

Reporte de caso:

Enfermedad de Addison en el contexto de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x, a propósito de un caso

Addison's disease in the context of x-linked adrenoleukodystrophy, a case report.

Acceso abierto

Citación






Pacheco J., Yépez L., Agurto C., Fajardo L., Solís Sánchez C., Enfermedad de Addison en el contexto de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. A propósito de un caso. **INSPILIP** 2025, **Volumen 9** Número 29

URL: <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/770>

Revista Científica INSPILIP.
Volumen 9, Número 29.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pudiera representar un conflicto de intereses en relación con el artículo y haber respetado los principios éticos de la investigación, como haber solicitado autorización a la institución donde se realizó el estudio, permiso para el uso de los datos, consentimiento informado y, en el caso de estudios observacionales y ensayos clínicos, autorización de CEISH, ARCSA, Environment, entre otros, según la categoría. También tiene licencia para publicar imágenes de la(s) persona(s) que aparecen en el manuscrito. Por lo tanto, INSPILIP no se responsabiliza de ningún daño a terceros, ni tampoco INSPI, como entidad editora, ni el Editor. La responsabilidad de la publicación recae exclusivamente en los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

 Julio Pacheco. ^a, juliocesarpacheco9580@hotmail.com
 Luis Yépez. ^{a*}, luisyepezmd@gmail.com
 Cindy Agurto. ^a, agurtocindy789@gmail.com
 Lucila Fajardo. ^a, fajardovegal@gmail.com
 Carlos Solís Sánchez. ^a, docsolis76@hotmail.com

a. Hospital General del Norte de Guayaquil IESS de los Ceibos, Guayaquil, Ecuador.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en autoría original y metodológica (SC), autoría de redacción borrador (FL) y redacción del artículo (VM, PJ).

*Correspondencia: Dr. Carlos Solís Sánchez; Email: docsolis76@hotmail.com

Fecha de ingreso: 08/11/2024

Fecha de aprobación: 24/04/2025

Fecha de publicación: 05/05/2025

Resumen

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD –X) se conoce como un trastorno genético que afecta a hombres y mujeres; la enfermedad de Addison surge como una de las primeras manifestaciones clínicas; mientras que la ALD-X causa la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en el sistema nervioso y las glándulas suprarrenales, lo que lleva a El objetivo de presentar este caso es reconocer a la enfermedad de Addison como manifestación temprana de ALD-X, identificando los signos y síntomas característicos, iniciar tempranamente el tratamiento hormonal sustitutivo y poder facilitar la posibilidad de tratamientos específicos como trasplante de células madre en fases iniciales de ALD-X. Se presenta paciente masculino de 32 años de la consulta externa del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS de los Ceibos, con diagnóstico de adrenoleucodistrofia (ADL-X) hace 3 años, con una revisión retrospectiva del caso para un análisis posterior global. El reconocimiento de la enfermedad de Addison como una manifestación temprana de ALD-X es de gran importancia clínica, un diagnóstico temprano permite el inicio de tratamientos hormonales sustitutivos que pueden mejorar significativamente la calidad de vida del paciente y mitigar las complicaciones graves asociadas con la insuficiencia suprarrenal (1). Además, la identificación de pacientes con ALD-X puede facilitar la intervención anticipada frente a los problemas neurológicos, brindando la posibilidad de tratamientos específicos como el trasplante de células madre en fases iniciales de la enfermedad.

Palabras claves: Enfermedad de Addison. Adrenoleucodistrofia. Trastorno neurológico. Enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X.

Abstract

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is known as a genetic disorder that affects both males and females; Addison's disease often arises as one of the first clinical manifestations. X-ALD causes the accumulation of very long-chain fatty acids in the nervous system and adrenal glands, leading to progressive damage. The objective of presenting this case is to recognize Addison's disease as an early manifestation of X-ALD, by identifying its characteristic signs and symptoms, initiating early hormone replacement therapy, and facilitating the possibility of specific treatments such as stem cell transplantation during the early stages of X-ALD.

We present the case of a 32-year-old male patient from the outpatient clinic of the Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos, diagnosed with adrenoleukodystrophy (X-ALD) three years ago. A retrospective review of the case is provided for further global analysis.

