [1,6,7,13,14,16] O trabalho de Agwu et al. [14] mostrou que valores de cortisol sérico às 8:00 horas inferiores a 200 nmol/l estavam sempre associados a ICS, ao passo que valores superiores a 500 nmol/l excluía o diagnóstico (sensibilidade de

100% e especificidade de 33%). Uma meta-análise de 2008 [16] identificou os valores de cortisol sérico às 8:00 horas, 138 nmol/l e 365 nmol/l, como preditivos de ICS e função suprarrenal normal, respetivamente. No entanto, quando o cortisol sérico encontra-se entre esses dois valores, o diagnóstico da ICS exige testes adicionais para avaliar a função do eixo HHS. [1,7,13,14,16]

3.3.4. ACTH plasmática basal

A distinção entre ICS primária e ICS secundária/terciária baseia-se no doseamento da ACTH plasmática, que se encontra elevada na primeira. [1,7] ACTH plasmática superior a 22 pmol/l é sugestivo de ICS primária. [1,7]

3.3.5. Teste da estimulação com ACTH

A administração de 250 µg de um análogo da corticotrofina por via intravenosa (iv) ou intramuscular (im) induz a libertação de cortisol pelas suprarrenais. [1,6,7,9] Podem usar-se dois análogos da ACTH: cosintropina (Cortrosyn®) ou tetracosactrin (Synacthen®). [2,16] Em indivíduos normais esperam-se valores de cortisol sérico superiores a 500 nmol/l ao fim de 30 ou 60 minutos após a administração de ACTH. [1,6,7,9] No entanto, na ICS primária constata-se ausência de resposta à estimulação com corticotrofina, mantendo-se os valores de cortisol inalterados. [1] A ICS secundária crónica conduz a atrofia do córtex suprarrenal, resultando, por isso, numa resposta inadequada ao teste da estimulação com ACTH, ou seja, o cortisol sérico não aumenta. [1,6,9,14] Porém, alguns doentes com ICS secundária podem ter um teste normal [1,6,7,9,14,16], princi-

palmente se a disfunção hipotalâmica/hipofisária teve início recente (i.e. uma a duas semanas) [7]. Por conseguinte, propõem-se duas abordagens para limitar os falsos negativos neste grupo: 1) aumentar o valor de cortisol sérico a partir do qual se considera um teste normal (600 nmol/l); [1,13] ou 2) realizar o teste de estimulação com uma dose mais baixa de corticotrofina (1 µg) [1,6,7,9]. Para um valor diagnóstico de 500 a 600 nmol/l de cortisol, a especificidade e a sensibilidade do teste com 250 µg para diagnosticar ICS secundária foi de 95% e 57%, respetivamente. [13] O teste com 1 µg de ACTH demonstrou maior sensibilidade no diagnóstico de ICS secundária quando comparado com o teste padrão de 250 µg e foi proposta a sua aplicação como método de rastreio de ICS. [14] Estes resultados foram corroborados por outros estudos posteriores. [16] Porém, os mesmos trabalhos alertam para as dificuldades técnicas associadas ao teste, isto é, a necessidade de diluir os 250 µg de

corticotrofina em 250 ml de solução salina e administrar apenas 1 ml por via iv. [16] Portanto, o teste com 1 µg do análogo só deve ser realizado por profissionais treinados e experientes. [16]

3.3.6. Teste de tolerância à glicose

A hipoglicemia (glicemia inferior a 2,2 mmol/l) induz a ativação do eixo HHS e, conseqüentemente, a liberação de cortisol. [1,6,13] Por conseguinte, o teste de tolerância à glicose (TTG) é utilizado para avaliar uma possível ICS secundária. [1,6-8] O exame compreende a administração iv de insulina regular (0,1 a 0,15 unidades por kg de peso corporal) [7,13], seguido pela determinação do cortisol plasmático aos 15, 45, 60 e 75 minutos [13]. Considera-se que o eixo HHS encontra-se preservado se for atingido um valor de cortisol sérico superior a 557 nmol/l. [13] O TTG e o teste de estimulação com 1 µg de ACTH apresentam resultados sobreponíveis na

avaliação de ICS secundária [6], assim como com o teste da metirapona [13]. História de doença cardiovascular e de convulsões são contraindicações para o TTG. [1,13]

3.3.7. Teste da metirapona

A metirapona inibe a enzima 11-hidroxilase, que é responsável pela conversão do 11-deoxicortisol em cortisol. [1,7] O teste consiste na administração por via oral de 30 mg de metirapona por kg de peso corporal (máximo de 3 g) à meia-noite. [1,7,13] As concentrações plasmáticas de ACTH, 11-deoxicortisol e cortisol são obtidas entre as 8 horas e as 9 horas e 30 minutos na manhã seguinte. [1,7,13] Em condições normais essa inibição resulta em aumento dos níveis de ACTH e acumulação de 11-deoxicortisol (> 200 nmol/l), com valores de cortisol inferiores a 230 nmol/l. [1,7] No entanto, na ICS secundária, em que está comprometido o eixo

HHS, a corticotrofina não sofre aumento significativo e a concentração plasmática de 11-deoxicortisol não ultrapassa os 197 nmol/l. [13] Apesar de os doentes com ICS secundária habitualmente tolerarem bem o teste, pode ocorrer hipotensão nas horas seguintes à administração do fármaco. [13] Por isso, recomenda-se a sua hospitalização e monitorização durante a noite do exame. [13] As principais limitações deste teste são a disponibilidade de métodos de medição do 11-deoxicortisol e a necessidade de requisitar a metirapona diretamente do fabricante. [1]

3.3.8. Teste de estimulação com CRH

A hormona libertadora de corticotrofina tem sido usada para distinguir entre ICS secundária e ICS terciária. [1] Em indivíduos normais, observa-se um pico de ACTH 30 minutos após a administração de 1 µg/kg de CRH e um pico de cortisol séri-

co entre os 30 e os 60 minutos. [7] Na ICS primária é esperada uma resposta exagerada à CRH, com aumento significativo da ACTH. [7] Por outro lado, na ICS secundária a ausência ou baixos níveis de ACTH não se alteram. [7] Um aumento acentuado e prolongado da ACTH após a administração de CRH indica ICS terciária. [7] Porém, a significativa variabilidade na resposta após administração de CRH torna difícil a uniformização de valores normais e de valores indicadores da patologia. [1] Assim, o teste de estimulação com CRH raramente auxilia no diagnóstico de ICS. [1,6]

3.3.9. Aldosterona e DHEA

A aldosterona sérica pode encontrar-se diminuída ou ser normal na ICS, pelo que a determinação da atividade plasmática da renina (APR) é mais precisa para o diagnóstico de hipoaldosteronismo. [1] Na realidade, o aumento da APR é o sinal mais

precoce de disfunção suprarrenal na ICS primária. [8]

Os valores séricos de DHEA encontram-se diminuídos na ICS primária. [1]

3.3.10. Diagnóstico etiológico

A principal causa de ICS primária é a adrenalite autoimune, que corresponde a 80 a 90% dos casos. [1,8] Em 80% dos casos de adrenalite autoimune de início recente são identificados auto-anticorpos contra a 21-hidroxilase, o principal antígeno da DA. [1,8] Alguns doentes apresentam também anticorpos contra outras enzimas suprarrenais (i.e. P450_{scc}, P450_{c17}) e contra antígenos de células do córtex suprarrenal. [1] Assim, se os anticorpos anti-21-hidroxilase são positivos (título médio ou alto) ou se os ambos os anticorpos anti-21-hidroxilase e anti-córtex suprarrenal são positivos, independentemente do título, estabelece-se o diagnóstico de doença de Addison. [8] Caso contrá-

rio, ou seja, se os níveis de anticorpos anti-21-hidroxilase são baixos ou ausentes, estão indicados exames adicionais para esclarecer a origem da ICS primária. [1,8] O primeiro exame a realizar será uma tomografia computadorizada (TC) ou uma ressonância magnética (RM) das glândulas suprarrenais. [8] De facto, sempre que se suspeita de infeção, hemorragia, neoplasias ou doenças infiltrativas como causa da ICS primária os exames imagiológicos são importantes para a sua definição. [1] No caso de indivíduos do sexo masculino com ICS primária de etiologia não autoimune é obrigatória a determinação dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) no plasma. [1,8] Perante o diagnóstico de DA recomenda-se o estudo de outras doenças autoimunes que podem acompanhar a ICS primária no contexto de SPA. [1,8] Diabetes mellitus tipo 1, função tiroideia, gastrite autoimune e função ovárica devem ser avaliados. [1,8]

O diagnóstico etiológico da ICS secundária exige frequentemente uma RM da região hipotalâmica-hipofisária. [1] Os tumores hipofisários são a principal causa de ICS secundária. [1,7]

3.4.Diagnóstico diferencial

O trabalho de 2013 de Papierska e Rabijewski [3] identificou anorexia e perda ponderal como os sintomas mais frequentes de ICS primária, estando presentes em todos os 60 doentes avaliados. Na verdade, anorexia e perda ponderal foram frequentemente os primeiros sinais de doença. Com base no mesmo estudo, os diagnósticos incorretos mais comuns foram gastrite crónica e doença ulcerosa péptica. Outros diagnósticos frequentemente confundidos com ICS foram hipotiroidismo, depressão, anorexia nervosa e fibromialgia. [3]

3.5.Tratamento

O diagnóstico atempado da ICS é fundamental dada a possível letalidade associada a uma crise adrenal. O tratamento deve garantir a correção das alterações hormonais e a educação dos doentes. Em determinadas circunstâncias será possível uma intervenção específica dirigida à etiologia da doença.

3.5.1. Suplementação com glucocorticoides

A correção do hipocortisolismo exige a administração diária de glucocorticoides. A produção diária de cortisol varia entre 5 mg/m² e 10 mg/m², o que equivale a 15 mg a 25 mg de hidrocortisona [1,6,7] ou 25 mg a 37,5 mg de acetato de cortisona, administrados diariamente por via oral [1]. A hidrocortisona é o glucocorticoide mais utilizado no tratamento da ICS. [2] O acetato de cortisona é convertido em cortisol pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidro-

genase tipo 1. [1] Duas horas após a administração oral do glucocorticoide, deteta-se um pico na concentração plasmática de cortisol, com valores superiores aos fisiológicos. [8] Posteriormente, assiste-se a uma descida rápida dos valores de cortisol, que atinge concentrações inferiores às fisiológicas antes da segunda dose. [1,8] Não devem ser usados outros glucocorticoides para além da hidrocortisona e do acetato de cortisona. [8] Contudo, alguns doentes podem fazer tratamento com prednisolona ou metilprednisolona para outras doenças [8], exigindo assim um ajuste da dose. A Tabela 3 expõe a potência glucocorticoide e mineralocorticoide relativa de vários fármacos esteroides de uso frequente na prática clínica. [17] Em condições fisiológicas, a produção de cortisol segue um ritmo circadiano, em que a concentração de cortisol é máxima de manhã ao acordar e mínima às 24:00 horas. [6,8] Assim, numa tentativa de mimetizar este padrão de secreção do cortisol, o glucocor-

ticoide deve ser administrado em duas a três doses por dia. [1,8] A primeira dose deve ser administrada pela manhã e deve corresponder a metade a dois terços da dose diária total. [1,2,8] Caso se opte pelo esquema bidiário, a primeira dose deve ser de 10 a 15 mg pela manhã, seguida da segunda dose de 5 a 10 mg [7], que deve ser administrada até 6 horas após a primeira dose [8]. Por outro lado, no regime de três doses, 10 mg de hidrocortisona devem ser administrados pela manhã, 5 mg à hora de almoço e 5 mg adicionais ao início da noite, 5 a 6 horas antes de dormir. [6,8] O objetivo é garantir concentrações séricas de cortisol entre 150 e 300 nmol/l. [6] Na ICS secundária em que persiste alguma função hipofisária residual pode ser necessário reduzir a dose da hidrocortisona. [6]

Os regimes atuais de correção do hipocortisolismo com glucocorticoides não permitem mimetizar adequadamente o ritmo circadiano do cortisol. [1,6,9] Numa tentativa de minorar as diferenças entre a

Tabela 3 Efeito glucocorticoide e mineralocorticoide de vários fármacos esteroides ¹⁷				
Esteróide	Potência relativa		Semivida	
	Dose equivalente de glucocorticoide (mg)	Efeito mineralocorticoide	Plasma (horas)	Duração de ação (horas)
Hidrocortisona	20	1	1,5	8-12
Acetato de Cortisona	25	0,8	0,5	8-12
Prednisona	5	0,8	1	12-36
Prednisolona	5	0,8	3,3	12-36
Triamcinolona	4	0	5	12-36
Metilprednisolona	4	0,5	3	12-36
Dexametasona	0,75	0	3,3	36-54
Betametasona	0,6	0	5	36-54
Fludrocortisona	0	150	4	24-36
Aldosterona	0	> 400	0,7	-

terapia atual e a secreção fisiológica de cortisol foram desenvolvidas formas de libertação atrasada de hidrocortisona [6] e bombas de infusão subcutânea de glucocorticoides [8,9]. As formas de libertação atrasada têm como principal limitação o facto de levarem a concentrações elevadas de cortisol durante a noite, afastando-se do ritmo circadiano de libertação de cortisol. [8] Quanto às bombas de infusão subcutânea, estão indicadas em doentes nos quais a terapêutica oral convencional não permite recuperar a qualidade de vida e quando

persiste um elevado risco de crise adrenal. [8]

Possíveis reações adversas associadas à suplementação com glucocorticoides incluem gastrite, insónias e irritabilidade. [2] Da mesma forma, pode ocorrer exacerbação de doenças pré-existentes: diabetes mellitus, hipertensão arterial (HTA) e psicose. [2]

