



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário

MARCELO TADASHI MORIGAKI

**ADRENOLEUCODISTROFIA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Dourados - MS
2022



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário



MARCELO TADASHI MORIGAKI

PREVALÊNCIA DE ADRENOLEUCODISTROFIA EM
CRIANÇAS DE 5 A 12 ANOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de Residência,
apresentado ao Programa de Residência em
Pediatria do Hospital Universitário da
Universidade Federal da Grande Dourados
filial Ebserh, como pré requisito para a
obtenção do título de Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Emerson
Henklain Ferruzzi

2022

Trabalho de conclusão de residência defendido e aprovado em 26 de outubro de 2022,
pela banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Emerson Henklain Ferruzzi

Professora Taimara Torraca.

Professora Natalia D. Garoni Martins

Dedico esse trabalho a minha família que com muito esforço e paciência me ajudaram a trilhar este caminho e concluir mais esta etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao apoio da minha família, dos meus orientadores, pacientes, HU – UFGD pelos ensinamentos que me fizeram ter visões críticas ao conhecimento que como dizem: isso ninguém poderá me tirar.

MORIGAKI, Marcelo Tadashi. Prevalência de adrenoleucodistrofia em crianças de 5 a 12 anos: uma revisão integrativa da literatura. 2022. 20. Trabalho de Conclusão de

Curso da residência de pediatria – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

195a	Morigaki, Marcelo Tadashi
	Prevalência de adrenoleucodistrofia em crianças de 5 a 12 anos. / Marcelo Tadashi Morigaki. - Dourados, MS : UFGD, 2022.
	Orientador: Emerson Henklain Ferruzzi.
	Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Pediatria) – Universidade Federal da Grande Dourados.
	1. Adrenoleucodistrofia infantil – genética. 2. Peroxissomo. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA NO HU-UFGD/EBSERH.

As 17h30 do dia 26 do mês de outubro do ano de 2022, no HU/UFGD/EBSERH, compareceram para defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso, requisito obrigatório para a obtenção do título de Pós-Graduação – Residência Médica em Pediatria do residente **Marcelo Tadasni Morlagaki**; tendo como Título do Trabalho de Conclusão de Curso: **"PREVALÊNCIA DE ADRENOLEUCODISTROFIA EM CRIANÇAS DE 5 A 12 ANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA"**.

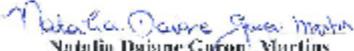
Constituíram a Banca Examinadora os professores: Prof. Dr. **Emerson Henrique Ferruzzi** (orientador), Prof. Esp. **Natalia Daiane Garoni Martins** (examinadora), e Prof. Esp. **Tainara Viviane Torraça Delgadillo** (examinadora). Após a apresentação e as observações dos membros da banca avaliadora, ficou definido que o trabalho foi considerado aprovado com conceito 9,2 (0 a 10 pontos). Eu, **Emerson Henrique Ferruzzi** (orientador), lavrei a presente ata que segue assinada por mim e pelos demais membros da Banca Examinadora.

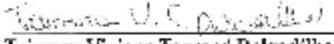
Observações:

Assinaturas:

Membros da Banca Examinadora


Emerson Henrique Ferruzzi
(Dy. Em Neurologia)
Orientador


Natalia Daiane Garoni Martins
(Esp. Em Neurologia)
Examinadora


Tainara Viviane Torraça Delgadillo
(Esp. Em Pediatria)
Examinadora

MORIGAKI, Marcelo Tadashi. Prevalência de adrenoleucodistrofia em crianças de 5 a 12 anos: uma revisão integrativa da literatura. 2022. 20. Trabalho de Conclusão de Curso da residência de pediatria – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

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 eroxissomais, traduzida por umacúmulo 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 umprognóstico 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.

MORIGAKI, Marcelo Tadashi. Prevalence of adrenoleukodystrophy in children aged 5 to 12 years: an integrative literature review. 2022. 20. Trabalho de Conclusão de Curso da residência de pediatria – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

ABSTRACT

Adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare genetic disease, linked to the recessive X chromosome, and therefore preferentially affects males. which causes a destabilization of the myelin sheath and affects the transmission of nerve impulses. Symptoms include perception problems and loss of speech, memory, vision, which can lead the patient to a vegetative state and then death. Adrenoleukodystrophy has an unfavorable prognosis, and its diagnosis is made by checking levels of Very Long Chain Fatty Acids (VLCFA), by cytogenetic and/or molecular analysis. Early diagnosis is of great importance due to its rapid progression. The present study aims to characterize the disease, based on previously published literature, observing factors such as follow-up, diagnoses, treatment and also the patient's interaction with the social environment and family members regarding its evolution.

Keywords: Adrenoleukodystrophy. Genetics. Childish. Peroxisome.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Revisão bibliográfica.....	13
2.1 Diagnóstico e Tratamento.....	13
3. OBJETIVOS.....	15
4. métodos.....	16
4.1 Identificação do Problema.....	16
4.2 Busca na Literatura.....	16
4.3 Avaliação e Análise dos Dados.....	17
4.4 Apresentação.....	17
5. resultados e discussão.....	18
6. Conclusão.....	18
Referências.....	19

1. INTRODUÇÃO

As adrenoleucodistrofias (ALD) consistem em um grupo de doenças degenerativas do sistema nervoso central (SNC). A incidência se aproxima de 1/20.000 meninos. Em 40% dos hemizigotos masculinos, a doença apresenta-se em sua forma clássica como doença desmielinizante inflamatória. São comuns as crises epiléticas generalizadas nos primeiros estágios. (1,4)

Costumam associar-se à insuficiência cortical da adrenal e são herdadas por transmissão recessiva ligada ao X devido à oxidação peroxissomal defeituosa de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA). É caracterizada por desmielinização do sistema nervoso central e insuficiência adrenal. Embora os estudos sobre as bases moleculares da doença estejam em andamento, o papel dos VLCFA na desmielinização ainda não está claro. (1)

Para controlar o curso devastador desta doença, duas abordagens terapêuticas estão sob avaliação: transplante de medula óssea e tratamento dietético baseado em uma mistura de trioleato de glicerol e trierucate de glicerol. Apesar de este tratamento dietético proporcionar a normalização dos VLCFA plasmáticos, não foi demonstrada nenhuma modificação significativa do curso natural da doença. No que se refere ao transplante de medula óssea, nos últimos anos uma seleção mais acurada de pacientes e doadores tem dado resultados favoráveis, mas alguns critérios rígidos devem ser respeitados.

Pela baixa incidência desta enfermidade e poucos casos relatados na literatura, o intuito desse trabalho foi fazer uma revisão integrativa a respeito dessa temática e assim contribuir para melhor entendimento dessa doença.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X é o distúrbio peroxissomal mais comum. Esta doença é causada por um defeito no gene ABCD1. Os ácidos graxos saturados de cadeia muito longa são acumulados no soro, córtex adrenal e substância branca do sistema nervoso central. O espectro clínico é caracterizado por disfunção neurológica progressiva e insuficiência adrenal com prognóstico devastador. (2)

O teste para uma etiologia autoimune e adrenoleucodistrofia é importante em meninos com insuficiência adrenal primária antes que a doença de Addison seja diagnosticada. (3)

A tradução clínica deriva da importância do atingimento do sistema nervoso, encéfalo e medula, e da supra-renal. Até hoje foram identificadas mais de 340 mutações deste gene, registradas.

Os níveis de AGCML são obtidos por cromatografia gasosa no plasma e/ou fibroblastos da pele após cultura. O diagnóstico bioquímico baseia-se no aumento significativo do nível do ácido hexacosanoico (C26:0), das razões ácido hexacosanoico/ácido docosanoico (C26:0/C22:0) e ácido tetracosanoico/ácido docosanoico (C24:0/C22:0)³. A insuficiência supra-renal e o envolvimento neurológico determinam a expressão clínica da doença. (4)

São possíveis seis fenótipos distintos nos hemizigotos e uma mesma família pode apresentar vários fenótipos diferentes. A classificação fenotípica também não é estanque e é possível ocorrer transformação de fenótipo durante a, por vezes, longa evolução da doença.

