

adrenoleucodistrofia – adrenoleukodystrophy

Authored by
memjavad

October 20, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *adrenoleucodistrofia – adrenoleukodystrophy*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=956>

Adrenoleucodistrofia (ALD)

Campos Disciplinarios Primarios: Genética Médica, Neurología, Endocrinología

1. Definición y Clasificación

La adrenoleucodistrofia (ALD) representa un grupo de trastornos genéticos hereditarios que afectan el sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales. Clasificada como una leucodistrofia, esta enfermedad se caracteriza fundamentalmente por la desmielinización progresiva de la materia blanca cerebral y la insuficiencia adrenal. Es crucial entender que la ALD no es una entidad clínica única, sino un espectro de fenotipos que varían dramáticamente en su presentación, severidad y edad de inicio, lo que dificulta tanto el diagnóstico temprano como el manejo terapéutico. Esta variabilidad fenotípica se debe a la naturaleza de la mutación genética subyacente y a factores que aún no se comprenden completamente, aunque la base molecular es idéntica en todas sus formas.

Históricamente, la ALD fue reconocida inicialmente en su forma cerebral infantil, la más devastadora. Sin embargo, los avances en genética han permitido identificar al menos tres fenotipos principales relacionados con el mismo defecto genético ligado al cromosoma X: la **ALD cerebral infantil** (CCALD), la forma **adrenomieloneuropatía** (AMN) que afecta predominantemente a adultos, y la forma de ALD que se manifiesta únicamente como insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison). La distinción entre estas formas es fundamental para el pronóstico y la intervención, ya que la CCALD progresa rápidamente hacia un estado vegetativo y la muerte, mientras que la AMN tiene un curso más lento y se centra en la disfunción de la médula espinal y los nervios periféricos. La comprensión de este espectro es vital para el cribado neonatal y la vigilancia activa.

En términos bioquímicos, la ALD pertenece al grupo de los trastornos peroxisomales, aunque específicamente afecta un único transportador de membrana. Se define por la acumulación patológica de **ácidos grasos de cadena muy larga** (AGCML o VLCFA por sus siglas en inglés) en los tejidos corporales, especialmente en el cerebro, la médula espinal y la corteza suprarrenal. Esta acumulación es el sello distintivo de la enfermedad y el principal biomarcador utilizado para el diagnóstico. La toxicidad resultante de estos lípidos saturados y no degradados es la causa directa de la destrucción de la mielina, la vaina protectora de las fibras nerviosas, lo que conduce a los graves déficits neurológicos observados.

2. Etiología y Genética Molecular

La etiología de la adrenoleucodistrofia es estrictamente monogénica y está ligada al cromosoma X, lo que explica su mayor prevalencia y severidad en los varones (hemicigotos). La enfermedad

es causada por mutaciones en el gen [ABCD1](#), ubicado en el locus Xq28. Este gen codifica una proteína transportadora de la membrana peroxisomal, denominada ALDP (Adrenoleukodystrophy Protein). La ALDP es un miembro de la superfamilia de transportadores de casete de unión a ATP (ABC), y su función principal es facilitar el transporte de los AGCML al interior del peroxisoma para su posterior degradación mediante la beta-oxidación.

Las mutaciones en el gen *ABCD1* son altamente heterogéneas; se han identificado cientos de mutaciones diferentes, incluyendo deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido y cambios de marco de lectura. Sorprendentemente, no existe una correlación clara entre el tipo específico de mutación en *ABCD1* y el fenotipo clínico resultante (es decir, si el paciente desarrollará CCALD o AMN). Esto constituye un enigma genético significativo: dos individuos con la misma mutación pueden manifestar formas de la enfermedad dramáticamente diferentes. Esta falta de correlación genotipo-fenotipo sugiere fuertemente la participación de factores genéticos modificadores, epigenéticos o ambientales que influyen en la expresión de la enfermedad y en la activación de la respuesta inflamatoria cerebral.

Debido a que la ALD es una enfermedad ligada al X, las mujeres portadoras (heterocigotas) generalmente tienen un segundo cromosoma X funcional que compensa el defecto. Sin embargo, aproximadamente el 80% de las mujeres portadoras desarrollan síntomas neurológicos leves o moderados a partir de la edad adulta media o tardía, principalmente manifestados como mielopatía progresiva similar a la AMN. Aunque sus síntomas suelen ser menos graves que los de los varones, estas mujeres pueden experimentar una calidad de vida significativamente reducida debido a la espasticidad, la disfunción vesical y la neuropatía. El reconocimiento de la afectación sintomática en las mujeres portadoras ha sido un avance relativamente reciente en la comprensión clínica de la ALD.