3.5.2. Suplementação com mineralocorticoides

A suplementação com mineralocorticoides está reservada para a ICS primária [1,7,8] e não está indicada na ICS secundária [6,8]. O fármaco de escolha é a fludrocortisona, administrada na dose única de 0,05 mg a 0,2 mg por dia por via oral pela manhã. [1,7,8] Os glucocorticoides também podem ativar o recetor de mineralocorticoides, por conseguinte, se a dose diária de hidrocortisona for superior a 100 mg não é necessário a suplementação com fludrocortisona. [2]

Hipocaliemia, retenção de sódio, HTA e insuficiência cardíaca são reações adversas possíveis. [2]

3.5.3. Suplementação com dehidroepiandrosterona

Valores baixos de DHEA são comuns na ICS primária, mas a necessidade de suplementação com androgénios é contro-

versa. [2,6,9] Efetivamente, em doentes cuja qualidade de vida e bem-estar não sejam satisfatórios apesar da suplementação adequada com glucocorticoides e mineralocorticoides, está indicada a administração de DHEA. [1] Nesse caso está preconizada uma dose entre 25 mg e 50 mg diários em dose única pela manhã. [1,6] Os efeitos benéficos da suplementação com DHEA foram igualmente demonstrados em doentes com ICS secundária. [2]

3.5.4. Educação dos doentes

É fundamental garantir que o doente compreende a patologia e as suas implicações, particularmente no controlo da terapêutica. É recomendável que estes pacientes estejam identificados com um cartão próprio, do qual constaria uma breve descrição da doença e a terapêutica adotada. [6] Para além disso, os doentes devem ser informados da necessidade de aumentar a dose de hidrocortisona para o dobro per-

te uma doença intercorrente. [1,2,7] Um esforço físico exagerado exige também um aumento da dose de hidrocortisona em 5 a 10 mg. [1] O médico deve ainda explicar como administrar a hidrocortisona por via intramuscular, o que é fundamental em caso de vômitos ou diarreia. [1,8]

3.5.5. Monitorização do tratamento

Nenhum teste objetivo permite avaliar com exatidão a adequação da suplementação com glucocorticoides no tratamento da ICS. [1,8] Na ICS primária observa-se uma redução dos valores de ACTH após o início da terapia com hidrocortisona. [1] No entanto, nem o doseamento da ACTH, nem a medição aleatória do cortisol sérico permitem uma monitorização adequada do tratamento. [1,8] O estudo da excreção urinária do cortisol na urina das 24 horas como forma de monitorizar a terapêutica tem duas limitações: 1) a excreção urinária de cortisol é variável entre indivíduos; e 2)

a saturação da GLC após a administração da hidrocortisona justifica um aumento acentuado e transitório do cortisol urinário. [1,6,8] Assim, a melhor forma de averiguar se a suplementação com glucocorticoides é adequada passa pela apreciação clínica do doente. [1,8] Se a dose de glucocorticoides for insuficiente podem identificar-se os sintomas de ICS e o risco de crise adrenal é significativo. [1,8] Por outro lado, se a dose utilizada for manifestamente exagerada, podem desenvolver-se sinais de hipercortisolismo: alteração da tolerância à glicose, obesidade, osteoporose [1], insónias, infeções recorrentes e edema periférico [8].

A tiroxina aumenta o catabolismo e pode alterar os níveis de cortisol, pelo que todos os doentes que iniciam tratamento com levotiroxina devem ser avaliados para a necessidade de adequar a dose de glucocorticoides. [6] Outros fármacos que podem alterar o metabolismo da hidrocortisona estão listados na Tabela 4.

Diminuem a concentração de glucocorticoides (indução do CYP3A4)	Anti-epilépticos Tuberculostáticos Barbitúricos Etomidato Pioglitazona
Aumentam a concentração de glucocorticoides (inibição do CYP3A4)	Itraconazol Ritonavir Fluoxetina Diltiazem Cimetidina Sumo de toranja Alcaçuz
Diminuem os níveis de GLC	Colestipol
Aumentam os níveis de GLC	Estrogénios Tamoxifeno Mitotano

A monitorização do tratamento com mineralocorticoides inclui o registo da tensão arterial, a pesquisa de edema periférico e exames laboratoriais (natremia, caliemia e APR). [1,7]

Relativamente à suplementação com DHEA, o seguimento da terapêutica faz-se com base na concentração sérica de DHEA. Em indivíduos do sexo feminino importa ainda medir a testosterona livre. [1]

3.6.Crise adrenal

A apresentação aguda da ICS (crise adrenal) é letal se não for devidamente identificada e tratada. A crise adrenal caracteriza-se pela exacerbação dos sinais e sintomas observados na ICS. [3,8] Pode ocorrer na sequência da omissão de uma dose de glucocorticoides ou após um evento stressante em que a dose não foi devidamente aumentada. [8] Papierska e Rabi-jewski [3] estudaram a importância que o atraso no diagnóstico da ICS primária tem no risco de desenvolver crise adrenal. Os

autores relataram que 22% dos 60 doentes estudados foram inicialmente diagnosticados com ICS primária na sequência de uma crise adrenal.

O estudo revelou ainda que o tempo médio entre o início da semiologia e o diagnóstico foi de 9,1 meses para os doentes que se apresentaram com crise adrenal, em comparação com os 5,8 meses dos doentes diagnosticados sem crise adrenal. Por conseguinte, os autores concluíram que o atraso no diagnóstico de ICS primária constitui uma das causas de crise adrenal.

O tratamento consiste na administração iv imediata de 100 mg de hidrocortisona [1,6-8], seguida pela infusão contínua de 400 a 500 mg de hidrocortisona ao longo de 24 horas [7,8]. Simultaneamente, deve ser iniciada uma infusão de solução salina isotónica (1 litro por hora) para corrigir a hipovolemia e hiponatremia. [1,2,7]

3.7. Insuficiência corticosuprarrenal em crianças

A ICS primária é ainda mais rara em crianças em comparação com a sua prevalência em adultos. [12] O quadro clínico da ICS na infância pode desenvolver-se de forma insidiosa ou aguda (crise adrenal) e inclui os sinais inespecíficos apresentados acima, podendo ainda associar-se a atraso de crescimento. [11,12,18] A crise adrenal é mais frequente após um stresse, como infeção, traumatismo ou uma intervenção cirúrgica. [11,18]

A etiologia da ICS primária em crianças é sobreponível às causas enumeradas para a doença em adultos (Tabela 1). Contudo, a hiperplasia adrenal congénita (HAC) é a causa mais frequente de ICS primária em crianças. [18] A DA é também uma causa importante de ICS primária em crianças. Na idade pediátrica é frequente a DA surgir no contexto de SPA. [11] A SPA tipo 1 caracteriza-se por ICS primária, hipoparatiroidismo e candidíase mucocutâ-

nea crónica. [1,8,9,11] Por outro lado, a SPA tipo 2 distingue-se pela associação de ICS primária e outras endocrinopatias autoimunes que não hipoparatiroidismo. [1,8] A literatura refere ainda a SPA tipo 3, associada a doença tiroideia autoimune, e a SPA ligada ao X, com apresentação neonatal. [11] Adicionalmente, a forma infantil da ALD-X é uma causa grave de ICS primária em crianças do sexo masculino. [11,18]

Quanto ao tratamento, a suplementação com hidrocortisona é mandatório. [11,18] Nas formas crónicas a dose deve ser de 8 mg a 20 mg por m² por dia, distribuída por três administrações, tal como nos adultos. [18] A correção do *deficit* em mineralocorticoides faz-se com fludrocortisona (0,05 a 0,2 mg por dia). [18] A suplementação com DHEA é particularmente importante em jovens do sexo feminino em idade pubertária, estando recomendadas as doses descritas para os adultos. [9]

3.8.Prognóstico

O prognóstico da ICS depende da etiologia subjacente. [7]

Na ICS secundária com hipopituitarismo observa-se mortalidade aumentada, fundamentalmente associada a doenças vasculares e respiratórias. [1] O atraso no reconhecimento da crise adrenal [1] justifica, pelo menos em parte, o dobro da mortalidade observada neste grupo [6]. Da mesma forma, os níveis suprafisiológicos de cortisol obtidos com os tratamentos atuais podem contribuir para a menor qualidade de vida e maior mortalidade. [6]

Efetivamente, a qualidade de vida dos doentes com ICS primária e secundária encontra-se diminuída, apesar do tratamento hormonal adequado. [1] Astenia, depressão e ansiedade, para além de diminuição da libido nas mulheres são as queixas mais frequentes. [1] Adicionalmente, as reações adversas relacionadas com o tratamento

podem contribuir para a menor qualidade de vida. [2]

4. Apresentação de caso clínico

Doente do sexo masculino, raça branca, com 8 anos de idade desenvolve quadro de vômitos persistentes, desidratação, convulsões e coma após apendicectomia. O estudo laboratorial revelou hiponatremia e hipercalemia. O estudo hormonal concluiu o diagnóstico de ICS primária. O doente iniciou tratamento para ICS primária com suplementação com hidrocortisona, tendo recuperado do coma. A investigação etiológica revelou níveis elevados de AGCML: ácido hexacosanoico (C26:0); índice C26:0/ ácido docosanoico (C22:0); e relação ácido tetracosanoico (C24:0)/C22:0. Por conseguinte, foi estabelecido o diagnóstico de ALD- X. No entanto, só em 1991 foi possível identificar a mutação do gene *ABCD1* (mutação 796 G>A do alelo G266R), patognomónica da doença.

O estudo genético da família identificou a mãe e duas tias como heterozigotas para a mesma mutação. Mais tarde, um primo foi diagnosticado com ALD-X. A Figura 2 representa o heredograma da família apresentada.

Após confirmado o diagnóstico foi estabelecido um programa de vigilância anual, com consultas de pediatria, neurologia e endocrinologia. O acompanhamento revelou um desenvolvimento pubertário normal e mau aproveitamento escolar (concluiu 12º ano aos 20 anos). Porém, não estavam presentes sinais de lesão neurológica e a ressonância magnética crânioencefálica (RMCE) era normal. Ainda com 20 anos, o estudo complementar revelou baixos níveis de DHEA (< 1 nmol/l), mas testosterona total normal (17,7 nmol/l). A APR também era normal (46 U/ml), assim como a aldosterona (210,5 pmol/l). Os níveis séricos baixos de cortisol às 08:00 horas (< 28 nmol/l) e elevados de ACTH

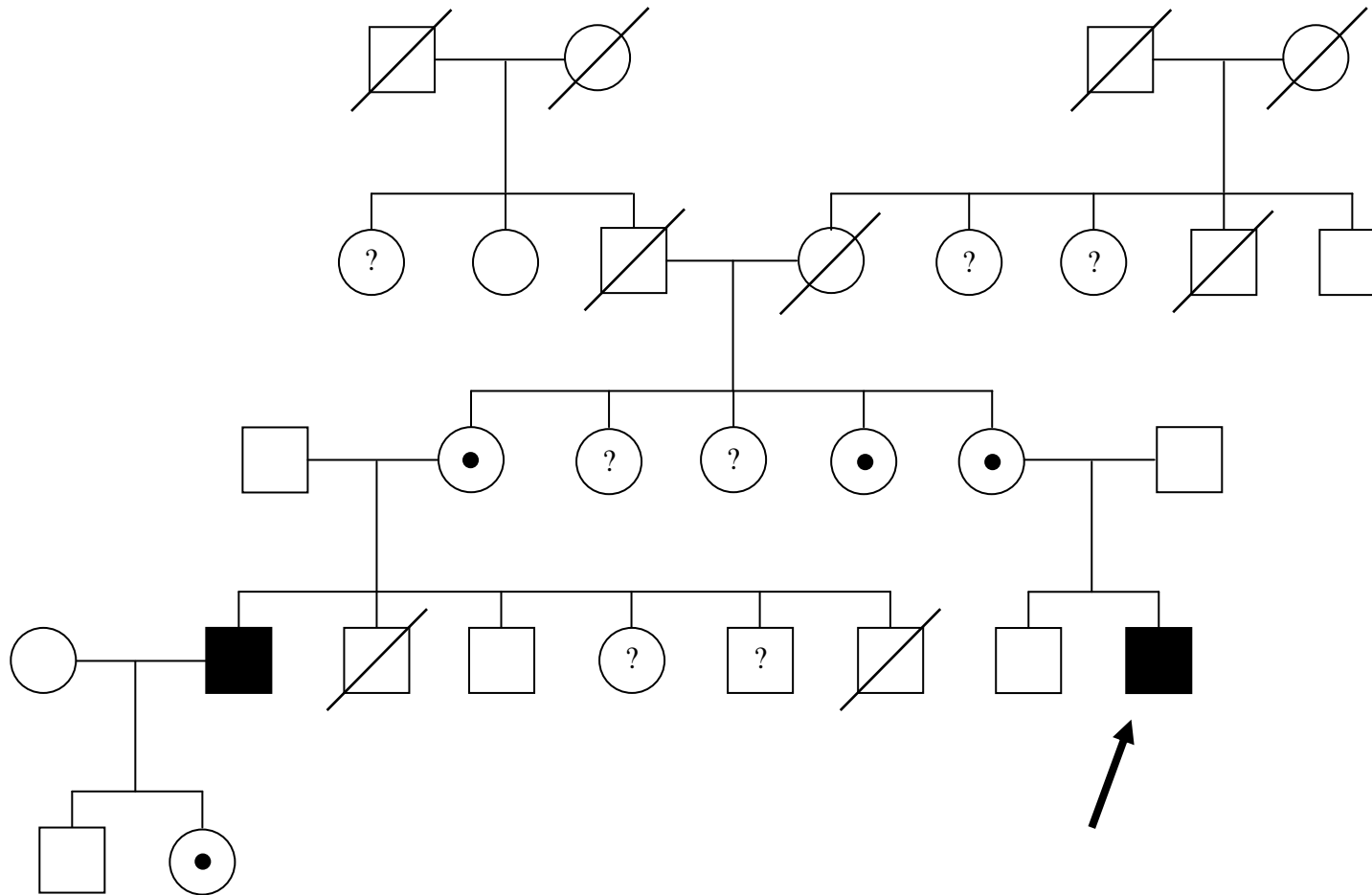






Figura 2 Heredograma da família apresentada no caso clínico descrito no ponto 4.

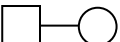
Legenda:

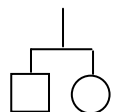
 Indivíduo do sexo masculino normal


 Indivíduo do sexo feminino normal

 Indivíduo do sexo masculino falecido


 Indivíduo do sexo feminino falecido


 Casamento


 Descendência

 Indivíduo do sexo feminino sem informação relativa a mutações do gene *ABCD1*

 Indivíduo do sexo feminino portador para mutação do gene *ABCD1*

 Indivíduo do sexo masculino sem informação relativa a ALD-X

 Indivíduo do sexo masculino com ALD-X

 Doente em estudo

(81 pmol/l) sugeriam subtratamento da ICS primária.

Mais tarde, com 27 anos, foi identificado um hipersinal da substância branca encefálica bilateral junto aos cornos occipitais na RMCE. Dois anos depois era evidente a progressão das lesões na RMCE, com envolvimento da substância branca biparietal, incluindo o esplénio do corpo caloso. Todavia, os primeiros sinais clínicos de afeção neurológica só surgiram aos 31 anos, com um quadro de desorientação temporo-espacial. A RMCE realizada nessa altura revelava hipersinal simétrico da região posterior do corpo caloso, da substância branca subcortical e periventricular parieto-occipito-temporal, dos pulvinares, dos feixes cortico-espinhais, dos pedúnculos cerebelosos médios e da substância branca dos hemisférios cerebelosos. A avaliação neurológica mostrou deterioração da função neuro-cognitiva ao longo do ano seguinte: desorientação global; demência; síndrome extrapiramidal com marcha

espástica; hiperreflexia; e dismetria nas provas dedo-nariz.

O doente mantinha tratamento para a ICS com hidrocortisona (15 mg + 5 mg + 5 mg) e fludrocortisona (0,1 mg 1 id). A medicação habitual incluía ainda óleo de Lorenzo (15 ml 2 id), alprazolam (1 mg 1 id), trimetazidina (35 mg, 1 id) e quetiapina (100 mg 1 id).

Aos 32 anos o doente apresentava-se com ataxia e hemianopsia, encontrando-se totalmente dependente nas atividades de vida diária. A RMCE (Figura 3) confirmava a progressão da doença, demonstrando envolvimento da substância branca periventricular profunda e subcortical occipital, temporal e parietal; a substância branca profunda e posterior dos lobos frontais, bem como dos corpos geniculados laterais, esplénio do corpo caloso, cápsulas interna e externa, feixes cortico-espinhais do tronco cerebral e da área profunda dos hemisférios cerebelosos também encontrava-se lesada. Simultaneamente, o estudo hormo-

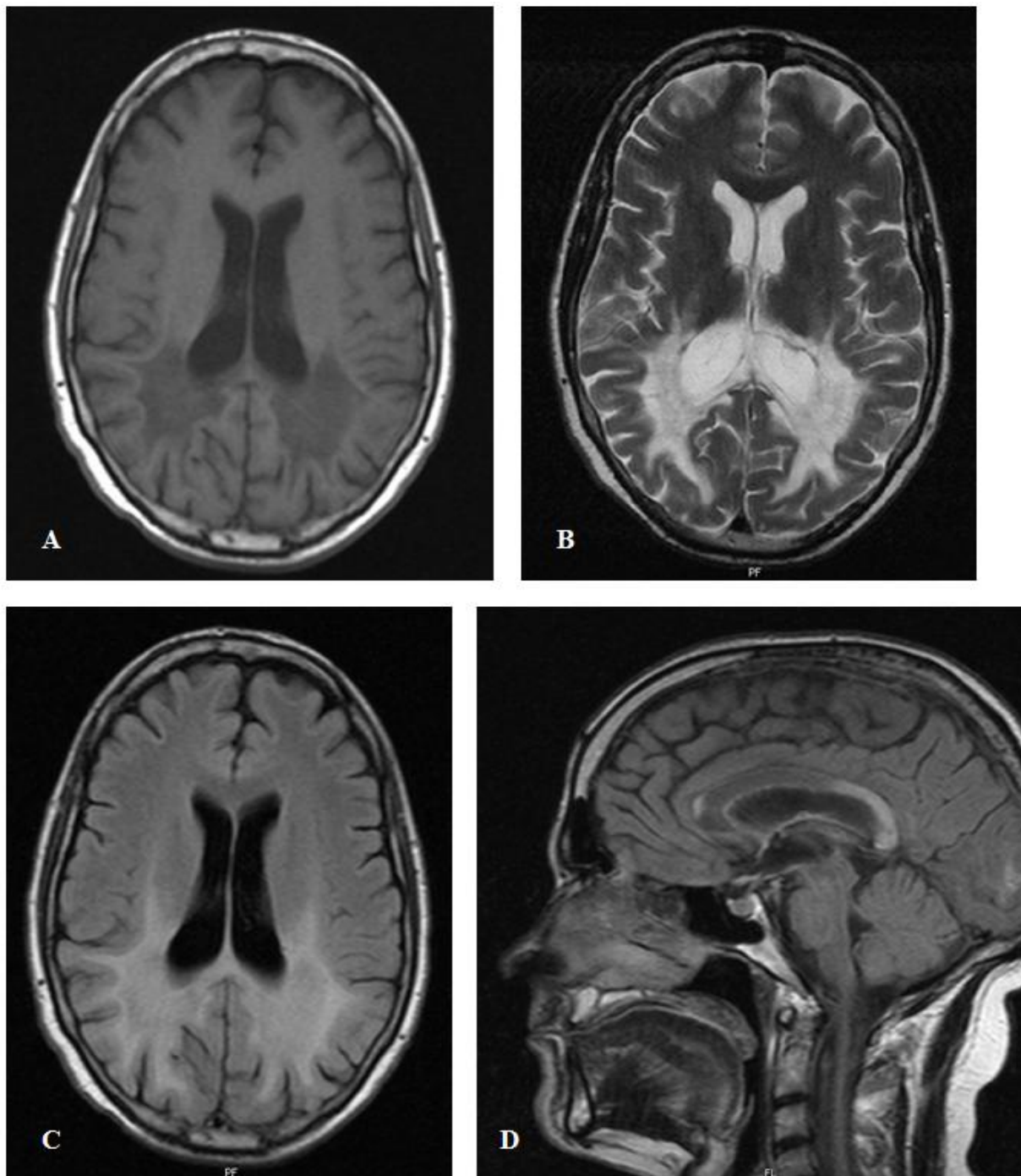


Figura 3 Imagens de RMCE do doente apresentado no caso clínico. As lesões da substância branca caracterizam-se por hipossinal em T1 (A) e hiperssinal em T2 (B). Após administração intravenosa de contraste observa-se realce irregular e intenso na periferia da substância branca lesada (C). O plano sagital (D) demonstra atrofia parenquimatosa, com acentuação dos sulcos corticais.

nal revelou níveis baixos de testosterona sérica total (8,3 nmol/l), com hormona luteinizante (LH) de 1,9 IU/l.

Ao logo dos dois anos seguintes o paciente foi hospitalizado três vezes por infecções do trato urinário (ITU) recorrentes. A urocultura isolou uma estirpe de *Pseudomonas aeruginosa* sensível à gentamicina, ceftazidima, ciprofloxacina e piperacilina/tazobactam. A avaliação neurológica documentou a presença de bexiga neurogénica.

O último internamento, aos 34 anos, ocorreu na sequência de uma ITU com retenção urinária demonstrada por ecografia reno-vesical, que não identificou alterações do parênquima renal. O hemograma revelava leucocitose ($35,4 \times 10^9/l$) com neutrofilia (93%) e anemia ligeira (hemoglobina de 12,6 g/dl). As análises demonstravam proteína C reativa (PCR) de 2.59 mg/dl, hipocaliemia de 2,3 mmol/l, hipocalcemia (8 mg/dl, cálcio corrigido pela albumina) e hipocloremia (92 mmol/l).

Deste modo, foi iniciada antibioterapia com linezolide 600 mg 2 id e metronidazol 500 mg 3 id, ambos por via iv. Para além disso, a dose de hidrocortisona foi aumentada para 50 mg 2 id iv, mantendo-se 0,1 mg de fludrocortisona 1 id por via oral. A tabela terapêutica incluiu também quetiapina 100 mg 1 id oral, levetiracetam 1000 mg 2 id iv e haloperidol 5 mg apenas perante um quadro de agitação. O óleo de Lorenzo na dose de 15 mg 2 id por via oral foi administrado durante a hospitalização.

5. Adrenoleucodistrofia ligada ao X

5.1.História

O primeiro caso de ALD-X foi relatado em 1910. [19-21] Haberfeld e Spieler descreveram a história de um indivíduo do sexo masculino de 6 anos de idade que se apresentou com alterações oculomotoras e visuais. A evolução clínica foi rápida, com o desenvolvimento progressivo de diminuição do rendimento escolar, marcha

espástica e incapacidade completa em caminhar. O doente foi internado com 7 anos, momento em que já apresentava apatia, irritabilidade, incontinência esfíncteriana e afasia. Faleceu oito meses depois. Os antecedentes familiares incluíam um irmão que morrera com 8,5 anos com o mesmo quadro semiológico. O estudo anátomo-patológico do cérebro do paciente foi conduzido por Paul Schilder, que descreveu perda significativa de mielina de ambos os hemisférios cerebrais, a qual denominou de “encefalite periaxial difusa”. [19]

Nos anos seguintes numerosos doentes com quadro clínico semelhante foram narrados, mas apenas em 1970 o termo “adrenoleucodistrofia” foi introduzido por Michael Blaw. [19,21,22] Em 1981 o gene responsável pela doença foi identificado no cromossoma X (Xq28), mas apenas em 1993 foi possível isolar o gene específico responsável pela patologia. [19,22-24]

Também em 1981 foram registados valores elevados de AGCML no plasma [23] e em 1984 o defeito metabólico característico da doença foi identificado: a incapacidade em metabolizar os AGCML [19].

5.2. Gene *ABCD1*

A ALD-X é uma doença genética relacionada com mutações do gene *ABCD1* localizado no cromossoma X (Xq28). O gene *ABCD1*, com 19 kb, compreende 10 exões e codifica a proteína da adrenoleucodistrofia (PALD) com 745 aminoácidos. [19-28]

Foram identificadas mutações no gene *ABCD1* em todos os doentes com ALD-X nos quais todo o gene foi devidamente analisado. [19,28-31] A disponibilização de testes genéticos permitiu a identificação de novas mutações desde a descoberta do gene em 1993. Por conseguinte, de forma a organizar todas as mutações do gene *ABCD1* associadas à ALD-X foi criada

uma base de dados, que se encontra disponível para consulta na internet (www.x-ald.nl). [25,32] Até ao dia 15 de Novembro de 2013 tinham sido registadas 1573 mutações, sendo 693 (44%) não recorrentes. As mutações do tipo *missense* são as mais frequentes, representando 62% do total de mutações. Seguem-se as mutações *frame shift* (22%) e as mutações *nonsense* (10%). Mais raramente são descritas inserções ou deleções de aminoácidos isolados (3%) e deleções de exões completos (3%). [32] A ALD-X é transmitida seguindo o padrão hereditário ligado ao cromossoma X, ou seja, 50% dos filhos e 50% das filhas de uma mulher portadora do alelo mutado serão também portadores. [28] Se o pai tiver ALD-X nenhum dos seus filhos será afetado e todas as suas filhas serão portadoras do alelo mutado. [28] Para além disso, aproximadamente 4% dos doentes têm mutações *de novo*. [28]

5.3. Transportadores ABC

Aproximadamente 70% dos pacientes com mutações do gene *ABCD1* não apresentam PALD imunorreativa. [19,31] A PALD faz parte da família de transportadores peroxissomais dependentes de ATP (*ATP-binding cassette* (ABC)). [19,21-25,29-34] Foram identificados 49 genes que codificam transportadores ABC no genoma humano, que podem ser classificados em sete subfamílias, identificadas pelas letras A a G. [25] A subfamília D engloba quatro genes: *ABCD1*; *ABCD2*; *ABCD3*; e *ABCD4*. [25,35] O gene *ABCD2*, localizado no cromossoma 12q11.12 [29], origina a proteína relacionada com a PALD (PRALD), que apresenta 63% de homologia com a PALD. A proteína da membrana peroxissomal de 70 kDa (PMP70) é codificada pelo gene *ABCD3* e partilha 33% da sequência de aminoácidos da PALD. Quanto ao gene *ABCD4*, origina a proteína relacionada com a PMP70 (P70R) cuja constituição em

aminoácidos é 25% idêntica à da PALD. [25,31]

Os transportadores ABC são constituídos por dois domínios transmembranares hidrofóbicos, responsáveis pela formação de um canal que permite o transporte de uma substância através da membrana, e por dois locais hidrofílicos de ligação ao ATP. [19,23,30,31,35] Como as proteínas derivadas dos genes da subfamília ABCD constituem um transportador parcial, estas proteínas têm de formar dímeros de forma a tornarem-se transportadores ativos. [22,24,30,31,35] *In vitro* foi demonstrada a formação de homodímeros e de heterodímeros da PALD com qualquer um dos outros transportadores parciais da subfamília ABCD. [19,26,30,31,35] No entanto, *in vivo* só foram identificados homodímeros e todos os doentes com ALD-X apresentam mutações no gene *ABCD1*. Caso o transporte dos AGCML dependesse de heterodímeros seria de esperar um quadro semiológico semelhante perante mutações nos

genes *ABCD2*, *ABCD3* e *ABCD4*, o que não se verifica. [36]

A PALD forma um canal na membrana dos peroxissomas, que presumivelmente permite a passagem de AGCML para o interior do organelo, de forma a serem metabolizados. [21,36] Por conseguinte, a ausência da PALD ou a sua disfunção, relacionada com as mutações do gene *ABCD1*, leva à acumulação de AGCML em vários tecidos. [21,36]

5.4.Peroxisoma

O peroxissoma é um organelo celular, delimitado por uma única membrana e encontra-se presente em todos os tecidos. [37,38] Este organelo dispõe de mais de quarenta enzimas diferentes, que lhe permitem realizar várias funções, entre as quais se destacam: β -oxidação dos AGCML; oxidação do ácido piperólico, do ácido fitânico e do ácido pristânico; e síntese de plasmalogenos e de ácidos biliares.

[37] Assim, as patologias associadas a alterações da função peroxissomal dividem-se em dois grupos principais: 1) defeito de uma única enzima/proteína; e 2) defeito de várias enzimas/proteínas. [38] A ALD-X é o exemplo de uma patologia associada a um defeito enzimático isolado do peroxissoma. [37,38]

5.5. Metabolismo dos AGCML

Os AGCML são formados por pelo menos 24 átomos de carbono (C24) e têm origem exógena (dieta) e na sua síntese endógena. [19,39] O ácido hexacosanoico (C26:0) é o AGCML predominante. [39] Em 1984 Duyn et al. [39] estimaram o conteúdo em AGCML de 135 alimentos. Não surpreendentemente, os alimentos com maior conteúdo em lípidos apresentavam também maiores níveis de AGCML. Por outro lado, frutas, vegetais e alimentos ricos em proteínas continham valores relativamente baixos de AGCML. Quanto à

síntese endógena de AGCML, esta processa-se em mitocôndrias e em microsomas, através de um sistema de alongação, que acrescenta átomos de carbono às cadeias de outros ácidos gordos, como o ácido beénico (C22:0). [24]

Em condições fisiológicas encontram-se AGCML em várias moléculas lipídicas, incluindo esfingomiéline, gangliosídeos e ésteres de colesterol. [39]

A metabolização dos AGCML depende da ação sequencial do peroxissoma e da mitocôndria. [36] Antes de se iniciar a β -oxidação, os AGCML têm de ser ativados através da enzima VLCS (*very long fatty acid coenzyme-A synthase*). [24] A enzima VLCS foi identificada no peroxissoma, mas não está esclarecido em que lado da membrana se encontra. [19] De seguida, decorrem os primeiros quatro passos metabólicos de desidrogenação, hidratação, novamente desidrogenação e clivagem tiolítica no peroxissoma. [36] O resultado são cadeias curtas de acil-CoA que são

transferidas para a mitocôndria, onde a β -oxidação é finalizada. [24,36]

5.5.1. Ação da PALD

Admite-se que a função da PALD é transportar os AGCML para o interior do peroxissoma, onde decorre a sua metabolização. [28] Esse transporte depende da localização da PALD na membrana peroxissomal e do consumo de energia (ATP). [28,36] Justifica-se, assim, que a disfunção ou ausência da PALD condicionem diminuição da metabolização dos AGCML e a acumulação dos mesmos nos tecidos onde esse processo depende da ação da PALD. [28] Na verdade, verificou-se que a expressão de cADN do gene *ABCD1* normal, não mutado, em fibroblastos de doentes com ALD-X normaliza os valores de AGCML. [30,39]

Para além da PALD, as proteínas PRALD, PMP70 e P70R também contribuem para o transporte dos AGCML para o

interior dos peroxissomas. [21,30,34,40]

Na verdade, observa-se que a expressão de cada um destes transportadores é complementar entre tecidos. [21,36] A PALD predomina nas células da microglia e astrócitos (substância branca), no córtex suprarrenal, nos pulmões, nos testículos, na placenta e no útero. [36] Por outro lado, a PRALD prevalece nos neurónios cerebrais e cerebelares, na medula suprarrenal e na traqueia. [36] Quanto à PMP70, pode ser encontrada na traqueia, nos testículos e na próstata. [36] A P70R é expressa em vários tecidos, com exceção do sistema nervoso central (SNC). [36] A função sobreponível destes transportadores ABC fundamenta que a expressão suprafisiológica de PMP70 e de PRALD em fibroblastos de doentes com ALD-X condicione correção parcial e total, respetivamente, da β -oxidação dos AGCML. [31,36] Adicionalmente, estudos com ratinhos sem o gene *ABCD1* nos quais foi induzida a expressão do gene *ABCD2* resultaram na prevenção do início da

semiologia da ALD-X. [36] Importa também verificar que os órgãos mais afetados na ALD-X são aqueles em que predomina a PALD como transportador dos AGCML.

5.5.2. Acumulação de AGCML

Na ALD-X encontram-se valores aumentados de AGCML em todos os tecidos e fluidos corporais [19,21,29], mesmo antes do nascimento [21,22]. A substância branca do tecido nervoso, o córtex suprarrenal e os testículos são os tecidos onde os valores de AGCML são mais elevados. [19]

Os AGCML são extremamente insolúveis e a sua inclusão em membranas fisiológicas altera a estrutura normal das membranas e diminui a deformabilidade das mesmas. [19,28,33] De facto, foi demonstrado o aumento da microviscosidade da membrana dos eritrócitos de doentes com ALD-X. [19,28]

5.6. Lesão do córtex suprarrenal

No córtex suprarrenal os elevados níveis de AGCML levam a alterações estruturais da membrana das células adrenocorticais e a diminuição da secreção de cortisol em resposta à ACTH. [20] Esta explicação justifica que nem todos os doentes com ICS primária associada à ALD-X apresentem deficiência em minero-corticoides. [41] A anatomopatologia demonstra a presença de inclusões lamelares citoplasmáticas birrefringentes nas células das zonas *fasciculata* e *reticularis*. [19-21] Essas lamelas correspondem a agregados de lípidos-proteínas e de bicamadas lipídicas ricas em colesterol esterificado com AGCML. [19-21] De facto, a ICS primária pode ser o único sinal da doença ou preceder em vários anos as restantes manifestações da ALD-X. [22] A evolução da patologia culmina no desenvolvimento de atrofia corticosuprarrenal. [20]

5.7. Lesão testicular

As inclusões lamelares intracitoplasmáticas de moléculas combinadas com AGCML estão também presentes nas células de Leydig do testículo, assim como nos seus precursores. [20,21,42] Assim, a produção de testosterona estará comprometida e toda a estrutura testicular pode ser afetada. [42] Efetivamente, as células de Sertoli podem tornar-se disfuncionais, contribuindo para a degeneração dos túbulos seminíferos, que se tornam hipocelulares. [42,43] A progressão da doença pode culminar no desenvolvimento de hipogonadismo e de infertilidade. [43] A insuficiência testicular, associada à mielopatia e à neuropatia periférica, contribuem para a disfunção erétil relatada por muitos doentes. [42]

5.8. Envolvimento do sistema nervoso

Todos os níveis do sistema nervoso podem ser afetados na ALD-X: cérebro e cerebelo, medula espinhal e nervos perifé-

ricos. [19] Porém, enquanto alguns doentes têm mielopatia e neuropatia periférica com preservação das estruturas cerebrais, outros apresentam compromisso encefálico extenso. [19,20] As lesões são dinâmicas e a doença progressiva, pelo que o fenótipo pode alterar-se ao longo do tempo. [19,20] Só raramente foram descritos casos de doentes sem envolvimento neurológico. [22]

5.8.1. Lesão cerebral

Aproximadamente 47% dos doentes apresentam lesões cerebrais caracterizadas por desmielinização, inflamação perivascular e perda da integridade da barreira hemato-encefálica (BHE) [19,21,26,44]. Observa-se assim perda da substância branca, com preservação dos axónios cerebrais, associado a um infiltrado inflamatório em que predominam linfócitos T. [19] Linfócitos B e monócitos/macrófagos também foram identificados. [19,26]

As vias de metabolização independentes do peroxissoma contribuem para 30% da metabolização dos AGCML nos astrócitos, fração insuficiente para compensar a disfunção peroxissomal. [45] A resposta inflamatória pode ser despoletada pela acumulação de AGCML no tecido cerebral, que induz a libertação de várias citocinas pró-inflamatórias. [19,46] De facto, foram encontradas elevadas concentrações de citocinas no soro (SDF-1) e no líquido cérebroespinal (LCE; IL-8, IL-1ra, MCP-1, MIP-1b e VEGF) de pacientes com a forma cerebral de ALD-X. [47] Adicionalmente, níveis elevados de metaloproteinasas (MMP) foram descobertos no soro e no LCE dos doentes com ALD-X cerebral. [48] As MMP justificam a disrupção da BHE [48], enquanto as citocinas contribuem para a amplificação da inflamação celular e para o stresse oxidativo [47]. Efectivamente, foi demonstrada a presença de elevadas concentrações de espécies reativas de oxigénio (ERO) em fibroblastos de

doentes com ALD-X e na medula espinhal de ratinhos sem o gene *ABCD1*. [49] Acrescenta-se ainda que o estudo da substância branca encefálica de pacientes com ALD-X cerebral revela valores baixos de plasmalogénios, o principal sistema antioxidante da mielina no cérebro humano. [50] Por conseguinte, é razoável propor o stresse oxidativo como mecanismo fisiopatológico contribuinte para a neurodegeneração observada na ALD-X. [33]

Em 65% dos casos as lesões desmielinizantes têm origem na região parieto-occipital e demonstram progressão caudorostral. [26] As lesões iniciam-se habitualmente no esplénio do corpo caloso e estendem-se às vias óticas, aos elementos posteriores da capsula interna e à demais substância branca dos lobos parietal e occipital. [26,51] Nos restantes 35% dos casos de ALD-X cerebral, as lesões apresentam evolução rostro-caudal. [26] O *genu* do corpo caloso ou as vias piramidais na capsula interna são frequentemente a

localização inicial das lesões que sofrem progressão para o lobo frontal. [26,51] À medida que a doença progride vão-se acumulando mais lesões, que assim podem envolver a substância branca de todo o cérebro, cerebelo, vias piramidais e medula espinhal. [26]

Histologicamente, as lesões cerebrais desmielinizantes apresentam três zonas concêntricas: 1) na zona 1, mais periférica, ocorre destruição ativa da mielina, associada à presença de infiltrado inflamatório; 2) a zona 2, no interior da zona 1, é constituída por macrófagos com inclusões lamelares e alguns axónios mielinizados residuais; e 3) a zona 3, central, traduz o resultado final da desmielinização, isto é, gliose e ausência de mielina e axónios. [26,44]

5.8.2. Mielopatia e neuropatia periférica

Até 46% dos doentes com ALD-X apresentam adrenomieloneuropatia (AMN)

[51], ou seja, lesão não inflamatória da medula espinhal e dos nervos periféricos, com relativa preservação das estruturas cerebrais [20,21,26,28,51].

O trabalho de Decker et al. [52] demonstrou que a preservação da mielina é um processo dinâmico dependente das células de Schwann. A acumulação de lípidos membranares ricos em AGCML poderia perturbar este equilíbrio, resultando na lesão do sistema nervoso periférico (SNP). [20]

Assim, no SNP dos doentes com AMN observa-se perda da bainha de mielina e fibrose endoneurial, associada a inclusões lamelares nas células de Schwann. [20] Não obstante vários nervos poderem ser afetados (e.g. nervos sural e peroneal), o envolvimento do SNP é variável e moderado em comparação com a mielopatia. [20,21,26,51] Estudos de condução nervosa permitiram classificar o envolvimento do SNP como típico de uma axonopatia crónica distal. [53] O mesmo trabalho

demonstrou maior envolvimento dos neurónios motores do que dos sensitivos e afeção mais frequente dos membros inferiores em relação aos membros superiores. [53] Os autores concluíram igualmente que as alterações desmielinizantes não se distribuíam de forma uniforme ao longo do trajeto de um nervo. [53]

A degeneração bilateral e simétrica dos longos tratos nervosos da medula espinhal é característica da AMN, conduzindo, com o tempo, a atrofia da medula. [20] Os feixes *gracilis* e cortico-espinhal lateral são os mais afetados. [20,21,26] Histologicamente, observa-se perda da bainha de mielina e degeneração axonal. [26] Não são evidentes sinais de resposta inflamatória ativa, apesar da proliferação das células da neurógliia. [26,28]

O mesmo padrão de axonopatia e perda de mielina sem inflamação é observado com frequência em estruturas superiores no SNC: lemniscos medial e lateral, pedúnculos cerebelares, vias óticas e tratos genicu-

lo-calcarinos. [20] Por outro lado, alguns pacientes com AMN podem apresentar simultaneamente pequenas lesões desmielinizantes cerebrais, sem evidência de reação inflamatória significativa. [20,51] Aproximadamente 20% dos doentes desenvolvem as lesões cerebrais inflamatórias características da ALD-X cerebral durante a evolução da doença. [51]

5.9.Epidemiologia

A ALD-X é a doença peroxissomal mais frequente [51,54], afetando 1 em cada 17.000 recém-nascidos (sexos masculino e feminino) [51]. Nos Estados Unidos foi relatada uma incidência de 1 para 21.000 rapazes e de 1 para 14.000 raparigas heterozigotas. [55] Contudo, a constatação de que até 83% dos rapazes com ICS primária idiopática apresentavam na verdade ALD-X levanta a possibilidade do subdiagnóstico. [4] A doença foi descrita em todas as raças e regiões do mundo [51,56], apesar

da incidência e prevalência divulgadas ser divergente. Adicionalmente, o tempo que decorre entre o início da semiologia e o diagnóstico varia em função da área geográfica e a incidência relativa de cada fenótipo é também diferente [56].

5.10. Diagnóstico

Estabelecer o diagnóstico de ALD-X implica correlacionar dados semiológicos, bioquímicos, genéticos e imagiológicos. [21] A apresentação clínica pode alertar para o diagnóstico [22], mas a idade variável de início dos sintomas e a própria variabilidade dos mesmos pode atrasar o diagnóstico. Os restantes dados da história clínica, como os antecedentes familiares podem reforçar a hipótese de ALD-X. O simples doseamento dos AGCML no plasma pode direcionar o diagnóstico, que pode ser confirmado pela análise do gene *ABCD1*. [21-23,34] Adicionalmente, o estudo neurológico aprofundado, incluindo

exames clínicos, imagiológicos e de condução nervosa, é útil para estabelecer o grau das lesões e o prognóstico. [21,51] Avaliação da função suprarrenal [21,22] e testicular deve também ser garantida. Uma vez estabelecido o diagnóstico no paciente estudo, deve ser providenciado aconselhamento genético à família [51], incluindo as técnicas de diagnóstico pré-natal que estão atualmente disponíveis para a confirmação da doença ainda *in utero* [21,22].

5.10.1. Apresentação clínica

A ADL-X caracteriza-se por grande variabilidade semiológica, distinguindo-se pelo menos sete fenótipos principais em indivíduos do sexo masculino (Tabela 5) baseados na idade de início dos sintomas, órgãos afetados e progressão dos sintomas neurológicos. [19,21-23,51] Os indivíduos do sexo masculino, hemizigotos para o cromossoma X, apresentam frequentemente quadros mais debilitantes da doença,

Tabela 5 Fenótipos da ALD-X em doentes do sexo masculino ^{18,26,48}							
	ACI	ACD	ACA	AMN	AOPC	ICS isolada	Assintomático/ Pré-sintomático
Frequência (%)	31 – 35	4 – 7	2 – 5	40 – 46	1 – 2	Diminui com a idade	Comum até aos 4 anos
Idade de início (anos)	3 – 10	11 – 21	>21	>18	>11	>2	–
Lesões na RMCE	Desmielinização extensa	Desmielinização extensa	Desmielinização extensa	20% têm lesões iguais às ACI	Desmielinização cerebelar e do tronco cerebral	Ausência	Desmielinização precede clínica nos casos que se tornam sintomáticos
Mielopatia	–	+/-	+/-	+	+/-	–	–
Neuropatia periférica	–	Rara	+/-	+	+/-	–	–
ICS	Frequente	Frequente	Frequente	Frequente	Frequente	+	–
Insuficiência testicular	+/-	+/-	+/-	Frequente	+/-	–	–
Progressão	Rápida	Rápida	Rápida	Lenta	Rápida	–	–

ACI= ALD-X da infância; ACD= ALD-X da adolescência; ACA= ALD-X do adulto; AMN= adrenomielo-neuropatia; AOPC= ALD-X olivo-ponto-cerebelar; ICS= insuficiência corticossuprarrenal; ALD-X= adrenoleucodistrofia ligada ao X

enquanto as mulheres, heterozigotas para o cromossoma X, também podem ser afetadas, mas habitualmente de forma menos severa. [21-23,51]

Diferentes fenótipos podem ocorrer na mesma família com a mesma mutação do gene *ABCD1*. [21-23,51] Assim, colocou-se a possibilidade de outros genes poderem condicionar a expressão da doença. Os

genes *ABCD2*, *ABCD3*, *ABCD4*, *CD1* e *HLA* foram propostos como possíveis influenciadores da patologia. [21] Todavia, a evidência de fenótipos diferentes entre gémeos homozigóticos [57] favorece a hipótese de fatores ambientais (e.g. traumatismo crânio-encefálico) funcionarem como modificadores da doença [21,41,51].

Efetivamente, um estudo de 2012 [58] não demonstrou relação entre os polimorfismos do gene *CD1* e a variabilidade fenotípica observada na ALD-X.

5.10.1.1. ALD-X cerebral da infância

Os sintomas têm início entre os 2 a 3 e os 10 anos e evoluem rapidamente em paralelo com as lesões desmielinizantes cerebrais [21-23,51], apesar de as alterações na RMCE habitualmente precederem os sintomas [29]. Alterações do comportamento, diminuição do rendimento escolar e compromisso auditivo e visual desenvolvem-se precocemente. [21-23] Nos meses que sucedem o início da semiologia observa-se uma progressiva deterioração clínica, com compromisso neurológico e cognitivo crescente, levando a dependência completa. [22] As crianças perdem as capacidades adquiridas até então, incluindo a linguagem e a marcha. [51] Pode desenvolver-se

tetraparésia espástica [23,51] e a alimentação só é possível através de sonda nasogástrica [51]. A morte surge como um desfecho inevitável poucos anos após o início da clínica. [21-23,51] Representa 31% a 35% dos casos de ALD-X. [21,29,51]

5.10.1.2. ALD-X cerebral da adolescência

Corresponde a 4% a 7% de todos os casos de ALD-X. [29,51] Distingue-se da ALD-X cerebral da infância pelo início mais tardio da clínica: entre os 11 e os 21 anos. [22,23,29,51] De resto, a evolução é sobreponível, assim como o prognóstico. [22,51]

5.10.1.3. ALD-X cerebral do adulto

Os sintomas surgem inicialmente depois dos 21 anos [29,51] e incluem alterações comportamentais, cognitivas e *deficits* neurológicos focais. [21,29] A pro-

gressão e o prognóstico assemelham-se ao descrito para a ALD-X cerebral da infância e da adolescência. [22,29] Representa 2% a 5% dos diagnósticos de ALD-X. [29,51]

5.10.1.4. Adrenomieloneuropatia

Caracterizada pelo envolvimento primordial da medula espinhal, a AMN desenvolve-se entre a terceira e a quarta décadas de vida [23,51] e corresponde a 40 a 46% de todos os casos de ALD-X [21,29,51]. Os doentes desenvolvem paraparesia espástica dos membros inferiores, alteração da sensibilidade à vibração, compromisso da função esfinteriana e disfunção erétil. [21-23,51] Aproximadamente dois terços dos doentes apresentam ICS primária. [21,22] A natureza crónica, lenta e progressiva da AMN pura (sem envolvimento cerebral) justifica que a esperança de vida não se encontre diminuída. [22,23] Por outro lado, até 50% dos doentes com AMN podem desenvolver lesões cerebrais

identificáveis por RMCE. [21-23] Estima-se que 20% de todos os pacientes com AMN desenvolvam lesões semelhantes às formas cerebrais da ALD-X num período de 10 anos. [51] Nesses casos, a história natural da doença é idêntica à descrita anteriormente para a ALD-X cerebral. [21-23,51]

5.10.1.5. ALD-X olivo-ponto-cerebelar

Esta forma rara (1% a 2%) de ALD-X [29] distingue-se pelo envolvimento predominante da substância branca do cerebelo e das vias nervosas do tronco cerebral [23,29].

5.10.1.6. ICS primária isolada

Até 50% das crianças com ALD-X podem apresentar ICS primária sem evidência de compromisso neurológico. [29] Os distúrbios peroxissomais, em particular

a ALD-X são responsáveis por cerca de 5% dos casos de ICS primária em crianças. [59] Neste caso, os sintomas frequentemente têm início antes dos 7,5 anos de idade [29,59] e são sobreponíveis aos descritos anteriormente para ICS primária. Contudo, constata-se que à medida que o tempo passa a percentagem de doentes que não apresenta qualquer sintoma neurológico reduz-se. [21-23,51] O doente mais velho com o fenótipo “ICS primária isolada” relatado tinha 78 anos. [21-23]

5.10.1.7. Assintomático/Pré-sintomático

Identificar um doente com o fenótipo “assintomático” depende da comprovação de duas premissas: 1) diagnóstico bioquímico e/ou genético de ALD-X; e 2) ausência de *deficits* neurológico e adrenal. [22,29] Muito raramente os sintomas de ALD-X têm início antes dos três anos, pelo que trata-se de um fenótipo comum nesta

faixa etária. [29] Porém, o avançar da idade determina que praticamente todos os doentes apresentem alguma lesão neurológica e/ou suprarrenal. [22,23,29] O doente mais velho com o fenótipo “assintomático” encontrava-se na sétima década de vida. [22,23]

5.10.1.8. Heterozigotos

Entre 20% a 50% de mulheres heterozigotas para as mutações do gene *ABCD1* associadas à ALD-X desenvolvem alguma manifestação da doença. [23,55] A probabilidade de surgirem sintomas de ALD-X neste grupo aumenta com a idade e pode chegar aos 65% na sétima década. [51] Foi demonstrada a relação entre a inativação enviesada do cromossoma X favorecendo o alelo com o gene *ABCD1* mutado e o desenvolvimento de sintomas em mulheres heterozigotas para ALD-X. [60]

Um quadro de mielopatia moderada, com alterações sensitivas distais e acentua-

ção dos reflexos dos membros inferiores é a semiologia mais comum entre as portadoras sintomáticas. [55] Mais raramente as doentes podem apresentar um quadro semelhante à AMN, apesar do seu início mais tardio (quarta a quinta décadas) e dos sintomas menos debilitantes. [21,23,51] O estudo de Lourenço et al. [61] envolvendo nove mulheres diagnosticadas com ALD-X identificou hiperreflexia (100%), alteração da sensação de vibração e paraparésia espástica (76%) como os sintomas mais frequentes. Em menos de 2% dos casos observa-se ALD-X cerebral [51], cuja incidência aumenta com a idade e tende a surgir numa faixa etária mais avançada quando comparada com os doentes do sexo masculino. Só excepcionalmente (menos de 1% dos casos) é feito o diagnóstico de ICS primária. [51,55]

5.10.2. Doseamento dos AGCML

Os AGCML encontram-se aumentados em todos os tecidos e fluidos corporais dos pacientes com ALD-X. [19,21,51] O seu doseamento no plasma constitui uma forma sensível e específica de confirmar o diagnóstico de ALD-X. [21,22,28] Outras patologias peroxissomais (e.g. síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal e doença de Refsum infantil) também condicionam elevação dos valores de AGCML no plasma. [19,23] Porém, a apresentação clínica diferente entre estas doenças torna raro o erro diagnóstico baseado nos dados bioquímicos. [19] A hemólise extensa aquando da colheita de sangue e uma dieta cetogenica também podem condicionar elevação dos AGCML. [51] Inversamente, uma alimentação rica em ácido erúico, presente, por exemplo, no azeite e no óleo de sementes de mostarda, pode diminuir as concentrações de AGCML. [51] As três medições mais comumente usadas no diagnóstico de ALD-X são: ácido tetraco-

sanoico (C24:0); ácido hexacosanoico (C26:0); e a relação entre os mesmos e o ácido docosanoico (C22:0). [19,22,23,28] Os níveis de AGCML no plasma não se correlacionam com o fenótipo, nem com a gravidade da doença. [23]

Virtualmente todos os doentes do sexo masculino com ALD-X apresentam valores elevados de AGCML [19,22], que são identificáveis mesmo antes do nascimento [22,23]. Os raros casos documentados de pacientes com concentrações normais de AGCML [62] foram avaliados com base na medição dos AGCML em culturas de fibroblastos [23,62], na história clínica (semiologia e antecedentes familiares) e nos restantes exames recomendados para o estudo de doentes com ALD-X, incluindo análise genética. O doseamento dos AGCML está recomendado em todos os indivíduos do sexo masculino que apresentam paraparésia espástica progressiva, ICS primária e sintomas de patologia desmielinizante. [28]

Apenas 85% das mulheres heterozigotas para ALD-X apresentam níveis aumentados de AGCML. [19,51] Por conseguinte, nesse grupo o diagnóstico só pode ser excluído com base no estudo genético. [19,22,23,28,51]

5.10.3. Análise do gene *ABCD1*

Todos os doentes com ALD-X apresentam mutações do gene *ABCD1*. [19,28-31] Não obstante o diagnóstico ser quase certo em indivíduos do sexo masculino que apresentem clínica compatível e concentrações aumentadas de AGCML, o estudo genético é importante inclusive para o aconselhamento genético da família. [22,51] Para além disso, como até 15% [19,51] dos doentes do sexo feminino heterozigotas para ALD-X manifestam valores normais de AGCML, a análise genética é fundamental para confirmar o diagnóstico [19,22,23,28,51,55].

