

Las diferentes formas de ALD

Al nacer, los niños y las niñas no presentan síntomas y la expresión clínica posterior es impredecible. Por otro lado, todos los pacientes varones adultos portadores de una mutación del gen *ABCD1* terminan por desarrollar síntomas de AMN antes de los 55 años, si no desarrollaron una forma cerebral en la infancia. Como se indicó previamente, las niñas o mujeres portadoras heterocigotas nunca desarrollan lesiones cerebrales. Sin embargo, ahora se sabe que el 80 % de ellas termina por desarrollar síntomas de AMN al llegar a la edad de 60 años.

No existe ninguna correlación entre el genotipo (el tipo de mutación del gen *ABCD1*) de los pacientes y la aparición de los síntomas. En otras palabras, dentro de una misma familia, los niños varones o los hombres adultos (hermanos, tíos y sobrinos, por ejemplo) pueden desarrollar diferentes manifestaciones de la enfermedad. De una familia a otra, aunque la mutación del gen *ABCD1* sea idéntica en las dos familias, los pacientes con la enfermedad pueden presentar diferentes manifestaciones de ella. Aunque todavía no se han identificado con precisión, algunos factores externos parecen ser los responsables del desencadenamiento del proceso inflamatorio cerebral. Por ejemplo, incluso un traumatismo cerebral o un accidente cerebrovascular menor pueden desencadenar la desmielinización cerebral en pacientes que solo presentan síntomas de AMN o incluso si todavía no muestran signos de la enfermedad. Los factores genéticos específicos de cada paciente, y diferentes de la mutación del gen *ABCD1*, también explican la resistencia a desarrollar la forma más grave de ALD (forma cerebral desmielinizante) o la aparición de los primeros signos de AMN a una edad más tardía o en una forma menos grave.

La forma cerebral de la ALD

Aunque todos los niños varones con ALD nacen sin síntomas, la forma cerebral de la ALD se produce con mayor frecuencia entre los 5 y los 12 años, nunca antes de los 4 años. Las lesiones de desmielinización aparecen primero en imágenes de RMN del cerebro y, en un principio, evolucionan lentamente a lo largo de varios meses o incluso años sin ningún síntoma identificable. Y solo en una segunda etapa aparecen simultáneamente signos clínicos en relación con una progresión significativa y rápida de las lesiones de desmielinización cerebral. Sin un trasplante de médula ósea, y después de una degradación motriz e intelectual significativa, la condición de los niños puede estabilizarse durante años o incluso décadas. Sin embargo, muchos, especialmente los más jóvenes, pueden morir por complicaciones secundarias, sobre todo respiratorias.

Los síntomas clínicos dependen de la ubicación de las lesiones desmielinizantes. En general, cuanto más temprano comienza la enfermedad, más rápido evoluciona. Los síntomas iniciales que se observan con mayor frecuencia son: dificultades escolares, trastornos de atención, dificultades para orientarse en el espacio, dificultades para escribir y dibujar, dificultades para vestirse (dispraxia), dificultades de comprensión (estos varones suelen pedir que se repitan las cosas como si no escucharan), ataques de ansiedad debido a que tienen más dificultades para ver y entender y no comprenden por qué.

En los adultos, al menos el 65 % de los hombres de entre 20 y 55 años de edad también desarrolla una forma cerebral visible en RMN del cerebro. En la mitad de los casos, estas lesiones cerebrales se estabilizan espontáneamente con pocas consecuencias motrices o intelectuales y los pacientes pueden llevar una vida normal (a menos que también tengan signos de AMN, lo que casi siempre es el caso). En la otra mitad de los casos, la evolución de las formas cerebrales del hombre adulto es idéntica a la de las formas cerebrales de los niños varones, aunque el período inicial de deterioro lento de las funciones intelectuales, visuales y auditivas es más largo que en los niños varones. Todos los varones adultos con lesiones cerebrales desmielinizantes también presentan signos de lesiones en la médula espinal.