3. Fisiopatología: Acumulación de VLCFA

El núcleo fisiopatológico de la ALD radica en la disfunción del transporte de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), definidos como aquellos con 22 o más átomos de carbono. Sin la proteína ALDP funcional, los AGCML no pueden entrar eficientemente en el peroxisoma para ser descompuestos, lo que resulta en su acumulación progresiva en el citoplasma de las células. Los AGCML, particularmente el ácido hexacosanoico (C26:0), se incorporan en los lípidos complejos, como los esfingolípidos y los ésteres de colesterol, causando una alteración en la estructura y función de las membranas celulares, especialmente en la [mielina](#).

La toxicidad de los AGCML tiene dos efectos principales. En primer lugar, la acumulación directa en la corteza suprarrenal provoca un daño celular que resulta en la insuficiencia adrenal, a menudo la primera manifestación clínica en niños. En segundo lugar, y más crítico para el pronóstico, la acumulación en el sistema nervioso central desencadena una respuesta inflamatoria

masiva. En la forma cerebral (CCALD), esta acumulación provoca un estrés oxidativo significativo, la activación de la microglía y la infiltración de linfocitos T, lo que resulta en una neuroinflamación autoinmune que destruye activamente los oligodendrocitos y, por ende, la mielina. Es este componente inflamatorio, más que la simple acumulación lipídica, lo que impulsa la rápida y fatal progresión de la enfermedad cerebral.

En contraste, en la forma de AMN, el proceso inflamatorio es generalmente menos agudo y destructivo. La patología se localiza principalmente en los axones largos de la médula espinal y los nervios periféricos, causando una axonopatía distal. Aunque los niveles de AGCML son igualmente elevados, la barrera hematoencefálica puede permanecer más intacta inicialmente, mitigando la respuesta autoinmune masiva observada en la CCALD. Sin embargo, incluso en la AMN, la disfunción axonal progresiva conduce a la paraparesia espástica, ataxia y neuropatía sensorial, deteriorando gradualmente la movilidad y la función nerviosa.

4. Manifestaciones Clínicas y Formas de ALD

La presentación clínica de la ALD es un espectro, pero se pueden distinguir claramente las siguientes formas basadas en la edad de inicio y la manifestación predominante. La forma más común y grave es la **Adrenoleucodistrofia Cerebral Infantil (CCALD)**, que afecta a niños entre 4 y 10 años. Estos niños, que a menudo se desarrollan normalmente hasta el inicio de la enfermedad, presentan síntomas de deterioro neurocognitivo y conductual, incluyendo pérdida de la visión, problemas de audición, dificultades escolares y, progresivamente, parálisis y pérdida de la deglución y el habla. La CCALD es rápidamente progresiva y, si no se trata, conduce a la muerte o a un estado vegetativo en pocos años.

La segunda forma principal es la **Adrenomieloneuropatía (AMN)**, que típicamente comienza en la edad adulta temprana o media (20 a 40 años). Esta forma se caracteriza por una mielopatía progresiva lenta. Los síntomas incluyen rigidez y debilidad progresiva en las piernas (paraparesia espástica), disfunción de la vejiga y el intestino, y neuropatía periférica sensorial. Aunque la progresión es lenta, la AMN puede ser altamente incapacitante, requiriendo el uso de sillas de ruedas en etapas avanzadas. Es importante destacar que hasta el 70% de los pacientes con AMN también desarrollan algún grado de insuficiencia suprarrenal.

Finalmente, existe la presentación puramente **Adrenal (Enfermedad de Addison)**, donde los pacientes solo manifiestan síntomas de insuficiencia suprarrenal sin evidencia de afectación neurológica inicial. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar una crisis adrenal potencialmente mortal si no se diagnostican y tratan con terapia de reemplazo hormonal. La insuficiencia suprarrenal puede preceder a los síntomas neurológicos por muchos años, actuando como una señal de advertencia crucial para la vigilancia neurológica. Además, existe la forma asintomática, que solo se detecta bioquímicamente, y la forma cerebral del adulto, que es rara y se asemeja a la

CCALD pero con un inicio más tardío.

5. Diagnóstico y Detección

El diagnóstico de la ALD requiere una combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos y genéticos. El método de cribado bioquímico estándar es la medición de los niveles plasmáticos de los AGCML. Un nivel elevado de **C26:0**, especialmente en relación con otros ácidos grasos, es altamente indicativo de ALD. Esta prueba es fundamental y se utiliza tanto para el diagnóstico de varones sintomáticos como para la detección de mujeres portadoras, aunque estas últimas pueden presentar niveles de AGCML normales o solo ligeramente elevados.