5.10.4. Estudo da função corticossuprarrenal

A ALD-X deve ser considerada em todos os indivíduos do sexo masculino que se apresentam com ICS não autoimune, uma vez que esta pode ser a única manifestação, pelo menos inicialmente, da doença. [4,59] Um estudo norueguês identificou a ALD-X como etiologia de 15% dos casos de ICS primária não autoimune em indivíduos do sexo masculino. [5] Um atraso no diagnóstico de ALD-X num doente com ICS primária idiopática pode ter consequências severas para os doentes: sobrevivência reduzida e progressão das lesões na RMCE. [4] A avaliação da função do córtex suprarrenal segue as recomendações descritas para estudo da ICS primária, incluindo cortisol e ACTH séricos basais, teste de estimulação com ACTH, quantificação da APR e doseamento da DHEA. [1]

5.10.5. Avaliação do compromisso neurológico

A maioria dos doentes do sexo masculino com ALD-X acabará por desenvolver alterações neurológicas. [21-23,51] Foram por isso desenvolvidas várias metodologias que permitem a avaliação das lesões neurológicas: 1) escala de função neurológica (EFN); 2) testes neuro-psicométricos; e 3) escala de Loes. [29,63,64]

A EFN, criada propositadamente para estudo da ALD-X, permite a avaliação clínica do estado neurológico, baseando-se num sistema de pontuação que varia entre 0 (função neurológica normal) e 25 (compromisso neurológico grave). [29,64] Baseia-se no estudo de seis funções neurológicas: 1) comunicação verbal e audição; 2) visão; 3) alimentação; 4) marcha; 5) continência urinária e fecal; e 6) convulsões. [29,64]

Quanto aos testes neuro-psicométricos, estes incluem o coeficiente de inteligência

verbal (QIV), o coeficiente de inteligência de execução (QIE) e o coeficiente de inteligência global (QIG), que avalia ainda a memória de trabalho e a velocidade de processamento. [63]

A escala de Loes foi desenvolvida especificamente para avaliar a amplitude das lesões observáveis na RMCE em doentes com ALD-X. [29,51,65] Baseia-se na avaliação da localização e extensão das lesões, assim como na presença ou ausência de atrofia focal ou global. [29] A classificação varia entre 0 e 34. [29] Uma pontuação inferior a 0,5 é considerada normal, enquanto um valor igual ou superior a 3 define uma RMCE com lesões graves. [29] Entre 0,5 e 3 encontram-se lesões moderadas. [29]

Vários estudos concluíram uma correlação positiva entre os dados fornecidos pelos três métodos apresentados. [51] Tendo sido inicialmente desenvolvidos para avaliar a resposta dos pacientes a novas terapêuticas experimentais em ensaios clí-

nicos, atualmente estes exames conquistaram outras funções: avaliar a melhor terapêutica para o doente individual; definir o prognóstico; e avaliar a resposta à terapia. [63]

5.10.6. Estudo imagiológico e metabólico

O diagnóstico de ALD-X implica a realização de uma RMCE. [21,51] Este exame permite o estudo das lesões cerebrais, cerebelares e do tronco cerebral, as quais podem posteriormente ser estratificadas pela escala de Loes. [65] Normalmente as alterações na RMCE precedem os sintomas neurológicos, pelo que este exame constitui um bom método de acompanhamento da evolução da doença. [29,65] Para além disso, as alterações identificáveis na RMCE relacionam-se com a severidade das alterações histopatológicas. [66]

O compromisso do SNC é muito variável de doente para doente, mas aqueles

com doença cerebral apresentam lesões desmielinizantes na RMCE, caracterizadas pelo alongamento do sinal em T2 e em T1. [46] O padrão de progressão e a localização dessas lesões foi descrito anteriormente e relacionam-se com a apresentação clínica. [46,65] Na RMCE ponderada em T1 associada à administração de gadolínio pode observar-se captação de contraste em redor das lesões desmielinizantes, refletindo a disfunção da BHE. [67] Esse achado relaciona-se com maior probabilidade de progressão da doença cerebral. [29,67] A atrofia cerebral global é um evento tardio e traduz doença debilitante. [46,65]

Na AMN a RM da medula espinhal pode ser completamente normal ou, raramente, demonstrar atrofia e hipersinal em T2. [46]

Um marcador precoce das lesões cerebrais de ALD-X pode ser a hipoperfusão cerebral documentada por RMCE. [68] Foi demonstrada a redução em até 80% da perfusão sanguínea das lesões da substância

branca no cérebro de doentes com ALD-X. [68] Este padrão de hipoperfusão cerebral antecipava a progressão da doença, simbolizada pela captação de gadolínio na RMCE. [68] Hipoperfusão cerebral em doentes com ALD-X demonstrável por RMCE foi também descrita na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). [69]

Na RM por espectroscopia do cérebro de doentes com ALD-X observa-se aumento da razão colina (Ch)/creatinina (Cr) e diminuição das razões N-acetil-L-aspartato (NAA)/Ch e NAA/Cr. [70] Estas alterações na espectroscopia permitem detetar mais precocemente lesões cerebrais de ALD-X em comparação com a RMCE clássica. [29,70] Em geral a RM por espectroscopia correlaciona-se bem com o estado clínico dos doentes e pode ser utilizada para avaliar a progressão da doença, incluindo a resposta a um determinado tratamento. [70]

Renard et al. [71] reportaram o caso de um homem de 38 anos com paraparesia espástica e sinal de Babinski bilateral, com RMCE e RM da medula espinhal normais, no qual foi identificado um padrão de hipometabolismo cerebral bilateral na tomografia de emissão de positrões com fluordesoxiglicose F18 (PET-FDG). Contudo, atualmente não se recomenda a realização rotineira de PET nos doentes com ALD-X. [71]

5.10.7. Diagnóstico pré-natal

Níveis elevados de AGCML podem ser encontrados em vários materiais fetais, incluindo líquido amniótico, células do líquido amniótico e vilosidades coriônicas. [21-23] Contudo, atualmente o estudo do ADN fetal permite maior especificidade e sensibilidade na identificação dos portadores de mutações de ALD-X. [21-23,51]

A identificação precoce dos portadores do sexo masculino de mutações do gene

ABCDI permite: acompanhamento clínico precoce; a introdução atempada da terapêutica; avaliação da progressão da doença; e disponibilizar aconselhamento genético à família. [72]

Os problemas éticos levantados pelo diagnóstico pré-natal da X-ALD prendem-se com o facto de não ser ainda possível prever a evolução da doença com base nos testes diagnósticos atualmente disponíveis. [72] Assim, pode ser atribuído o diagnóstico de ALD-X a uma criança que pode permanecer assintomática durante toda a vida. [72]

Não existe consenso quanto às vantagens em oferecer diagnóstico pré-natal a fetos do sexo feminino, podendo este ser realizado após ponderação individualizada do caso. [51]

5.10.8. Aconselhamento genético

Deve ser oferecido aconselhamento genético aos progenitores de doentes com

ALD-X e portadores de mutações do gene *ABCD1*. [34,51] Esta metodologia permite a identificação de portadores aos quais pode ser oferecido diagnóstico pré-natal e pré-implantatório. Para além disso, podem ser identificados portadores pré-sintomáticos que beneficiam com o acompanhamento médico. [51]

5.11. Acompanhamento

A apresentação clínica da ALD-X é dinâmica [29], ou seja, para além da progressão das lesões já presentes, novas lesões podem desenvolver-se, alterando decisivamente o prognóstico e justificando uma nova abordagem terapêutica. Por isso, justifica-se um acompanhamento regular destes doentes. RMCE, avaliação da função corticossuprarrenal e exames neurológicos clínicos devem ser oferecidos a todos os pacientes, incluindo aqueles que se mantêm assintomáticos. [51] Assim, recomenda-se a realização de uma RMCE

semestral a doentes do sexo masculino com idades compreendidas entre os 3 e os 12 anos. [51] A partir dos 12 anos a RMCE deve ser realizada anualmente. [51] Caso se encontrem lesões na RMCE esta deve ser realizada trimestralmente de forma a identificar precocemente os candidatos para transplante alogénico de células hematopoiéticas (TACH). [51] Em homens com ou sem sintomas de AMN deve ser garantido acompanhamento médico anual, assim como a realização de RMCE. [51]

5.12. Diagnóstico diferencial

Dada a variabilidade na apresentação clínica da ALD-X, podem colocar-se muitos diagnósticos diferenciais. A forma cerebral da ALD-X em crianças é frequentemente confundida com perturbação de hiperatividade e distúrbio da atenção (PHDA) [23], enquanto em adultos a hipótese de distúrbios psiquiátricos, incluindo esquizofrenia [22,23], é habitualmente

levantada. Os dois principais diagnósticos diferenciais da AMN são a esclerose múltipla e a paraparésia espástica familiar. [22,23,51] Outras causas de mielopatia podem ainda ser consideradas: *deficits* vitamínicos (vitamina B12 e ácido fólico), infecções virais (e.g. HIV e HTLV-1), esclerose lateral primária, mielopatia radicular, xantomatose cerebrotendinosa, leucodistrofia metacromática e doença de Krabbe. [49] O diagnóstico final de ALD-X é frequentemente sugerido pela história familiar ou pela associação de ICS primária com anticorpos anti-21-hidroxilase negativos. [51]

5.13. Tratamento

A grande variabilidade fenotípica da ALD-X justifica uma abordagem individualizada do tratamento. No entanto, a terapêutica assenta em dois pilares essenciais: 1) controlo dos sintomas; e 2) melhoria do prognóstico.

5.13.1. Controlo dos sintomas

Todos os doentes devem ser acompanhados regularmente por uma equipa que pode incluir pediatras, neurologistas, endocrinologistas e medicina física de reabilitação. [21] Esta equipa multidisciplinar tem como objetivo garantir a melhor qualidade de vida possível para o doente. [22]

Visto que aproximadamente 70% dos indivíduos do sexo masculino com ALD-X desenvolvem ICS primária, deve ser garantido o tratamento desta patologia potencialmente fatal. [34,41,73] A terapêutica da ICS primária associada à ALD-X segue os mesmos princípios descritos anteriormente no ponto 3.5. Salienta-se ainda que a correção da ICS primária não altera o estado neurológico vigente nem a progressão das lesões neurológicas. [19,34,73]

Outras modalidades terapêuticas podem ser oferecidas em função dos sintomas predominantes. Por exemplo, um homem com AMN que desenvolva disfun-

ção erétil poderá beneficiar da administração de um inibidor da fosfodiesterase 5 e aqueles com baixos níveis de testosterona beneficiarão com suplementação de androgêneos [41,73].

5.13.2. Melhoria do prognóstico

Várias abordagens terapêuticas foram apresentadas ao longo do tempo com o intuito de atrasar ou bloquear a progressão da doença e assim melhorar o prognóstico dos pacientes. Na verdade, o conhecimento crescente da fisiopatologia da doença permitiu a adoção de novos tratamentos que têm vindo a ser testados em ensaios clínicos nos últimos 30 anos. Porém, os resultados da maioria desses estudos têm sido decepcionantes e as possibilidades de terapia atualmente disponíveis continuam limitadas. Uma exceção notável é o TACH que permite atrasar a progressão da ALD-X cerebral em doentes selecionados. [21,23,34,51,64,74] Perspetiva-se para o

futuro abordagens terapêuticas baseadas na manipulação genética [21,22] e atualmente já foram publicadas formas de induzir a expressão de genes que permitem corrigir, pelo menos parcialmente, a metabolização dos AGCML. [75]

Em seguida apresentam-se as formas de tratamento propostas nestas últimas três décadas, assim como alguns tratamentos perspetivados para o futuro.

5.13.2.1. Dieta restrita em AGCML

Logo que ficou perceptível que a acumulação de AGCML é a anormalidade bioquímica característica da ALD-X desenvolveu-se a hipótese de que uma dieta pobre em AGCML poderia reverter a sua acumulação e impedir a progressão da doença. O trabalho de van Duyn et al. [39] que contou com a participação de seis jovens do sexo masculino com ALD-X cerebral e um homem com AMN provou que esta dieta é insuficiente para baixar os

valores de AGCML e não tem qualquer impacto na progressão da doença. Efetivamente, se tivermos em conta que os AGCML têm duas origens (dietética e síntese endógena) conclui-se que a eliminação dos AGCML exógenos conduz ao aumento da sua síntese endógena. [39] Assim, as elevadas concentrações de AGCML mantêm-se inalteradas. [21-23,39]

5.13.2.2. Óleo de Lorenzo

O óleo de Lorenzo constitui uma mistura, na proporção de 4 para 1, de trioleína e trierucina (derivados do ácido oleico e do ácido erúico, respetivamente). [22,76] O óleo deve o seu nome a Lorenzo Odone, doente com ALD-X cerebral da infância, cujos pais, Augusto e Michaela Odone, promoveram o desenvolvimento do produto. [21,22,76]

A combinação dos ácidos oleico e erúico inibe a síntese endógena de AGCML ao competir pelo sistema enzimático de

elongação dos ácidos gordos. [23,76] Vários estudos demonstraram que a associação do óleo de Lorenzo a uma dieta pobre em AGCML normaliza os níveis plasmáticos de AGCML em 4 semanas. [21-23,41,76] O ensaio clínico de Aubourg et al. [77], que contou com 14 homens com AMN, 5 mulheres heterozigotas sintomáticas e 5 crianças do sexo masculino com ALD-X, demonstrou que a associação de dieta e do óleo de Lorenzo permitiu a normalização dos AGCML em todos os doentes num prazo de 10 semanas. Contudo, o mesmo estudo [77] mostrou que a normalização dos AGCML não se associou a melhoria clínica nem radiológica. Da mesma forma o óleo de Lorenzo não reduz a semiologia nem as alterações na RMCE nos doentes com ALD-X cerebral. [22,23,76] Uma justificação para estas observações é o facto de a concentração de ácido erúico no cérebro de doentes que receberam óleo de Lorenzo não ser superior à encontrada em doentes não tratados

com o fármaco. [76] Por outras palavras, o óleo de Lorenzo não penetra a BHE, mantendo-se a acumulação de AGCML no cérebro. [76] Outros trabalhos demonstraram que a correção dos valores de AGCML também não permite reverter as lesões corticossuprarrenais. [21]

Para além disso, a administração continuada de óleo de Lorenzo pode condicionar trombocitopenia, observada em mais de 95% dos doentes avaliados no trabalho de Aubourg et al [77]. No entanto, não foi registado nenhum evento hemorrágico significativo [77], estando estes resultados de acordo com outros dados publicados [23].