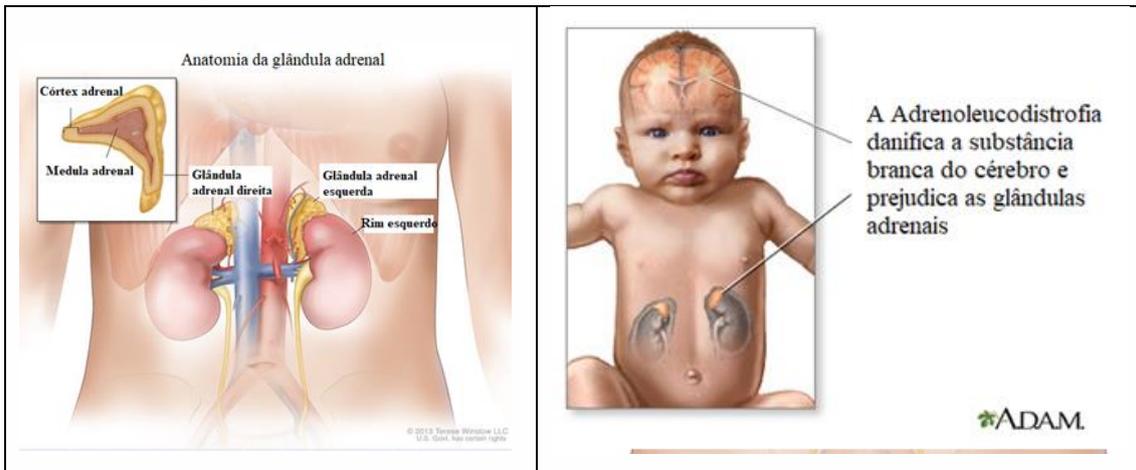
2.1 Diagnóstico e Tratamento

Existem quatro tipos distintos de adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X: uma forma cerebral infantil, um tipo de adrenomielloneuropatia, uma forma apenas de insuficiência adrenal e um tipo chamado assintomático. (5)

A forma cerebral infantil da adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X geralmente ocorre em meninos porque as meninas raramente são afetadas por esse tipo. Se não forem tratados, os problemas de aprendizagem e comportamentais geralmente começam entre as idades de 4 e 10 anos. Com o tempo, os sintomas podem piorar e essas crianças podem ter dificuldade em ler, escrever, entender a fala e compreender o material

escrito. Sinais e sintomas adicionais da forma cerebral incluem comportamento agressivo, problemas de visão, dificuldade para engolir, má coordenação e função da glândula adrenal prejudicada. A taxa na qual esse distúrbio progride é variável, mas pode ser extremamente rápida, muitas vezes levando à incapacidade total em poucos anos. A expectativa de vida dos indivíduos com esse tipo depende da disponibilidade de diagnóstico e tratamento precoces(5 e 6).

Figura 1 – A. Anatomia da glândula adrenal; B. Tecidos e glândulas afetadas pela Adrenoleucodistrofia



Fonte:Fonte: JIA et al., 2019 – André Arana Camis - CC BY-AS 3.0.

Sinais e sintomas do tipo adrenomieloneuropatia aparecem entre o início da idade adulta e a meia-idade. Os indivíduos afetados desenvolvem rigidez progressiva e fraqueza nas pernas (paraparesia), sofrem de distúrbios do trato urinário e genital e muitas vezes mostram mudanças no comportamento e na capacidade de pensar. A maioria das pessoas com o tipo adrenomieloneuropatia também apresenta insuficiência adrenocortical. Em alguns indivíduos severamente afetados, danos ao cérebro e ao sistema nervoso podem levar à morte precoce. (5)

As pessoas com adrenoleucodistrofia ligada ao X, cujo único sintoma é a insuficiência adrenocortical, têm apenas a forma de insuficiência adrenal. Nesses indivíduos, a insuficiência adrenocortical pode começar a qualquer momento entre a infância e a idade adulta. No entanto, a maioria dos indivíduos afetados desenvolve as características adicionais do tipo adrenomieloneuropatia quando atingem a meia-idade. A expectativa de vida dos indivíduos com esta forma depende da gravidade dos sinais e sintomas, mas normalmente este é o mais leve dos três tipos. (5 e 6)

Crianças com a forma assintomática não parecem ter nenhum sintoma da doença, mas exames médicos podem mostrar anormalidades cerebrais ou bioquímicas. Alguns indivíduos com a forma assintomática podem desenvolver características de outros tipos de adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X em outros momentos da vida.

Raramente, indivíduos com adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X desenvolvem múltiplas características do distúrbio na adolescência ou no início da idade adulta. Além da insuficiência adrenocortical, esses indivíduos geralmente apresentam distúrbios psiquiátricos e perda da função intelectual (demência). Não está claro se esses indivíduos têm uma forma distinta da condição ou uma variação de um dos tipos descritos anteriormente. Por razões que não são claras, diferentes formas de adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X podem ser observadas em indivíduos afetados dentro da mesma família. (5,6)

