Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

ADRENOLEUCODISTROFIA: UMA DOENÇA GENÉTICA LIGADA AO CROMOSSOMO X

ADRENOLEUKODYSTROPHY: A GENETIC DISEASE CONNECTED TO X CHROMOSOME

Samara Medeiros da Silva[1]
Albert Eduardo Silva Martins[2]

RESUMO - A Adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença genética rara, ligada ao cromossomo X recessiva, e que, portanto, acomete preferencialmente o sexo masculino. A ALD pertence a um grupo de doenças metabólicas peroxissomais, traduzida por um acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa, o que provoca uma desestabilização da bainha de mielina e afeta a transmissão de impulsos nervosos. Os sintomas incluem problemas de percepção e perda de fala, memória, visão, podendo levar o paciente ao estado vegetativo e em seguida a óbito. A Adrenoleucodistrofia apresenta um prognóstico desfavorável, e seu diagnóstico é realizado através da verificação de níveis de Ácidos Graxos de Cadeia Muito Longa (VLCFA), por análise citogenética e/ou molecular. O diagnóstico precoce é de grande relevância devido a sua rápida progressão. O presente estudo visa caracterizar a doença, com base em literatura já publicada, observando fatores como acompanhamento, diagnósticos, tratamento e também a interação do paciente com o meio social e com os familiares a respeito da evolução da mesma.

Palavras-chave: Adrenoleucodistrofia. Genética. Infantil. Peroxissomo.

ABSTRACT - The Adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare genetic disease, recessive X-chromosome linked, and therefore, it affects the male sex preferentially. ALD belongs to a group of metabolic diseases peroxisomal, translated by an accumulation of very long chain fatty acids, which causes a destabilization of the myelin sheath and

[1] Concluinte do Curso de Bacharelado em Biomedicina nas Faculdades Integradas de Patos - FIP
[2] Biomédico pela UFPE. Mestre em Genética e Biologia molecular e Doutor em Medicina Tropical pela UFPE. Docente nas Faculdades Integradas de Patos – FIP. martinsaesl@hotmail.com

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

affects the transmission of nerve impulses. Symptoms include problems of perception and loss of speech, memory, vision, and may lead the patient to vegetative state and then death. Adrenoleukodystrophy presents an unfavorable prognosis, and its diagnosis is performed by checking levels of Fatty Acids Chain Very Long (VLCFA), by cytogenetic and/or molecular analysis. Early diagnosis is of great relevance because of its rapid progression. This study aims to characterize the disease based on published literature, noting factors such as monitoring, diagnoses, treatment and also the patient's interaction with the social environment and with the relatives regarding the development of the same.

Keywords: Adrenoleucodistrophy. Genetic. Child. Perosixome

INTRODUÇÃO

A Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X, também conhecida como X-ALD, é uma doença genética rara, com um padrão de herança recessivo, que pode se desenvolver em faixas etárias diferentes. Apresenta uma incidência de 1:20.000 indivíduos do sexo masculino na população geral e dentre as doenças peroxissomais, é considerada o distúrbio mais frequente. Seu gene codificador, o ABCD1, é responsável pela proteína ALDP, de membrana peroxissomal e suas mutações são relacionadas à desordem de ácidos graxos de cadeia muito longa, que por não conseguirem penetrar nos peroxissomos para sua metabolização, permanecem no plasma sanguíneo, provocando um acúmulo em diversos tecidos, resultando em danos irreparáveis.

Várias mutações ocorrem no gene ABCD1, que é composto por 10 éxons e está localizado no braço longo do cromossomo X (Xq28). Os pacientes acometidos pela X-ALD possuem um bloqueio da via metabólica através de uma deficiência enzimática, o que leva a um acúmulo dos ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma, glândulas adrenais, SNC e raramente nos testículos. (ELIAS, CASTRO, 2002).