As recomendações atuais indicam a administração do óleo de Lorenzo a jovens sem sintomas neurológicos e com RMCE normal. [51,73] Tais recomendações baseiam-se na evidência que nesse grupo o óleo de Lorenzo pode atrasar o desenvolvimento de lesões na RMCE e o início dos sintomas neurológicos. [22,51] Outros estudos sugerem uma progressão mais len-

ta da AMN em doentes que receberam o óleo de Lorenzo em associação à dieta pobre em AGCML. [73]

5.13.2.3. Terapêutica imunossupressora

Tendo em conta que os fenótipos mais graves de ALD-X caracterizam-se por inflamação cerebral, seria de esperar uma melhoria clínica ou pelo menos um atraso na progressão da doença aquando da interrupção dessa resposta inflamatória. [19,23,41] Contudo, todos os estudos realizados falharam em confirmar esta hipótese; os imunossuppressores avaliados incluem interferão- β , ciclofosfamida, ciclosporina, imunoglobulina, pentoxifilina e talidomida. [19,21-23,41] Uma possível justificação é que a inflamação será consequência e não causa da destruição da substância branca observada na ALD-X cerebral. [41] Apesar da terapia com elevadas doses de imunoglobulina intravenosa (IGI) não ter alterado

o curso da doença [78], foi relatado um caso de um homem adulto com AMN que se apresentou com dor severa nas pernas, refratária ao tratamento analgésico, mas que mostrou grande melhoria após a administração de IGI [79].

5.13.2.4. Lovastatina

Foi demonstrado em animais que os inibidores da HMG-CoA reductase, em particular a lovastatina, inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL6). [80] Para além disso, a lovastatina também normaliza os níveis de AGCML em culturas de fibroblastos de doentes com ALD-X. [80] No entanto, o trabalho de Engelen et al. demonstrou que a lovastatina não consegue normalizar as concentrações de AGCML em pacientes com ALD-X. [81] Estes resultados foram confirmados por outros ensaios e atualmente a lovastatina não se encontra indicada para o tratamento da ALD-X. [41,51]

5.13.2.5. Bezafibrato

O bezafibrato inibe a ELOVL1, uma enzima implicada na síntese dos AGCML. [51,82] A demonstração da redução dos níveis de AGCML em culturas de fibroblastos de doentes com ALD-X tratados com bezafibrato levantaram a hipótese deste agente poder corrigir as anormalidades bioquímicas e atrasar a progressão da doença. [51,82] Porém, um estudo com dez homens com AMN falhou em comprovar essa teoria e, por isso, o bezafibrato não se encontra recomendado para o tratamento da ALD-X. [82]

5.13.2.6. Transplante alogénico de células hematopoiéticas

O TACH continua a ser o único tratamento que comprovadamente permite melhorar o prognóstico da ALD-X. [21,23,34,51,64,74] Foi proposto que as células hematopoiéticas do dador migrariam para o SNC onde poderiam restabele-

cer o metabolismo dos AGCML. [19,21,22,64,73] Desta forma, seria possível controlar a resposta inflamatória e a progressão da doença. Na verdade, apesar de poder ocorrer um agravamento da função neurológica nos primeiros meses após o TACH [19], depois constata-se uma estabilização da doença ou até mesmo regressão das lesões na RMCE. [51]

Imediatamente após o TACH e até seis meses após o mesmo regista-se um aumento dos AGCML no plasma. [19] Por conseguinte, está indicada a administração do óleo de Lorenzo antes, durante e depois do TACH. [19,83]

Peters et al. [74] estudaram os resultados de 94 TACH realizados entre 1982 e 1999 no tratamento da ALD-X. Os seus resultados concluíram uma taxa de sobrevivência a cinco anos de 56%, sendo que esta apresentava uma correlação inversa com a gravidade dos sintomas neurológicos e com as lesões cerebrais na RMCE. [74] A principal causa de morte foi a pro-

gressão da ALD-X cerebral, cuja frequência foi maior nos doentes com maior compromisso neurológico (clínico e imagiológico) antes do transplante. [74] Assim, o TACH está contraindicado nos pacientes com ALD-X cerebral avançada (escala de Loes ≥ 10 e/ou evidência clínica de lesão cerebral). [64,74] Um estudo mais recente [64] avaliou os resultados de 60 TACH em crianças do sexo masculino com ALD-X entre 2000 e 2009. A taxa de sobrevivência a cinco anos foi de 75% [64], refletindo os avanços médicos nesta área. Tal como demonstrado anteriormente, a probabilidade de sobrevivência relacionava-se inversamente com a extensão da doença na RMCE e com os sintomas neurológicos (QIE). [64] A principal causa de morte foi também a progressão da ALD-X cerebral. [64]

Apesar das recomendações gerais, foi descrito um caso clínico [84] de um homem com ALD-X cerebral sintomática

tratado com TACH e que revelou melhoria dos sintomas motores e cognitivos.

Em suma, o TACH está indicado para os pacientes com ALD-X cerebral identificada por RMCE (escala de Loes < 10), sem sinais clínicos de envolvimento neurológico. [64,74,85] De forma a identificar precocemente os doentes que podem beneficiar do TACH deve ser promovido um acompanhamento regular dos mesmos, tal como descrito na secção 5.11. deste documento. O TACH não se encontra indicado nos pacientes com fenótipos sem envolvimento cerebral demonstrado pela RMCE, incluindo a AMN. [51,64,74,85]

5.13.2.7. Indução do gene *ABCD2*

A semelhança estrutural entre a PALD e a PRALD justifica que essas proteínas tenham funções sobreponíveis quanto ao transporte de AGCML para o interior dos peroxissomas. [21,41] A demonstração de que a indução da expressão do gene

ABCD2 em culturas de fibroblastos resulta na normalização dos níveis de AGCML confirma que a indução farmacológica do gene *ABCD2* pode ser uma estratégia terapêutica na ALD-X. [21,41,86]

Netik et al. [31] provaram ser possível normalizar os níveis de AGCML em culturas de fibroblastos de doentes com ALD-X através da superexpressão do mRNA do gene *ABCD2*. Os seus resultados [31], em concordância com outros estudos [41], revelaram ainda que é possível induzir a expressão do mRNA do gene *ABCD2* em ratinhos através da administração de fenofibrato. Contudo, não foi possível normalizar as concentrações de AGCML no cérebro das cobaias devido à curta semivida do fenofibrato que não atravessa a BHE. [31] Adicionalmente, os inibidores das histonaacetil-transferases, como o ácido valproico e o fenilbutirato podem aumentar a expressão do gene *ABCD2* e reduzir os níveis de AGCML. [41]

Em síntese, a indução do gene *ABCD2* poderá ser uma terapia efetiva da ALD-X no futuro, quando for possível uma expressão acentuada e sustentada da PRALD *in vivo*.

5.13.2.8. Terapêutica genética

A transferência do gene *ABCD1* normal para as células hematopoiéticas dos indivíduos com ALD-X, seguida pelo transplante autólogo das mesmas poderia corrigir as anormalidades genéticas e bioquímicas observadas na doença. [22,75] Foram relatados quatro casos de terapia genética com transplante autólogo de células hematopoiéticas expressando o *ABCD1* normal. [75] Os doentes transplantados apresentaram progressão clínica e imagiológica da patologia até 16 meses após o transplante. [75] Após esse período inicial a progressão da doença foi interrompida em até 30 meses após o tratamento. [75] Não obstante estes resultados promissores,

ainda colocam-se várias dificuldades à terapia genética. [75] A produção de vetores mais eficientes, em detrimento dos lentivírus atuais, e a estabilização da expressão do gene transferido (apenas 10% a 11% das leucócitos apresentavam PALD normal 4 anos após transplante nos quatro casos relatados) são desafios para o futuro. [75]

5.14. Prognóstico

O prognóstico dos doentes com ALD-X é muito variável, dependendo do fenótipo em causa. Os pacientes com ALD-X cerebral, independentemente da idade de início, apresentam uma deterioração progressiva e rápida das funções cerebrais, acabando por falecer poucos meses a anos após o início da clínica. [21-23,51] Atualmente, a única esperança de impedir a progressão da doença é o TACH. [21,23,34,51,64,74] Estudos explicitam que a extensão das alterações presentes na

RMCE relacionam-se positivamente com um pior prognóstico, sendo que a espectroscopia por RM é superior na identificação dessas lesões [29,46,87]. A captação de contraste na RMCE também aumenta a probabilidade de progressão da doença. [67]

Os fenótipos sem envolvimento cerebral associam-se a melhor prognóstico, apesar de virtualmente todos os doentes apresentarem algum *deficit* neurológico [51]. O melhor prognóstico neste grupo depende de um acompanhamento médico regular e da correção da ICS primária que pode colocar em risco a vida do doente. [51] Por último, é importante reter que os fenótipos são mutáveis e que, por exemplo, os doentes podem passar de AMN com um *deficit* neurológico ligeiro para ALD-X cerebral rapidamente progressiva. [21-23]

6. Discussão do caso clínico

O doente apresentou-se com um quadro de crise adrenal após um stresse agudo intenso (i.e. apendicectomia). Apesar de não terem sido relatados sinais anteriores que levantassem a hipótese de ICS, a crise adrenal sugere uma reduzida reserva funcional do córtex suprarrenal. Uma vez confirmado o diagnóstico de ICS primária, seguindo o algoritmo proposto no ponto 3.3.10. iniciou-se de imediato o tratamento preconizado para crise adrenal com hidratação iv e 100 mg de hidrocortisona. A questão a esclarecer de seguida era a etiologia da doença. Os níveis elevados de AGCML no soro confirmaram a hipótese de ALD-X. Posteriormente o estudo genético da família identificou a mãe como portadora da mutação do gene *ABCD1* responsável pela doença do filho. A investigação familiar identificou ainda um primo com um quadro de AMN. Nesta fase o doente apresentava-se com um fenótipo “ICS primária isolada”, merecendo trata-

mento com glucocorticoides e óleo de Lorenzo numa tentativa de atrasar/impedir a progressão da doença.

Até aos 27 anos o desenvolvimento do paciente tinha sido relativamente normal com a exceção do insucesso escolar. No entanto, o acompanhamento do doente revelou alterações características de ALD-X cerebral na RMCE (hipersinal da substância branca). Inicialmente o paciente era assintomático, mas ao longo dos quatro anos seguintes surgiram os primeiros sintomas de lesão neurológica (desorientação temporo-espacial). Concomitantemente observou-se progressão e ampliação das lesões na RMCE. Em apenas um ano ocorreu uma acentuada deterioração clínica, refletida nos sinais de demência, síndrome extrapiramidal e dismetria nos testes da função cerebelosa. Neste estágio o fenótipo da ALD-X era de “ALD-X cerebral do adulto”, apesar do envolvimento da substância branca do cerebelo estar de acordo com o fenótipo “ALD-X olivo-ponto-

cerebelar”, forma rara da doença que ocorre apenas em até 2% dos doentes. Por outro lado, a progressão das lesões na RMCE segue o padrão mais frequente, tendo-se iniciado na região parieto-occipital e progredido para as regiões frontais. Menos comum é o envolvimento do cerebelo, embora possa ocorrer em formas avançadas da patologia.

Nesta fase da doença o tratamento é essencialmente sintomático, visto que o TACH não está indicado quando já estão presentes sinais clínicos de envolvimento neurológico. Quando, aos 27 anos, o doente apresentou as primeiras lesões na RMCE mas ainda permanecia assintomático teria sido o momento ideal para considerar o TACH. Tal como discutido anteriormente neste documento não é consensual a administração de óleo de Lorenzo a doentes com formas tão avançadas de ALD-X, no entanto, nesta situação optou-se por manter o fármaco.

Mais recentemente, o paciente foi internado várias vezes por ITU recorrente por *Pseudomonas aeruginosa*, as quais relacionar-se-ão com o diagnóstico de bexiga neurogénica. Na verdade, bexiga neurogénica pode condicionar uropatia obstrutiva que é um fator de risco para ITU. A lesão do sistema nervoso periférico no contexto de ALD-X justifica a disfunção vesical.

Resumindo, este caso clínico reflete a natureza dinâmica da ALD-X, assim como a evolução rápida e progressiva da semiologia e das alterações imagiológicas. Para além disso, a ausência de associação entre a mutação do gene *ABCD1* e o fenótipo da doença é demonstrada pelo facto de o doente descrito ter ALD-X cerebral, enquanto o primo, portador da mesma mutação, apresenta AMN.

7. Conclusão

Não obstante a compreensão crescente da fisiopatologia da ALD-X, ainda existem várias questões em aberto nesta área. A definição precisa dos processos moleculares responsáveis pela variabilidade fenotípica que caracteriza esta doença poderá ajudar a seleccionar os doentes que beneficiarão dos melhores tratamentos atuais. O TACH e a suplementação com esteroides são as únicas terapias eficazes, estando indicadas nas formas cerebrais precoces de ALD-X e nos casos que cursam com ICS primária, respetivamente. Ainda assim, a morbidade e a mortalidade associadas à ALD-X permanecem elevadas, justificando a necessidade de se investigarem novos tratamentos. A investigação na área da genética é prometedora, com o transplante autólogo de células hematopoiéticas a constituir uma possível opção de tratamento no futuro.

Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Margarida Bastos, à Dr.^a Maria Leonor Viegas Gomes e ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Referências

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361:1881–93.
2. Michalakis K, Ilias I. Medical Management of Adrenal Disease: a narrative review. *Endocr Regul*. 2009; 43(3):127–35.
3. Papierska L, Rabijewski M. Delay in Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is a Frequent Cause of Adrenal Crisis. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013:482370.
4. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, Nascene D, Orchard PJ, Petryk A. Early Diagnosis of Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy in Boys with Addison’s Disease Improves Survival and Neurological Outcomes. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(8):1049–54.
5. Horn MA, Erichsen MM, Wolff ASB, Manssom JE, Husebye ES, Tallaksen CME, Skjeldal OH. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult males with Addison’s disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(3):316-20.
6. Grossman AB. The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(11):4855–63.
7. Li-Ng M, Kennedy L. Adrenal Insufficiency. *J of Surg Oncol*. 2012; 106(5):595–9.
8. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine*. 2013; 43(3):514-28.
9. Neary N, Nieman L. Adrenal Insufficiency- etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(3):217–23.

10. Abdel-Motleb M. The Neuropsychiatric Aspect of Addison's Disease: A Case Report. *Innov Clin Neurosci*. 2012; 9(10):34–6.
11. Longui CA. Insuficiência Adrenal Primária na Infância. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(5):739-45.
12. Hsieh S, White PC. Presentation of Primary Adrenal Insufficiency in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E925–8.
13. Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. *Neth J Med*. 2005; 63(11):435-43.
14. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD. Tests of adrenal insufficiency. *Arch Dis Child*. 1999; 80:330–3.
15. Ross IL, Levitt NS. Addison's Disease Symptoms – A Cross Sectional Study in Urban South Africa. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53526.
16. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11):4245–53.
17. Adrenal Cortical Steroids. In *Drug Facts and Comparisons*. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997.
18. Gómez MR, Jiménez MJO, Arnao MDR, Martín MBR. Enfermedad de Addison. Formas de presentación en pediatría. *Na Pediatr (Barc)*. 2013; 78(6):405-8.
19. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*. 1997; 120:1485-508.

20. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: A Neuropathologic Review Featuring Its Noninflammatory Myelopathy. *J Neuropathol Experiment Neurol.* 2000; 89-102.
21. Berger J, Gärtner J. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta* 1763. 2006; 1763(12):1721–32.
22. Gärtner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and Genetic Aspects of X-linked Adrenoleukodystrophy. *Neuropediat.* 1998; 29:3-13.
23. Geel BM van, Assies J, Wanders RJA, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63:4–14.
24. Kemp S, Wanders R. Biochemical Aspects of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathology.* 2010; 20(4):831–7.
25. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, Cutting GR, Wanders RJA, Moser HW. ABCD1 Mutations and the X-linked Adrenoleukodystrophy Mutation Database: Role in Diagnosis and Clinical Correlations. *Hum Mutat.* 2001; 18(6):499-515.
26. Ferrer I, Aubourg P, Pujol A. General Aspects and Neuropathology of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010; 20(4):817–30.
27. Takano H, Koike R, Onodera O, Tsuji S. Mutational Analysis of X-Linked Adrenoleukodystrophy Gene. *Cell Biochem Biophys.* 2000; 32(6):177-85.
28. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(9):1465-74.

29. Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, Lu S. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Overview and Prognosis as a Function of Age and Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormality. A Study Involving 372 Patients. *Neuropediatr.* 2000; 31:227-39.
30. Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu J-F, Wei H-M, Geraghty M, Stetten G, Bergin JS, Pevsner J, Watkins PA. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Genes, Mutations, and Phenotypes. *Neurochem Res.* 1999; 24(4):521-35.
31. Netik A, Forss-Petter S, Holzinger A, Molzer B, Unterrainer G, Berger J. Adrenoleukodystrophy-related protein can compensate functionally for adrenoleukodystrophy protein deficiency (X-ALD): implications for therapy. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(5):907-13.
32. X-linked Adrenoleukodystrophy Database [document on the Internet]. Kennedy Krieger Institute [updated 2013 November 5th; cited 2013 November 15th]. Available from: <http://www.x-ald.nl/>.
33. Singh I, Pujol A. Pathomechanisms Underlying X-Adrenoleukodystrophy: A Three-Hit Hypothesis. *Brain Pathol.* 2010; 20(4): 838-44.
34. Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17:263-9.
35. Vasiliou V, Vsailiou K, Nebert DW. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics.* 2009; 3(3):281-90.
36. Kemp S, Wanders RJA. X-linked adrenoleukodystrophy: Very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Mol Genet and Metab* 90. 2007; 90(3):268-76.
37. Percy AK, Rutledge SL. Adrenoleukodystrophy and Related Disorders. *Mental Retardation and De-*

- velopmental Disabilities Res Reviews. 2001; 7:179–89.
38. Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(9):1421-29.
39. Duyn MAV, Moser AE, Brown FR, Sacktor N, Liu A, Moser HW. The design of a diet restricted in saturated very long-chain fatty acids: therapeutic application in adrenoleukodystrophy. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40:277-84.
40. Tanaka AR, Tanabe K, Morita M, Kurisu M, Kasiwayama Y, Matsuo M, Kioka N, Amachi T, Imanaka T, Ueda K. ATP Binding/Hydrolysis by and Phosphorylation of Peroxisomal ATP-binding Cassette Proteins PMP70 (ABCD3) and Adrenoleukodystrophy Protein (ABCD1). *J Biol Chem*. 2002; 277(42):40142–7.
41. Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and Future Pharmacological Treatment Strategies in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol*. 2010; 20(4):845–56.
42. Brennemann W, Köhler W, Zierz S, Klingmüller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137(1):34–9.
43. Aversa A, Palleschi GC, Leopoldo S, Isidori A, Fabbri A. Rapid decline of fertility in a case of adrenoleukodystrophy. *Hum Reprod*. 1998; 13(9):2474-9.
44. Dubois-Dalcq M, Feigenbaum V, Aubourg P. The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy, a demyelinating peroxisomal disorder. *Trends Neurosci*. 1999; 22: 4–12.
45. Morita M, Shinbo S, Asahi A, Imanaka T. Very Long Chain Fatty Acid β -Oxidation in Astrocytes: Contribution of the ABCD1-Dependent and -Independent Pathways. *Biol Pharm Bull*. 2012; 35(11):1972–9.

46. Melhem ER, Barker PB, Raymond GV, Moser HW. X-Linked Adrenoleukodystrophy in Children: Review of Genetic, Clinical, and MR Imaging Characteristics. *Am J Roentgenol.* 1999; 173: 1575-81.
47. Lund TC, Stadem PS, Panoskaltis-Mortari A, Raymond G, Miller WP, Tolar J, Orchard PJ. Elevated Cerebral Spinal Fluid Cytokine Levels in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy Correlates with MRI Severity. *PLoS One.* 2012; 7(2):e32218.
48. Thibert KA, Raymond GV, Nascene DR, Miller WP, Tolar J, Orchard PJ, Lund TC. Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinases Are Elevated in Cerebral Adrenoleukodystrophy and Correlate with MRI Severity and Neurologic Dysfunction. *PLoS One.* 2012; 7(11):e50430.
49. Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, Kemp S, Villarroya F, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otin M, Pujol A. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(12):1762–73.
50. Khan M, Singh J, Singh I. Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin. *J Neurochem.* 2008; 106(4):1766–79.
51. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BJ, Wanders RJA, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:51.
52. Decker L, Desmarquet-Trin-Dinh C, Taillebourg E, Ghislain J, Vallat JM, Charnay P. Peripheral Myelin Maintenance Is a Dynamic Process Requiring Constant Krox20 Expression. *J Neurosci.* 2006; 26(38):9771–9.

53. Chaudhry V, Moser HW, Cornblath DR. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 61(2):181-5.
54. Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, Shimozawa N, Orii Tadao, Kondo N. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet.* 2002; 47(11):590–3.
55. Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes: Underrecognized and undertreated. *Mol Genet Metab.* 2012; 105(2):180-5.
56. Bezman L, Moser HW. Incidence of X-Linked Adrenoleukodystrophy and the Relative Frequency of its Phenotypes. *Am J Med Genet.* 1998; 76(5):415–9.
57. Rocco MD, Doria-Lamba L, Caruso U. Monozygotic Twins with X-Linked Adrenoleukodystrophy and Different Phenotypes. *Annals Neurol.* 2001; 50(3):424.
58. Barbier M, Sabbagh A, Kasper E, Asheuer M, Ahouansou O, Pribill I, Forss-Petter S, Vidaud M, Berger J, Aubourg P. *CDI* Gene Polymorphisms and Phenotypic Variability in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29872.
59. Nascimento M, Rodrigues N, Espada F, Fonseca M. Adrenoleukodystrophy: a forgotten diagnosis in children with primary Addison’s disease. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012:1-5.
60. Wang Z, Yan A, Lin Y, Xie H, Zhou C, Lan F. Familial Skewed X Chromosome Inactivation in Adrenoleukodystrophy Manifesting Heterozygotes from a Chinese Pedigree. *PLoS One.* 2013; 8(3):e57977.
61. Lourenço CM, Simão GV, Santos AC, Marques Jr W. X-linked adrenoleukodystrophy in heterozygous female patients: women are not just

- carriers. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(7):487-91.
62. Kennedy CR, Allen JT, Fensom AH, Steinberg SJ, Wilson R. X-linked adrenoleukodystrophy with non-diagnostic plasma very long chain fatty acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57(6):759-61.
63. Kaga M, Furushima W, Inagaki M, Nakamura M. Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Brain Dev.* 2009; 31(7):558–61.
64. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Paul J. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011; 118(7):1971-8.
65. Kim JH, Kim HJ. Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy: Clinical-Pathologic Overview and MR Imaging Manifestations at Initial Evaluation and Follow-up. *RadioGraphics.* 2005; 25:619-31.
66. van der Voorn JP, Pouwels PJW, Powers JM, Kamphorst W, Martin JJ, Troost D, Spreeuwenberg MD, Barkhof F, van der Knaap MS. Correlating Quantitative MR Imaging with Histopathology in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol.* 2011; 32(3):481–9.
67. Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked Adrenoleukodystrophy: The Role of Contrast-enhanced MR Imaging in Predicting Disease Progression. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21(5):839–44.
68. Musolino PL, Rapalino O, Caruso P, Caviness VS, Eichler FS. Hypoperfusion predicts lesion progression in cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain.* 2012; 135:2676-83.

69. Inoue S, Terada S, Matsumoto T, Ujike H, Uchitomi Y. A Case of Adult-onset Adrenoleukodystrophy with Frontal Lobe Dysfunction: A Novel Point Mutation in the ABCD1 Gene. *Intern Med.* 2012; 51(11):1403-6.
70. Rajanayagam V, Grad J, Krivit W, Loes DJ, Lockman L, Shapiro E, Balthazor M, Aeppli D, Stillman AE. Proton MR Spectroscopy of Childhood Adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol.* 1996; 17(6):1013–24.
71. Renard D, Castelnovo G, Collombier L, Kotzki PO, Labauge P. Brain Fludeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography Hypometabolism in Magnetic Resonance Imaging-Negative X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol.* 2011; 68(10):1338-9.
72. Raymond GV, Jones RO, Moser AB. New Born Screening for Adrenoleukodystrophy. Implications for Therapy. *Mol Diag Ther.* 2007; 11(6):381-4.
73. Moser HW. Therapy of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *NeuroRx.* 2006; 3(2):246-53.
74. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NKC, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004; 104(3):881-8.
75. Biffi A, Aubourg P, Cartier N. Gene therapy for leukodystrophies. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(R1):R42-53.
76. Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy. *J Mol Neurosci.* 2007; 33(1):105–13.
77. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier

- N, Jambaqué I, Jakobezak C, Lemaitre A, Boureau F, Wolf C, Bougnères PF. A Two-Year Trial of Oleic and Erucic Acids (“Lorenzo’s Oil”) as Treatment for Adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med.* 1993; 329(11):745-52.
78. Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Biase AD, Salvati S. High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57:69-70.
79. Jøneh AE, Danielsen ER, Thomsen C, Meden P, Svenstrup K, Nielsen JE. Intravenous immunoglobulin treatment in a patient with adrenomyeloneuropathy. *BMC Neurol.* 2012; 12:108.
80. Singh I, Khan M, Key L, Pai S. Lovastatin for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 1998. 339(10):702-3.
81. Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MGW, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, de Visser M, Wanders RJA, Poll-The BT, Kemp S. Lovastatin in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2010. 362(3):276-7.
82. Engelen M, Tran L, Ofman R, Brennecke J, Moser AB, Dijkstra IME, Wanders RJA, Poll-The BT, Kemp S. Bezafibrate for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *PLoS One.* 2012; 7(7):e41013.
83. Krivit W, Aubourg P, Shapiro E, Peters C. Bone marrow transplantation for globoid cell leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, and Hurler syndrome. *Curr Opin Hematol.* 1999; 6(6):377-82.
84. Hitomi T, Mezaki T, Tsujii T, Kinoshita M, Tomimoto H, Ikeda A, Shimohama S, Okazaki T, Uchiyama T, Shibasaki H. Improvement of central motor conduction after bone marrow transplantation in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(3):373–5.

85. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: Therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(7):55–62.
86. Park CY, Kim HS, Jang J, Lee H, Lee JS, Yoo JE, Lee DR, Kim DW. ABCD2 Is a Direct Target of b-Catenin and TCF-4: Implications for X-Linked Adrenoleukodystrophy Therapy. *PLoS One*. 2013; 8(2):e56242.
87. Moser HW, Bezman L, Lu SE, Raymond GV. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy: Prognosis based upon age and MRI abnormality and plans for placebo-controlled trials. *J Inherit Metab Dis*. 2000; 23(3):273-7.