Algunas formas cerebrales no evolucionan inmediatamente a una etapa inflamatoria (menos del 5 %). Se trata de formas cerebrales crónicas en las que las lesiones desmielinizantes evolucionan muy lentamente. Estos pacientes pueden estar estables durante varias décadas. En estos casos, los pacientes no desarrollan trastornos visuales o motores excepto cuando la

adrenomieloneuropatía aparece en la edad adulta. Sin embargo, presentan deficiencias intelectuales importantes que dificultan su adaptación a una vida escolar o profesional normal.

No se describen formas cerebrales en mujeres.

La adrenomieloneuropatía

Los primeros síntomas de adrenomieloneuropatía pueden aparecer en hombres de entre 20 y 30 años. La mayoría de las veces, se trata de dificultades para correr, caminar durante largos períodos de tiempo o en terrenos accidentados. La discapacidad motriz progresa lentamente durante décadas. La adrenomieloneuropatía se caracteriza por una paraparesia espástica (deficiencia motriz de los miembros inferiores con rigidez) asociada a trastornos del equilibrio (ataxia sensitiva) y dificultades para orinar. La insuficiencia suprarrenal, clínica o simplemente biológica, es muy común en los hombres.

Las mujeres portadoras de la mutación también desarrollan síntomas de adrenomieloneuropatía. La edad de inicio es más tardía, entre los 40 y 50 años. Los síntomas iniciales son los mismos que en los hombres, pero las mujeres presentan trastornos de equilibrio con mayor frecuencia que rigidez en las piernas y sufren más frecuentemente de dolores neurogénicos (como de corriente eléctrica, aplastamiento, etc.) en las piernas. Las dificultades urinarias también son más frecuentes y severas y, a veces, están asociadas a dificultades para controlar el esfínter anal.

Los síntomas de neuropatía periférica son poco comunes tanto en hombres como en mujeres heterocigotas.

La AMN suele evolucionar lentamente a lo largo de decenios con períodos de aparente estabilización que pueden durar años. Los miembros superiores nunca se ven afectados. Las funciones intelectuales no se ven afectadas.

La insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)

Aproximadamente el 70 % de los pacientes de sexo masculino con adrenoleucodistrofia terminan por desarrollar insuficiencia suprarrenal en algún momento de sus vidas. Puede preceder a los otros síntomas neurológicos de la adrenoleucodistrofia (a veces por varias décadas) o aparecer al mismo tiempo.

Se puede detectar a partir de los 3 o 4 años de edad por una pigmentación oscura más marcada en la cara, el cuello y el dorso de las manos, por cicatrices o pliegues de flexión de los dedos, un aumento de la fatiga, problemas digestivos, náuseas o falta de apetito. La insuficiencia suprarrenal debería ser un signo indicativo de una posible adrenoleucodistrofia.

En las mujeres portadoras con síntomas de adrenomieloneuropatía, la insuficiencia suprarrenal es muy poco común.

La insuficiencia testicular

Los hombres portadores de la mutación suelen tener signos biológicos de insuficiencia testicular sin signos clínicos. Los hombres pueden presentar disfunción eréctil debido a lesiones de la médula espinal. En casos muy poco comunes, se debe a una insuficiencia hormonal testicular que lleva a una disminución de la testosterona y, por lo tanto, de la libido. Las mujeres portadoras no presentan ninguna anomalía de la función ovárica.

Mujeres portadoras de ALD

Durante muchos años la adrenoleucodistrofia ha sido considerada como una enfermedad que sólo afecta a niños y hombres. Sin embargo, ha quedado claro que las mujeres portadoras de una mutación en el gen *ABCD1* también desarrollan síntomas neurológicos. Sólo en muy raras ocasiones las mujeres con ALD desarrollan una función deficiente de las glándulas suprarrenales o la forma cerebral de la enfermedad. Las mujeres con adrenoleucodistrofia son, por lo tanto, un grupo inequívoco entre los pacientes con esta enfermedad.