Una vez confirmada la elevación bioquímica, el diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis genético del gen *ABCD1*, identificando la mutación causal. La **resonancia magnética (RM)** del cerebro es indispensable para evaluar la extensión de la desmielinización, especialmente en niños. La RM permite clasificar la enfermedad según la gravedad de la afectación cerebral utilizando la Escala de Loes, que puntúa la extensión y actividad de las lesiones. Una puntuación alta en la escala de Loes es crítica para determinar la elegibilidad para tratamientos como el trasplante de células madre hematopoyéticas.

La detección temprana es vital. En muchos países, la ALD se ha incluido en el **Cribado Neonatal** ("[tamiz neonatal](#)") mediante espectrometría de masas en tándem para medir el C26:0 en gotas de sangre seca. El diagnóstico neonatal permite iniciar la vigilancia activa antes de la aparición de síntomas neurológicos, ofreciendo la oportunidad de una intervención temprana, lo que puede salvar la vida del paciente. La detección de mujeres portadoras es también crucial para el asesoramiento genético familiar y para la vigilancia de su propia posible progresión neurológica.

6. Tratamiento y Manejo Terapéutico

El manejo de la ALD es complejo y depende críticamente de la forma clínica y la etapa de la enfermedad. Actualmente, existen tratamientos específicos que pueden detener la progresión de la enfermedad cerebral si se aplican a tiempo. El tratamiento de elección para la CCALD en etapa temprana (puntuación de Loes baja, antes de la aparición de déficits neurológicos graves) es el **Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH)** o, más recientemente, la **Terapia Génica**. Estos procedimientos tienen como objetivo reemplazar las células inmunes y microgliales defectuosas por células sanas que expresan la proteína ALDP funcional, deteniendo así la neuroinflamación destructiva. El éxito del TCMH es inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad en el momento del trasplante.

El uso del **Aceite de Lorenzo** (una mezcla de glicerol trioleato y glicerol trierucato) fue popularizado como un tratamiento dietético diseñado para normalizar los niveles plasmáticos de AGCML. Si bien el Aceite de Lorenzo puede reducir eficazmente los niveles de AGCML, estudios

controlados han demostrado que no previene la aparición de la forma cerebral en niños que ya tienen un diagnóstico genético, ni detiene la progresión una vez que la enfermedad cerebral ya ha comenzado. Su uso se limita ahora a la prevención en niños asintomáticos, aunque su eficacia sigue siendo debatida y no reemplaza la necesidad de TCMH o terapia génica.

Para la insuficiencia suprarrenal, el tratamiento es el reemplazo hormonal estándar con glucocorticoides y, a veces, mineralocorticoides. Para la AMN y las formas adultas, el manejo es principalmente de soporte, centrándose en el alivio de los síntomas, incluyendo fisioterapia intensiva para la espasticidad, manejo del dolor neuropático y uso de ayudas para la movilidad. Las terapias en investigación se centran en el uso de fármacos que promuevan la remielinización o que modulen la respuesta inflamatoria axonal, buscando mejorar la calidad de vida de los pacientes con AMN.

7. Impacto Social y Pronóstico

El impacto de la ALD en las familias y en el sistema de salud es profundo. La ALD cerebral infantil representa una de las enfermedades neurodegenerativas más rápidas y crueles de la infancia, imponiendo una carga emocional, física y financiera extrema. El diagnóstico en una familia conlleva la necesidad de un extenso asesoramiento genético, ya que la enfermedad es hereditaria y pone en riesgo a otros miembros de la familia, incluyendo hermanos y mujeres portadoras. La esperanza de vida para los pacientes con CCALD sin tratamiento exitoso es de solo unos pocos años después del inicio de los síntomas.

El pronóstico ha mejorado drásticamente con la introducción del cribado neonatal y las opciones de intervención temprana. Si la CCALD se detecta antes de que la puntuación de Loes alcance niveles críticos y se realiza un TCMH exitoso, el pronóstico neurológico puede ser significativamente mejor, permitiendo a los niños llevar vidas relativamente normales. Sin embargo, el riesgo de rechazo del injerto o de complicaciones post-trasplante sigue siendo una preocupación importante.

Para los pacientes con AMN, el pronóstico vital es generalmente bueno, ya que la enfermedad es de progresión lenta y raramente afecta el cerebro de manera fatal. No obstante, la calidad de vida se ve seriamente comprometida por la discapacidad motora progresiva. La investigación actual se dirige a entender por qué la misma mutación resulta en fenotipos tan diferentes y a desarrollar terapias dirigidas que puedan mitigar la axonopatía en la AMN y detener la neuroinflamación en la CCALD de manera menos invasiva que el trasplante.

Lecturas Adicionales

[Adrenoleucodistrofia - Wikipedia](#)

[Adrenoleukodystrophy - NIH Genetic and Rare Diseases Information Center](#)

[X-Linked Adrenoleukodystrophy - GeneReviews](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM