

Más allá de la marcha y el equilibrio: la disfunción urinaria e intestinal en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

- [Camille S. Corre](#) ,
- [Natalie Grant](#) ,
- [Reza Sadjadi](#) ,
- [Douglas Hayden](#) ,
- [Catherine Becker](#) ,
- [Pablo Gomery](#) y
- [Florian S. Eichler](#)

Publicado el 6 de enero de 2021 en [Revista Orphanet de enfermedades raras](#) **volumen 16** , Número de artículo: 14 (2021)

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01596-1>

Resumen

Objetivo: caracterizar la prevalencia, aparición y carga de disfunción urinaria e intestinal en pacientes adultos con adrenoleucodistrofia (ALD) y para evaluar cualquier diferencia de sexo en la presentación de síntomas.

Discusión

Las mutaciones en ABCD1 con elevaciones subsiguientes de VLCFA causan la paraplejía espástica hereditaria metabólica más frecuente. Si bien se sabe que esta patología da como resultado un trastorno de la marcha de progresión lenta debido a paraparesia espástica y ataxia sensorial, otros síntomas siguen sin ser explorados. Presentamos aquí el estudio más grande hasta la fecha sobre síntomas urinarios e intestinales en pacientes adultos con ALD. Nuestros hallazgos sugieren que los síntomas urinarios e intestinales son comunes en adultos con ALD y limitan la calidad de vida de la mayoría de los pacientes.

El inicio de estos síntomas ocurre aproximadamente una década antes en los hombres que en las mujeres y puede presentarse de manera más variable en las mujeres. En la mayoría de los pacientes, los síntomas urinarios e intestinales se presentan antes de otros síntomas de mielopatía. A pesar de una superposición en la sintomatología clínica, la evaluación urodinámica proporciona evidencia de distintos mecanismos fisiopatológicos subyacentes a estos síntomas, que pueden ayudar a guiar las consideraciones del tratamiento. Con base en los hallazgos de UDS de nuestros pacientes, describimos tres mecanismos putativos para la disfunción urinaria observada en la población adulta con ALD: contracciones involuntarias del detrusor (principalmente durante la fase de llenado), hipoactividad motora de la vejiga (principalmente durante la fase de micción) y asincronía entre la contracción del detrusor y la relajación del esfínter. El más común de estos mecanismos son las

contracciones involuntarias del detrusor, indica estimulación neuronal incontrolada con o sin fugas. En particular, ningún paciente de nuestra cohorte mostró evidencia de puntos de fuga de Valsalva, lo que indica que la incontinencia experimentada por los pacientes con ALD probablemente sea distinta de la incontinencia de esfuerzo causada por el aumento de la presión abdominal que puede ocurrir en adultos sanos de edad avanzada.

La urgencia urinaria es un síntoma temprano común, que a menudo precede a la incontinencia. Particularmente sorprendente es nuestro hallazgo de “tiempos de advertencia” extremadamente cortos que los pacientes informaron desde la primera sensación de urgencia urinaria o fecal hasta la micción o defecación involuntarias (media de 3,8 y 3,2 min, respectivamente). Investigaciones anteriores han demostrado que los pacientes con ALD con alteración de la deambulación experimentan síntomas urinarios más graves que los pacientes sin alteración de la marcha [18]; por lo tanto, es probable que los pacientes que experimentan urgencia e incontinencia no puedan llegar a tiempo al baño. La mayoría de los pacientes con dificultades para caminar y desequilibrio también respaldaron la urgencia e incontinencia urinaria y fecal, lo que agravó aún más la mala calidad de vida.

El mecanismo común de las contracciones involuntarias del detrusor (10/11 pacientes) puede desempeñar un papel clave en la presentación de la urgencia urinaria y la incontinencia que experimentan los pacientes de nuestra cohorte. A medida que aumenta el volumen de líquido durante el llenado de la vejiga, estas contracciones provocan aumentos desproporcionadamente grandes en la presión de la vejiga, lo que interfiere con la capacidad de la vejiga para acomodar volúmenes crecientes de orina sin pérdidas. Específicamente, 10 pacientes presentaron NDO, siete con contracciones fásicas y uno con NTDO. Las contracciones involuntarias también pueden estar implicadas en la incontinencia urinaria observada en 10 de los 11 pacientes durante el transcurso del UDS.

Aunque es menos común, la hipoactividad motora de la vejiga durante la micción, como la contractilidad alterada, dificulta el vaciado de la vejiga en algunos pacientes. La incapacidad para contraer adecuadamente la vejiga con esfuerzo contribuye a un flujo de orina bajo y puede manifestarse como retención urinaria y / o vacilación. En un tercer subconjunto de pacientes, un defecto en la sincronía entre la contracción del detrusor y la relajación del esfínter puede ser la base de una neuropatología grave. En particular, pueden estar en juego múltiples mecanismos en un paciente determinado.

Estos distintos mecanismos indican que la patología común de la degeneración del tracto largo a lo largo de la médula espinal en AMN puede producir constelaciones superpuestas de síntomas en diferentes pacientes. De acuerdo con estudios anteriores, las mediciones de VLCFA en plasma no se correlacionan con la aparición de síntomas. Sugerimos que el UDS se puede utilizar para determinar el mecanismo de la disfunción urinaria en un paciente en particular, en lugar de controlar los síntomas basándose únicamente en la presentación clínica, de modo que el tratamiento pueda apuntar adecuadamente a la causa raíz de los síntomas. Puede ser apropiado obtener un UDS de referencia en pacientes adultos jóvenes con ALD para realizar un seguimiento de los cambios a lo largo del tiempo y repetir el UDS con cambios en la presentación clínica.

Solo uno de los 11 pacientes tuvo SDU repetido, siendo el primero un estudio funcional normal. Curiosamente, tenía una enfermedad cerebral sintomática en el momento del UDS. Se había sometido a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) aproximadamente dos años y medio antes, que detuvo la progresión inflamatoria de su lesión cerebral pero lo dejó con graves déficits neurológicos. Combinado con su edad relativamente joven, es posible que, en ese momento, la incontinencia del paciente se pueda atribuir a CALD en lugar de AMN. Estudios previos mostraron una asociación entre la rápida progresión de los síntomas urinarios y la enfermedad cerebral desmielinizante activa [9] y el deterioro de la función de la vejiga como una complicación durante el período de trasplante [10].

Muchos de nuestros hallazgos reflejan observaciones en otras condiciones neurodegenerativas raras, fenotípicamente similares, como la Ataxia de Friedreich (FRDA) y la paraplejía espástica hereditaria (HSP). De forma similar a nuestro hallazgo de que uno o más síntomas urinarios estaban presentes en la mayoría de los pacientes, una gran proporción de pacientes con HSP y FRDA informan al menos un síntoma urinario e intestinal [19 , 20]. Las mujeres con HSP tenían tasas más altas de frecuencia urinaria que los hombres, lo que difiere de nuestra cohorte, probablemente debido a la naturaleza ligada al cromosoma X de la ALD. Al igual que en nuestra población de ALD, los pacientes con HSP que tomaban medicación continuaron quejándose de síntomas, lo que indica que estos síntomas están subtratados y que los medicamentos actualmente disponibles pueden no proporcionar un alivio adecuado de los síntomas.

Hay algunas limitaciones de nuestro estudio que afectan la generalización de nuestros hallazgos. Primero, dado que la mayoría de nuestra cohorte proviene de una población de pacientes que buscan una evaluación neurológica en un centro médico académico, nuestros datos pueden sobrestimar la verdadera prevalencia en la población más amplia de ALD. Este sesgo potencial puede mitigarse, al menos parcialmente, con la subnotificación de los pacientes debido a la naturaleza sensible de estos síntomas y al estigma social en torno a su discusión. En segundo lugar, la disfunción urinaria e intestinal también es frecuente en pacientes adultos sin ALD [21 , 22 , 23 , 24 , 25] y hay una serie de factores que pueden contribuir a la acumulación de síntomas con la edad (más notablemente, paridad, dieta, obesidad, hipertrofia prostática, antecedentes quirúrgicos y uso concomitante de medicamentos). Es importante destacar que puede haber más factores de confusión, como antecedentes de parto [26], contribuyendo a que las mujeres tengan una mayor incidencia de estos síntomas en general. En tercer lugar, nuestro estudio está limitado por el tamaño de la muestra; Aunque la ALD es una enfermedad rara y presentamos la cohorte más grande hasta la fecha, reconocemos que nuestros hallazgos, en particular nuestra discusión sobre los patrones urodinámicos, se basan en un número limitado de pacientes y deben considerarse en el contexto de toda la información clínica disponible. Por último, la aparición de los síntomas urinarios e intestinales en la ALD es un proceso insidioso, y los esfuerzos para cuantificar la prevalencia y la edad de aparición se basan en datos heterogéneos y retrospectivos informados por los pacientes. Si bien hicimos esfuerzos para estandarizar y encontrar puntos en común entre una variedad de historias de pacientes, reconocemos que la aparición de estos síntomas es altamente individualizada y puede representarse mejor mediante un espectro.

Conclusión

Tanto hombres como mujeres con ALD experimentan síntomas urinarios e intestinales que reducen la calidad de vida, aunque la aparición del primer síntoma ocurre aproximadamente una década antes en los hombres en comparación con las mujeres. El deterioro simultáneo de la marcha y el equilibrio puede contribuir a aumentar la carga de enfermedad con síntomas de urgencia. El UDS puede proporcionar un contexto fisiológico para las presentaciones clínicas y puede ser beneficioso para tratar los síntomas con el tratamiento de primera línea apropiado y monitorear los cambios a lo largo del tiempo.