

DESMIELINIZACIÓN SILENCIOSA: REGRESIÓN CONDUCTUAL Y COGNITIVA COMO PRIMER SIGNO DE ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X

SILENTDEMYELINATION:BEHAVIORALANDCOGNITIVEREGRESSION AS THE FIRST SIGN OF X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY

Amanda Bravo Millas(1), Anastasia Cisternas Kubierschky(1), Josefa Duarte Huerta(1), Fernanda de la Roza Valenzuela(1), Andrea Bustamante Lara(2)

(1) Interna de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

(2) Médico Pediatra, Universidad de Valparaíso, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

Correspondencia a: fernandadelarozav@gmail.com

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad peroxisomal hereditaria que causa acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), provocando desmielinización cerebral progresiva y disfunción suprarrenal. **PRESENTACIÓN DEL CASO:** Se presenta el caso de un niño de 8 años, previamente sano, que consultó por regresión progresiva de habilidades cognitivas, del lenguaje y motoras, junto con episodios de desconexión del entorno y pérdida de autonomía. El examen físico evidenció disartria, alteración de la propiocepción y desorganización visuoespacial. La tomografía cerebral mostró leucoencefalopatía, y la resonancia magnética reveló lesiones desmielinizantes simétricas en regiones parieto-occipitales con realce en anillo. El diagnóstico se confirmó por elevación de VLCFA plasmáticos y detección de mutación patogénica en el gen ABCD1. El paciente evolucionó con deterioro neurológico severo, requiriendo manejo multidisciplinario y cuidados paliativos. **DISCUSIÓN:** La forma cerebral pediátrica de la X-ALD es su variante más agresiva. El diagnóstico temprano se dificulta por la inespecificidad de los síntomas regresivos en etapas iniciales. La resonancia magnética y los niveles plasmáticos de VLCFA son herramientas diagnósticas clave. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es la única terapia modificadora de la enfermedad, pero su efectividad depende del diagnóstico precoz. En este caso, la progresión acelerada impidió intervenciones específicas.

PALABRAS CLAVE: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, desmielinización cerebral, enfermedades neurodegenerativas hereditarias, diagnóstico precoz, cuidados paliativos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a hereditary peroxisomal disorder that causes accumulation of very long-chain fatty acids (VLCFA), leading to progressive cerebral demyelination and adrenal dysfunction. **CASE PRESENTATION:** We present the case of an 8-year-old previously healthy boy who was evaluated for progressive regression of cognitive, language, and motor skills, along with episodes of disconnection from the environment and loss of autonomy. Physical examination revealed dysarthria, impaired proprioception, and visuospatial disorganization. Brain CT showed leucoencephalopathy, and MRI revealed symmetric demyelinating lesions in the parieto-occipital regions with ring enhancement. Elevated plasma VLCFA levels and identification of a pathogenic mutation in the ABCD1 gene confirmed diagnosis. The patient progressed to severe neurological deterioration,

requiring multidisciplinary management and palliative care. **DISCUSSION:** The childhood cerebral form of X-ALD is its most aggressive variant. Early diagnosis is challenging due to the nonspecific nature of regressive symptoms in the initial stages. Brain MRI and plasma VLCFA levels are key diagnostic tools. Hematopoietic stem cell transplantation is the only disease-modifying therapy, but its effectiveness depends on early diagnosis. In this case, the rapid progression of symptoms limited the possibility of specific interventions.

KEYWORDS: KX-linked adrenoleukodystrophy, cerebral demyelination, hereditary neurodegenerative diseases, early diagnosis, palliative care.

INTRODUCCIÓN

La regresión conductual y cognitiva en la infancia representa un desafío diagnóstico significativo, dado su amplio espectro etiológico y su asociación con enfermedades neurológicas progresivas¹ (Tabla 1). Entre las causas menos frecuentes, pero clínicamente devastadoras, se encuentran las leucodistrofias, un grupo de enfermedades genéticas que afectan la mielina del sistema nervioso central. Dentro de ellas, la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) destaca por su inicio variable, insidioso, rápida progresión y alto impacto funcional y vital en niños^{2,3} (Tabla 2).

La X-ALD es el trastorno peroxisomal hereditario más común, con una prevalencia estimada de 1/15.000–17.000^{4,5}. Esta enfermedad neurodegenerativa es causada por mutaciones en el gen ABCD1, que codifica una proteína transportadora esencial para la β -oxidación de VLCFA en los peroxisomas^{2,4}. La deficiencia de esta proteína conduce a la acumulación de VLCFA en tejidos como la sustancia blanca cerebral, la médula espinal, las glándulas suprarrenales y los testículos⁴. Esta acumulación provoca desmielinización progresiva y disfunción adrenal, manifestándose en una variedad de fenotipos clínicos, desde insuficiencia suprarrenal aislada hasta formas cerebrales infantiles rápidamente progresivas.

La detección temprana mediante cribado neonatal y la secuenciación genética han incrementado el número de diagnósticos, permitiendo intervenciones más oportunas⁶.

Este reporte describe un caso de X-ALD con evolución rápidamente progresiva, destacando los hallazgos clínicos, radiológicos y genéticos, y enfatizando la importancia del reconocimiento precoz de síntomas neurológicos regresivos en la

infancia como estrategia diagnóstica clave para enfermedades desmielinizantes de origen genético.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 8 años, sexo masculino, previamente sano, con desarrollo psicomotor dentro de los parámetros esperados y rendimiento académico acorde a su edad hasta mediados del año en curso. A partir del segundo semestre, se observó un deterioro lento pero progresivo en el desempeño escolar, caracterizado por inatención, dificultad para realizar tareas previamente dominadas, regresión en habilidades cognitivas y del lenguaje, y episodios de desconexión del entorno. Clínicamente, el personal escolar lo expresó como dificultad para sostener objetos (con caídas frecuentes de las manos), alteración de la escritura con pérdida de legibilidad, problemas para abrocharse el calzado y desorganización visuoespacial notoria en el uso de los cuadernos.

Desde el establecimiento educacional se recomendó evaluación neurológica, inicialmente en sospecha de trastorno del espectro autista (TEA). No obstante, debido a limitaciones económicas, la familia se encontraba a la espera de atención a través del sistema público de salud.

En noviembre de 2023 presentó varios episodios autolimitados de disartria, sialorrea, inatención, alteración de la propiocepción y motricidad, sin una recuperación completa posterior. Debido a esto, consultó en el Servicio de Urgencia Pediátrica, donde no se describieron alteraciones al examen neurológico ni hallazgos patológicos en exámenes de laboratorio iniciales. Por historia clínica, se realizó una tomografía computada cerebral (TAC), la cual evidenció una leucoence-

falopatía supratentorial simétrica, de predominio parietal, orientando a estudio con resonancia magnética cerebral.

Ingresa a hospitalización pediátrica para la realización de estudios complementarios. Dentro de estos, se efectuó un electroencefalograma que mostró lentitud frontal inespecífica, sin actividad epileptiforme. Posteriormente, se realizó una punción lumbar, la cual no evidenció signos de infección, pero sí reveló la presencia de bandas oligoclonales tipo 2, compatibles con síntesis intratecal de inmunoglobulinas.

Los estudios metabólicos incluyeron aminoácidos plasmáticos y perfil de acilcarnitinas, no mostraron alteraciones. En la resonancia magnética cerebral (RM), se observaron lesiones simétricas en sustancia blanca periventricular de predominio parieto-occipital y temporal posterior, con realce en anillo, hallazgos compatibles con adrenoleucodistrofia cerebral infantil. La RM de columna resultó normal.

Finalmente, se enviaron muestras a un laboratorio internacional, confirmando el diagnóstico mediante niveles elevados de VLCFA y la identificación de una mutación patogénica en el gen ABCD1.

Durante su hospitalización se observó deterioro funcional progresivo, con pérdida del habla, marcha y la capacidad autónoma de alimentarse, requiriendo apoyo total en las actividades básicas. Se instauró un manejo multidisciplinario con neurología, salud mental, fonoaudiología, kinesiología, terapia ocupacional, nutrición y endocrinología pediátrica por riesgo de insuficiencia suprarrenal. Se entregó orientación familiar sobre diagnóstico, pronóstico y alternativas terapéuticas.

Ante la evolución del cuadro y en acuerdo con la familia, se otorgó alta voluntaria para seguimiento ambulatorio. La familia se trasladó a la Región de Valparaíso por razones de red de apoyo. En diciembre de 2023 consultaron en el Hospital Biprovincial Quillota-Petorca debido a un marcado deterioro del estado funcional, destacando disfagia severa, afasia, pérdida completa de la marcha, dependencia total y desnutrición

moderada. Se hospitalizó con enfoque multidisciplinario para instaurar soporte nutricional (considerando sonda nasogástrica o gastrostomía) y establecer adecuación del esfuerzo terapéutico en contexto paliativo.