Após o diagnóstico de adrenoleucodistrofia, seu acompanhamento é muito importante para poder detectar sinais e sintomas de desmielinização que alteram a conduta terapêutica utilizada, principalmente nas formas que ainda não desenvolveram acometimento neurológico. Por isso, recomenda-se avaliação neuropsicológica e ressonância magnética de crânio (baseada no método de Loes) a cada 6 meses dos 3 aos 10 anos e anualmente a partir dos 10 anos, além dos potenciais evocados somatossensoriais, auditivos e visuais ao diagnóstico e aos 4 meses (se os primeiros fossem normais). Enquanto as formas assintomáticas e as de insuficiência adrenal isolada permanecerem sem acometimento neurológico clínico ou radiológico, pode-se iniciar o tratamento com óleo de Lorenzo, que diminui as concentrações plasmáticas de VLCFA, embora seu efeito na progressão da doença seja contestado, principalmente na forma cerebral avançada. Mas quando surgem as primeiras alterações na RM de crânio ou déficit neurológico, o transplante de medula óssea se faz necessário, pois é nas fases iniciais que se mostra mais eficaz. O transplante é contraindicado em formas cerebrais avançadas e adrenomieloneuropatias. (3)

3. OBJETIVOS

- a) Revisar a literatura médica de casos de adrenoleucodistrofia;
- b) Ampliar a literatura científica contribuindo para melhor abordagem da adrenoleucodistrofia.

4. MÉTODOS

Tratou-se de um estudo realizado através de levantamento bibliográfico na modalidade revisão integrativa de literatura sobre adrenoleucodistrofia. A revisão integrativa da literatura possibilita a síntese e a análise do conhecimento produzido sobre o tema investigado(7). Tendo o potencial para construir a ciência, informações sobre pesquisas, práticas e iniciativas políticas; bem como apresentar o estado da ciência, contribuir para o desenvolvimento de teorias e ter aplicação direta para a prática (8).

Este método facilita a tomada de decisão em relação a ações e intervenções que podem resultar em cuidados mais efetivos e eficientes. Este tipo de estudo permite gerar fonte de conhecimento atual sobre o problema e determinar se o conhecimento é válido para ser aplicado na prática clínica, mas, para que as evidências geradas por uma revisão integrativa sejam confiáveis, a mesma deve seguir um padrão de rigor metodológico em sua execução, de modo que os profissionais possam identificar as características dos estudos analisados e oferecer subsídios para o avanço da enfermagem(9).

Para garantir esse rigor metodológico necessário às revisões integrativas, diversos teóricos trazem etapas a serem percorridas na execução desse tipo de estudo. E, cinco etapas são necessárias para uma revisão integrativa: identificação do problema; busca na literatura; avaliação dos dados; análise dos dados; e apresentação (8).

Neste trabalho submetemos a aprovação da dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar exclusivamente de Revisão Bibliográfica.

4.1 Identificação do Problema

Pela baixa incidência desta enfermidade, temos poucos casos relatados na literatura, por isso, vejo a necessidade de revisar tal bibliografia para contribuição dos diagnósticos. Sendo assim, “Qual abordagem médica para o diagnóstico precoce da doença?”.

4.2 Busca na Literatura

A pesquisa ocorreu nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BSV), que faz busca simultânea nas principais bases de dados de amplitude nacional e internacional,

como: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (Pubmed), Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências e Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A busca das referências ocorreu entre os meses de abril e novembro de 2022 utilizando-se os seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os quais foram todos agrupados utilizando-se as expressões booleanas AND e OR: “adrenoleucodistrofia”. Os critérios de inclusão foram os artigos e relatos dos casos que davam uma resposta a questão norteadora, optamos por não estabelecer ano de publicação dos estudos, realizando uma pesquisa aberta por se tratar de um tema restrito em estudos tanto no Brasil quanto em outros países em que o campo da avaliação é mais desenvolvido.

4.3 Avaliação e Análise dos Dados

Primeiramente, realizou-se uma leitura atenta dos textos para a identificação da compatibilidade com a proposta do estudo. As informações de interesse foram identificadas e transcritas para uma análise e comparação dos dados, ressaltando se houve divergências ou semelhanças. Deste processo foram selecionados 5 artigos das bases de dados e 6 textos publicados pelo Conselho de Fonoaudiologia (regionais e federal) sobre o assunto, sendo elegidos no total 11 referências.

4.4 Apresentação

A síntese dos artigos que compuseram a amostra da presente revisão foi apresentada em um quadro sintético, criado pelo pesquisador direcionado para o presente estudo, que contempla os seguintes aspectos: número, título da pesquisa, autores, objetivo, periódico /ano. Para o estudo foi elaborado um quadro sintético, apresentado abaixo:

N.	Título da Pesquisa	Autores	Objetivo	Periódico/ Ano	Idioma
1	Adrenoleucodistrofia ligada ao X no Brasil: uma série de casos	Fernanda Luiza S. Furlan, Macleise Andres Lemesa, Ligia Cecilia F. Suguimatsua, Carolina Teixeira F. Piresa, Mara Lucia Schmitz F. Santos	Descrever pacientes com diferentes formas de adrenoleucodistrofia ligada ao X: pré-sintomática, adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral, adrenomieloneuropatia e insuficiência adrenal primária.	Rev. paul. pediátr. 37 (4) • Oct-Dec 2019	Português

2	Adrenoleucodistrofia ligada ao X: acompanhamento por ressonância magnética	Emerson L.Gasparetto Juliana Mecunhe Rosa Táisa Davaus Arnolfo de Carvalho Neto	Relatar um caso de adrenoleucodistrofia cerebral ligada ao X (X-ADL) na infância, enfatizando os achados da ressonância magnética (RM) na avaliação inicial e no seguimento.	Arq Neuropsiqu iatr 2006;64(4): 1033-1035	Inglês / Portugues
3					

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6. CONCLUSÃO

Por se tratar de uma revisão integrativa da adrenoleucodistrofia, uma doença rara, acredita-se que este estudo terá um papel significativo na produção de informações a respeito desta enfermidade, o que contribuirá para maior conhecimento acerca da manifestação clínica, diminuindo o tempo do diagnóstico e início do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Di Biase A, Avellino C, Salvati S. Adrenoleucodistrofia: genética, fenotipi, patogênese e tratamento [Adrenoleukodystrophy: genetics, phenotypes, pathogenesis, and treatment]. *Ann Ist Super Sanita*. 1999;35(2):185-92. Italian. PMID: 10645651.
2. López Úbeda M, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, García Jiménez MC. Adrenoleucodistrofia ligada al X: presentación de tres casos. Importancia del diagnóstico precoz [X-linked adrenoleukodystrophy: a report of three cases. The importance of early diagnosis]. *Arch Argent Pediatr*. 2017 Oct 1;115(5):e279-e281. Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.e279. PMID: 28895702.
3. Tornero Patricio S, de la Vega JA, Nehme Alvarez D, Gentil González FJ, Lluch Fernández MD, González Hachero J. Insuficiencia suprarrenal primaria como inicio de adrenoleucodistrofia en un varón de 4 años [Primary adrenal insufficiency as the form of onset of adrenoleukodystrophy in a 4-year-old boy]. *Endocrinol Nutr*. 2009 Jan;56(1):40-2. Spanish. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70192-5. Epub 2009 Mar 1. PMID: 19627707.
4. N. Pérez Fernández, A. Yoldi Arrieta, J.F. Martí-Massó, I. Bilbao Garay, Adrenoleucodistrofia. Causa inusual de insuficiencia suprarrenal primaria, *Revista Clínica Española*, Volume 211, Issue 9, 2011, Pages e55-e57, ISSN 0014-2565, <https://doi.org/10.1016/j.rce.2011.02.015>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256511001986>)
5. Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. Adrenoleucodistrofia ligada ao X. 26 de março de 1999 [Atualizado em 15 de fevereiro de 2018]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
6. Aubourg, P. X-linked adrenoleukodystrophy. *Annales d'endocrinologie*. v. 68, nº 6, p. 403-411, 2007.
7. Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-am Enfermagem*, 2006, janeiro-fevereiro; 14(1):124-31.
8. Whittemore, R., & Knafl, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553, 2005.
9. Pompeo, D. A., Rossi, L. A., & Galvão, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta paulista de enfermagem*, 22, 434-438, 2009.
10. Gasparetto, E. L., Rosa, J. M., Davaus, T., & Carvalho Neto, A. D. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: follow-up with magnetic resonance imaging. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 64, 1033-1035, 2006.
11. Furlan FLS, Lemes MA, Suguimatsu LCF, Pires CTF, Santos MLSF. X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN BRAZIL: A CASE SERIES. *Rev paul pediatr* [Internet]. 2019 Oct;37(Rev. paul. pediatr., 2019 37(4)).

12. Bhat, M., Natarajan, A., Chandra, S. R., Christopher, R., & Netravathi, M. Spectrum of Clinical and Imaging Characteristics of 48 X-Linked Adrenoleukodystrophy Patients: Our Experience from a University Hospital. *Neurology India*, 70(4), 1554, 2022.

<https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2022;volume=70;issue=4;spage=1554;epage=1561;aulast=Bhat>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9687408/>

<https://www.scielosp.org/article/sdeb/2019.v43n120/240-255/pt/#>