A forma cerebral infantil (CALD), considerada como a forma mais grave da doença, é caracterizada por uma neuroinflamação com consequente degeneração, que exibe seus primeiros sintomas em pacientes do sexo masculino de cinco a dez anos de idade. Outra forma bastante frequente da X-ALD, porém considerada menos grave que CALD, é a adrenomieloneuropatia (AMN), que apresenta uma progressão mais lenta e menos agressiva, acometendo indivíduos adultos com faixa etária entre vinte e

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

cinquenta anos. Essas duas formas são consideradas as formas mais frequentes da X-ALD, embora exiba, pelo menos, seis fenótipos. (AUBORG, 2007; DEON, 2009.)

Por ser muitas vezes confundida com outras patologias, devido à presença de sintomas comuns, a X-ALD pode ter o seu diagnóstico comprometido, o que dificulta o início de seu tratamento e faz com que seu prognóstico seja desfavorável. Muitas vezes o diagnóstico acaba sendo tardio, porque o médico acaba confundindo sintomas, como por exemplo, achar que a criança tem hiperatividade, nos casos de CALD ou apresenta esclerose múltipla, nos casos adultos (AMN). O diagnóstico precoce da X-ALD é necessário para que o paciente tenha uma melhor chance e uma sobrevida maior. Embora ainda não existam tratamentos que garantam a cura total da doença, há possibilidades de uma vida normal de acordo com suas limitações. O aconselhamento genético (AG) e acompanhamento familiar são de extrema importância na detecção de outros casos em parentes próximos, o que pode desta forma, resultar em medidas para um diagnóstico e consequentemente um tratamento precoce e bem mais eficaz. (MOSER, RAYMOND, DUBEY, 2005.)

METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de uma revisão da literatura utilizando bases de dados PUBMED, SCIELO e outras plataformas. A coleta bibliográfica foi realizada através de pesquisa sobre o referido tema, utilizando trabalhos nacionais e internacionais, com base em questionamentos como acometimento da doença, desde seus primeiros sintomas, exames realizados, rotina, diagnóstico, tratamento, progressão da doença, assim como também a visão dos familiares diante do diagnóstico da Adrenoleucodistrofia. De todas as referências encontradas, somente os trabalhos em língua portuguesa e inglesa foram utilizados para o presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico da ALD é realizado através da verificação dos níveis de VLCFA, identificação fácil em plasma sanguíneo de portadores do sexo masculino, ou estudo citogenético e/ou molecular de vilosidade coriônica. A detecção de casos na família é importante para permitir a detecção de outros possíveis casos no ambiente familiar, o tratamento dos assintomáticos ou apenas casos sintomáticos, evitando o surgimento dos

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

sintomas, como também, a detecção de portadoras com avaliação de risco de recorrência na família, além de fornecer um melhor aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal para sujeitos em risco (van GELL, 1997; MOSER, 1997).

A dosagem dos hormônios ACTH e cortisol sérico, além da cultura de fibroblastos na pele também são meios de diagnóstico laboratorial para a X-ALD. No entanto, os níveis de AGCML elevados, mas precisamente do ácido hexacosanóico (C26:0), as relações entre os ácidos hexacosanóico e tetracosanóico (C26:0/C24:0) e entre os ácidos hexacosanóico e docosanóico (C22:0) é o que confirma o diagnóstico final da doença (**Tabela 1**). Adicionalmente, os exames imaginológicos de tomografia computadorizada (TM) e ressonância magnética (RM) detectam as lesões neurológicas do paciente. (ELIAS, CASTRO, 2002; FERRER, AUBOURG, PUJOL, 2010.)

Tabela 1: Níveis de AGCML em paciente com X-ALD e valores normais.

AGCML	Valores normais	Paciente X-ALD
C26:0	0.23±0.09µg/mL	1.44g/Ml
C24:0	17.59±5.36µg/mL	21.65µg/mL
C22:0	20.97±6.27µg/mL	19.72µg/mL
C26:0/C22:0	0.84±0.10	1.098
C24:0/C22:0	0.01±0.004	0.073

Fonte: MACIEL, Keise Aparecida Costa; OLIVEIRA, Marcia Silva; 2012.

O acometimento do SNC é algo bem característico e também utilizado como base para o diagnóstico final da Adrenoleucodistrofia. A utilização do sistema denominado de Escore de Loes, desenvolvido para avaliar a extensão dos danos cerebrais provocados pela doença, considera numa escala de zero a trinta e quatro, a localização, presença de atrofias focais ou globais e acometimento neuroanatômico. O zero determina a ausência de danos cerebrais e trinta e quatro, o escore máximo de lesões. A substância branca parieto-occipital, temporal anterior e frontal, vias visuais e auditivas, corpo caloso, cerebelo, fibras de projeção, e núcleos da base são as localizações selecionadas para o escore de gravidade das lesões, auxiliando assim, na determinação da extensão do dano da mielina no encéfalo. Os estágios do escore de Loes são divididos em três: precoce, tardio e muito tardio. Varia de acordo com a numeração obtida na avaliação e é utilizado para decisões terapêuticas, como o transplante de células hematopoiéticas (TMO). (LOES et al, 2003).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

O diagnóstico pré-natal através da detecção da proteína ALD (ALDP) na vilosidade coriônica é um meio utilizado para um possível diagnóstico precoce da X-ALD, o que sugere a realização da análise molecular do gene ABCD1, quando há positividade para a proteína ALDP. No entanto, apesar dos esforços em terapia genética, o grande número de mutações no gene ABCD1 acaba por dificultar o diagnóstico da doença. Dessa forma, faz-se necessário para um tratamento adequado, que seja realizado isoladamente um estudo de cada genótipo em uma mesma família, possibilitando assim, a identificação de possíveis acometidos e portadores da Adrenoleucodistrofia. (JORGE, 2000.)

O sequenciamento gênico é bastante utilizado para detecções das mutações características (e novas) em pacientes com ALD e que podem estar associados a fenótipos mais graves da doença (PEREIRA et al 2012)

A partir de um diagnóstico positivo para X-ALD, a busca então passa a ser pelo melhor tratamento para o paciente, que varia de acordo com o nível de acometimento da doença e sua progressão. A combinação de quatro partes do ácido oleico e uma parte do ácido erúcido, também conhecido como Óleo de Lorenzo é utilizado até hoje como dietoterapia em pacientes. No entanto, estudos mostraram que o óleo só possui resultados satisfatórios em meninos assintomáticos, retardando a fase degenerativa da doença e lesões da glândula adrenal. (VARGAS et al, 2000.) Além de um dieta baixa em alimentos ricos em gordura saturadas, o tratamento da doença envolve medicamentos que promovem uma redução dos níveis de AGCML, bem como reposição hormonal em casos de comprometimento adrenal e utilização de fármacos antioxidantes nos casos de neuroinflamação. (LOPES et al, 2000.)

Embora ainda não haja um tratamento que indique a cura para a X-ALD, o transplante de medula óssea é um dos mais indicados em pacientes que estão na fase inicial da doença, principalmente de células tronco hematopoiéticas (CTH).

CONCLUSÃO

Uma mutação genética, que resulta em uma alteração bioquímica é o que melhor pode caracterizar a Adrenoleucodistrofia em termos de metabolismo da doença. Embora rara e ainda pouco conhecida, já pode se observar grandes avanços em termos de diagnóstico e tratamento. Anteriormente, uma doença diagnosticada apenas pelos índices de AGCML no plasma, hoje já envolve testes genéticos e exames de imagem que ajudam para o diagnóstico final e mais preciso da X-ALD. Várias pesquisas são

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

realizadas atualmente com o objetivo de buscar uma correção para o erro inato que ocorre na Adrenoleucodistrofia, seja pela utilização de todas as técnicas disponíveis, como também a importância do aconselhamento genético em famílias acometidas, a fim de cada vez mais obter um diagnóstico precoce da doença. As muitas mutações decorrentes do gene ABCD1 é um dos fatores que impede o seu diagnóstico precoce. Com isso, os pacientes precisam muitas vezes esperar mais tempo, realizar mais exames, para só depois começar um tratamento. Isso faz com que não só os acometidos pela doença sofram com essa demora, mas também a família que precisa acompanhar de perto e se dedicar exclusivamente ao paciente.

REFERÊNCIAS

AUBOURG, P. **X-linked adrenoleukodystrophy.** Annales d'endocrinologie. v. 68, nº 6, p. 403-411, 2007.

BERGER, J; GÄRTNER, J. **X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects.** Biochimica et Biophysica Acta. v. 1763, p. 1721-1732, 2006.

BERGER, J; PUJOL, A; AUBOURG, P; FORSS-PETTER, S. **Current and future pharmacological treatment strategies in x-linked adrenoleukodystrophy.** Brain Pathology. v. 20, nº4, p. 845-856, 2010.

CUNHA, L. M; DUARTE, R. C. B; SILVA, L. C. S. da. **Investigação clínica, bioquímica e genética de pacientes do Norte do Brasil com Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X**. Neurociências. v. 4, nº 2, p. 107-110, 2008.

DEON, M. **Avaliação de estresse oxidativo em Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X e doenças do Espectro Zellweger**. 2009, 133 p. Tese (Doutor em Bioquímica). Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas Bioquímica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS-Brasil, 2009.

ELIAS, L. L.K.; CASTRO, M. **Insuficiência Adrenal Primária de Causa Genética**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. v. 46, nº 4, p. 478- 489, 2002.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

FERRER, I; AUBOURG, P; PUJOL, A. **General aspects and neuropathology of X-linked adrenoleukodystrophy**. Brain Pathology. v. 20, nº. 4, p. 817-830, 2010.

GENIN, E. C; GEILLON, F; GONDICALLE, C; ATHIAS, A; GAMBERT, P; TROMPIER, D; SAVARY, S. Substrate Specificity Overlap and Interaction between Adrenoleukodystrophy Protein (ALDP/ABCD1) and Adrenoleukodystrophy-related Protein (ALDRP/ABCD2). **Journal of Biological Chemistry**. v. 286, nº. 10, p. 8075-8084, 2011.

JORGE, P. M. V. **Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X: estudos bioquímicos e moleculares**. Porto, 2000, 153 p. Tese (Doutor em Ciências Biomédicas, especialidade Genética Humana) Universidade do Porto.

LOPES, R. M; OLIVEIRA, T. T; NAGEM, T. J; PINTO, A. S. **Flavonóides**. Biotecnologia, ciência e desenvolvimento. v. 3, nº 14, p. 18-22, 2000.

MOSER, H. W. Adrenoleukodystrophy: Natural history, treatment and outcome. The Komrower Lecture. **J Inherit Metab Dis**. v. 18, p. 435-447, 1995.

MOSER, H. W. **Therapy of X-linked Adrenoleukodystrophy.** NeuroRx. v. 3, nº 2, p. 246- 253, 2006.

MOSER, H. W; RAYMOND, G. V; DUBEY, P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. v. 294, nº 24, p. 3131-3134, 2005

PEREIRA, Fdos S1, MATTE U; HABEKOST C.T; DE CASTILHOS R.M; EL HUSNY A.S LOURENÇO C. M; VIANNA-MORGANTE A. M; GIULIANI L; GALERA M. F; HONJO R; KIM C. A, POLITEI J; VARGAS C. R; JARDIM L. B. PLoS One. 2012;7(3):e34195. doi: 10.1371/journal.pone.0034195. Epub 2012 Mar 29. **Mutations, clinical findings and survival estimates in South American patients with X-linked adrenoleukodystrophy**.

PRAZIM, K. C. L. **Adrenoleucodistrofia: Relato de um caso de um paciente acompanhado no Hospital Regional da Asa Sul-DF**. 2008. 55 p. (Monografia apresentada ao Supervisor de Residência Médica em pediatria da secretaria de estado de

Temas em Saúde
Volume 17, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

saúde do Distrito Federal para a obtenção de título de especialista em pediatria). Brasília, 2008.

van GEEL B. M; ASSIES J; WANDERS Ronald J., BARTH Peter G. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** v. 63, p. 4-14, 1997.

VARGAS, Carmen R.; COELHO, D. M.; BARSCHAK, A. G; SOUZA, C. F. M. de.; PUGA, A. C. S.; SCHWARTZ, I. V. D; JARDIM, L.; GIUGLIANI, R.; **X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and laboratory findings in 15 Brazilian patients**. Genetics and Molecular Biology. v. 23. nº 2. p. 261-264, 2000.