Recognizing Addison's disease as an early manifestation of X-ALD is of great clinical importance. Early diagnosis allows for the initiation of hormone replacement therapies that can significantly improve the patient's quality of life and reduce serious complications associated with adrenal insufficiency. Additionally, identifying patients with X-ALD may enable early intervention in neurological issues, offering the possibility of specific treatments such as stem cell transplantation in the early stages of the disease.

Keywords: Addison's disease. Adrenoleukodystrophy. Neurological disorder. X-linked genetic diseases.

Introducción

La enfermedad de Addison, también conocida como insuficiencia suprarrenal primaria, es una afección crónica poco frecuente caracterizada por la incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir cantidades suficientes de hormonas esenciales, como el cortisol y la aldosterona (2). Estas hormonas desempeñan un papel vital en la regulación del metabolismo, la respuesta al estrés y el equilibrio de electrolitos en el cuerpo; la insuficiencia suprarrenal puede tener diversas causas, entre ellas enfermedades autoinmunes, infecciones o trastornos genéticos. En este contexto, una causa genética importante y potencialmente devastadora de la enfermedad

de Addison es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) (3).

La ALD-X es un trastorno genético hereditario que afecta principalmente a los varones, ya que el gen defectuoso responsable se encuentra en el cromosoma X. Este trastorno se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en diversas células del cuerpo, incluidas las células del sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales (4).

El acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) provoca la progresiva degeneración de la mielina, una sustancia que recubre y protege las fibras nerviosas, y el deterioro de la función suprarrenal, como resultado los pacientes con ALD-X suelen desarrollar insuficiencia suprarrenal que se manifiesta clínicamente como la enfermedad de Addison (5). De hecho, la insuficiencia suprarrenal es frecuentemente una de las primeras señales de alarma en estos pacientes, y su diagnóstico precoz puede ser crucial para mejorar su pronóstico (6).

En pacientes con ALD-X, la enfermedad de Addison se desarrolla debido a la destrucción gradual de las glándulas suprarrenales por la acumulación de VLCFA. Los síntomas incluyen fatiga crónica, debilidad muscular, pérdida de peso, hipotensión y desequilibrios de electrolitos, especialmente hiponatremia e hipercalcemia. Dado que la ALD-X también afecta al sistema nervioso central, muchos pacientes eventualmente desarrollan síntomas neurológicos graves, como trastornos motores, cognitivos y conductuales. Sin embargo, en algunos casos, la insuficiencia suprarrenal puede preceder a los síntomas neurológicos, lo que ofrece una ventana de oportunidad para el diagnóstico temprano.

Descripción del caso

Paciente masculino de 32 años, diagnosticado con adrenoleucodistrofia (ADL) hace 3 años, antecedente familiar tres hermanos con ADL- X.

Acude a consulta externa de endocrinología del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS de los Ceibos, para evaluación clínica de insuficiencia suprarrenal, presenta hiperpigmentación cutánea progresiva desde hace 1 año, espasticidad en la marcha, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) elevado y cortisol en límite inferior bajo. Ver

tabla 1. Se instauro corticoterapia con prednisona 5mg dos veces al día, se solicitó valoración por Neurología por presentar espasticidad en la marcha. Paciente clínicamente estable con mejoría notable de la hiperpigmentación cutánea, trae estudio de resonancia de cerebro simple sin alteraciones.

Paciente después de 2 años de su evaluación clínica presenta progresión neurológica tórpida con marcha paraparética, disartria, afasia y pérdida de control de esfínteres. Se solicita resonancia magnética cerebral simple que revela desmielinización extensa en la sustancia blanca, especialmente en áreas parieto-occipitales, correlacionado con los déficits observados. Ver imagen 1.

En la analítica se observa perfil glucémico y lipídico normales, electrolíticos dentro de los límites normales y ACTH normal. Ver tabla 1.

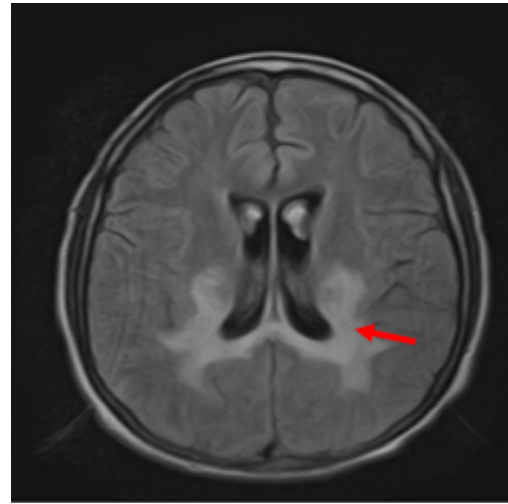


Imagen 1: RMN DE CEREBRO del 2024. Desmielinización extensa en la sustancia blanca, especialmente en áreas parieto-occipitales. (Flecha roja)

PARÁMETRO	20/07/ 2021	17/01/2 022	29/12/ 2022	14/08/2 024	REFERENC IA
GLUCOSA	83	85	98.6	105.56	70-99 mg/dl
GLUCOSA POST PRANDIAL	95.3	80.7	74.5	99.	70-140 mg/dl
HEMOGLOBIN A GLICOSILADA	5.65		5.4	5.8	4.8-5.9%
COLORO	100	100		109	98-107 meq/L
POTASIO	4.46	4.46		4.5	3.5-5.10 meq/L
SODIO	138	138		139	135-145 meq/L
CALCIO TOTAL	9	9.3	10.06	9.13	8.6- 10mg/dl
FÓSFORO	4		4.4	4.06	2.7- 4.5mg/dl
ACTH	267.4	20.9	20.1	8.1	7.20-63.3 pg/ml
CORTISOL AM	5.5	7	4.2	12.28	4.82- 19.50 ug/dl

ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

Tabla 1: Parámetros de laboratorio desde 2021-2024.

Discusión

La enfermedad de Addison en el contexto de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) representa un desafío diagnóstico y terapéutico significativo. Diversos estudios han demostrado que hasta el 80% de los varones con ALD-X desarrollarán insuficiencia suprarrenal primaria a lo largo de su vida, y en muchos casos esta puede ser la primera manifestación clínica, incluso años antes del compromiso neurológico (Moser et al., 2007; Engelen et al., 2012) [15].

En este contexto, la identificación temprana de la ALD en pacientes con insuficiencia suprarrenal inexplicada, especialmente en varones jóvenes, es crucial. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de 129 pacientes con ALD realizado por Turk et al. (2020) mostró que un 35% de los casos fueron inicialmente diagnosticados como enfermedad de Addison sin reconocimiento inicial del componente genético subyacente [16]. Este subregistro clínico retrasa intervenciones potencialmente modificadoras de la enfermedad, como el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), el cual ha demostrado detener la progresión de la forma cerebral de ALD si se realiza en estadios precoces (Peters et al., 2004; Mahmood et al., 2007).

El caso clínico presentado (varón de 32 años con diagnóstico de ALD-X con antecedente de insuficiencia suprarrenal) se alinea con reportes publicados en revistas especializadas como The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, donde se describen situaciones similares en las

que la insuficiencia adrenal fue el primer indicio de ALD, sin signos neurológicos iniciales. Este caso subraya la necesidad de que todo varón con insuficiencia suprarrenal primaria de etiología no autoinmune sea evaluado para ALD mediante dosaje plasmático de ácidos grasos de cadena muy larga y pruebas genéticas, como recomiendan las guías de la Endocrine Society (2016).

Asimismo, estudios como el de Regelman et al. (2018) han enfatizado la importancia del enfoque multidisciplinario, que incluya endocrinología, neurología, genética clínica y medicina interna, para el manejo integral de estos pacientes. Esto es particularmente relevante debido a que la afección neurológica de la ALD, una vez iniciada, suele ser rápidamente progresiva e irreversible en ausencia de intervención temprana.

Por otro lado, si bien la terapia de reemplazo hormonal con hidrocortisona y fludrocortisona mejora significativamente la calidad de vida y reduce la morbilidad por crisis suprarrenales, no tiene impacto sobre la evolución neurológica de la enfermedad (Kemp et al., 2001) [17]. Esta realidad plantea una necesidad crítica de cribado neonatal y vigilancia estrecha mediante resonancia magnética cerebral periódica en pacientes con ALD, incluso asintomáticos, como lo sugieren estudios de vigilancia longitudinal en poblaciones pediátricas (Eichler et al., 2015).

Conclusión

La adrenoleucodistrofia, aunque es una enfermedad rara debe ser considerada en pacientes con insuficiencia adrenal primaria y síntomas neurológicos progresivos, el diagnóstico temprano y el manejo adecuado pueden mejorar el pronóstico y ofrecer nuevas alternativas terapéuticas en desarrollo.

Los pacientes diagnosticados deben ser monitoreados mediante una exploración exhaustiva y un examen neurológico para detectar oportunamente las manifestaciones de la enfermedad, es por ello que un diagnóstico temprano de la enfermedad es crucial para ofrecer opciones terapéuticas, como el trasplante de células madre hematopoyéticas, que está en fases de desarrollo. El diagnóstico temprano es también esencial en jóvenes o adultos asintomáticos, pero con antecedentes familiares de ALD o variantes de la misma.

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Conflictos de interés de cada autor

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

Financiamiento

Autofinanciado

Referencias bibliográficas

1. Wanders R,&KS. Peroxisomal dysfunction in adrenoleukodystrophy and its relation to adrenal insufficiency. En: *The Lancet Neurology*; 2020 p. 32-40.
2. Berger J,&BA. Molecular genetics of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020.
3. Dubey P,&SR. Primary adrenal insufficiency and X-linked adrenoleukodystrophy: A rare case report. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021.
4. Jang J,&PM. Understanding Addisonian crises in patients with adrenoleukodystrophy: A clinical case. *Journal of Neurological Sciences*. 2021;(117-126.).
5. Wanders R,&KS. Peroxisomal dysfunction in adrenoleukodystrophy and its relation to adrenal insufficiency. *The Lancet Neurology*. 2020;(883-891.).
6. Fitzgerald J,&EK. Clinical manifestations and diagnostic challenges of Addison's disease in adrenoleukodystrophy patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019; 42.

7. Moser HW,&PJ. Genetic and clinical overlap between Addison's disease and X-linked adrenoleukodystrophy. , Neurology.
8. M. GARRIDO PÉREZa, MA. GARGALLO FERNANDEZ, E. CÁNCER MINCHOT, B. MORENO ESTEBAN. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: estudio endocrinológico a propósito de una familia afectada. 46th ed.; 1999.
9. Korenke GC, Roth C, Krasemann E, Hufner M, Hunneman DH, Hanefeld F. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleucodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings Academy O, editor.: Eur J Endocrinol; 1997.
10. Sievers C,&PJ. Adrenoleukodystrophy in adults presenting with Addison's disease. European Journal of Neurology. 2019;(817-826.).
11. Fitzgerald J,&EK. Clinical manifestations and diagnostic challenges of Addison's disease in adrenoleukodystrophy patients. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2019;(873-880.).
12. Fournier B,&dLP. Adrenal crises in X-linked adrenoleukodystrophy: Case report and therapeutic strategies. Pediatric Endocrinology Reviews. 2020;(622-629.).
13. Naidu S,&LDJ. Imaging findings of adrenal hypofunction in X-linked adrenoleukodystrophy. Radiology. 2021;(695-701.).
14. Kaltsas G,KG,&TC. Adrenal failure in X-linked adrenoleukodystrophy: An update on pathogenesis and clinical features. European Journal of Endocrinology. 2019; R13-R27.
15. Michot J,MA,&AP. X-linked adrenoleukodystrophy: The challenge of adrenal insufficiency. En: European Journal of Neurology,; 2018 p. 561-569.
16. Sharma, N. New Insights into the Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches for Adrenoleucodystrophy." Journal of Molecular Medicine. 2023; 101.
17. RaymondGV,&FD. Primary adrenal insufficiency in adrenoleukodystrophy: A comprehensive review. Endocrinology. 2021;(44-52.).
18. Horn MA,&VML. Hormonal implications in X-linked adrenoleukodystrophy. En: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,; 2018 p. 4452-4461.
19. Fournier B,&dLP. Adrenal crises in X-linked adrenoleukodystrophy: Case report and therapeutic strategies. En: Pediatric Endocrinology Reviews; 2020 p. 622-629.
20. Vogel TH,&WC. Treatment challenges in adrenoleukodystrophy patients with adrenal insufficiency. En: Neurology44-52.; 2021