Se obtuvo el consentimiento informado para la publicación del presente caso clínico con fines académicos.

DISCUSIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es una enfermedad neurodegenerativa poco frecuente provocada por mutaciones en el gen ABCD1, responsable del transporte de VLCFA al peroxisoma. Su acumulación —especialmente del C26:0— produce daño progresivo en la mielina del sistema nervioso central y la corteza suprarrenal^{2,5,7}.

La acumulación lipídica desestabiliza la mielina, lo que genera procesos de desmielinización y degeneración cerebral, en los que se han implicado mecanismos inmunológicos⁸. Hasta 2019, se habían descrito más de 2.700 mutaciones de ABCD1, incluyendo variantes no recurrentes y de significado incierto⁷.

El espectro clínico de X-ALD incluye tres formas de presentación: insuficiencia suprarrenal, mielopatía progresiva y adrenoleucodistrofia cerebral. Esta última, en su forma infantil, es la más agresiva y típicamente se presenta entre los 4 y 12 años, con una rápida progresión hacia discapacidad severa o muerte si no se interviene oportunamente^{3,4,8}.

Nuestro paciente manifestó esta forma infantil, con trastorno de la marcha, alteraciones conductuales y deterioro cognitivo. No tenía antecedentes médicos ni signos endocrinológicos evidentes. En etapas iniciales, los síntomas son inespecíficos, lo que lleva a diagnósticos erróneos como trastorno del espectro autista o TDAH⁹. Este retraso diagnóstico es común, con un desfase promedio entre el inicio de síntomas y el diagnóstico que supera los dos años^{8,9}.

Se estima que el 60% de los hombres afectados desarrollan la forma cerebral desmielinizan-

te agresiva. De ellos, el 35% durante la infancia, entre los 3 y 10 años; 5% en la adolescencia y 20% en la adultez, con síntomas medulares progresivos. Hasta un 90% desarrollará insuficiencia suprarrenal, aunque no siempre se detecta al diagnóstico inicial. Nuestro paciente no presentó signos clásicos como hiperpigmentación, hipotensión o alteraciones electrolíticas.

En relación al diagnóstico, la resonancia magnética cerebral es fundamental: el 85% muestra lesiones hiperintensas confluentes y simétricas en regiones parieto-occipitales en T2/FLAIR^{10,11}. En este caso, la RM reveló desmielinización bilateral típica, con realce en anillo tras gadolinio, lo cual indicaba inflamación activa (Figura 1). Este hallazgo es determinante para evaluar trasplante de médula ósea (TMO); sin embargo, el paciente ya no era candidato por deterioro clínico avanzado. Si bien la RM evalúa extensión, no predice aparición ni progresión, lo que subraya la necesidad de técnicas más sensibles para un diagnóstico precoz.

El único tratamiento curativo en fases iniciales es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), efectivo solo antes de daño neurológico severo. Este no revierte lesiones establecidas ni previene la insuficiencia suprarrenal⁶. Existen estudios recientes con terapia génica que han logrado estabilización clínica y radiológica en etapas precoces¹². En fases avanzadas, como la de nuestro paciente, el manejo es de soporte e incluye atención neurológica, endocrina y nutricional. Un enfoque multidisciplinario resulta clave para mantener la calidad de vida.

En Chile, los reportes de X-ALD son escasos, lo que sugiere subdiagnóstico. A nivel global, el tamizaje neonatal y la secuenciación han incrementado la detección. Este caso destaca la necesidad de aumentar la sospecha clínica de X-ALD, especialmente en niños con síntomas neurológicos progresivos sin causa aparente. La implementación del tamizaje neonatal ha demostrado ser una estrategia eficaz para el diagnóstico presintomático, y su adopción en el sistema de salud chileno podría cambiar radicalmente el pronóstico de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- 1 Furley K, Mehra C, Goin-Kochel RP, Fahey MC, Hunter MF, Williams K, Absoud M. Developmental regression in children: Current and future directions. *Cortex*. 2023;169:5–17. DOI: 10.1016/j.cortex.2023.09.001.
- 2 Posada S, Charry ML, Espinosa E. Adrenoleucodistrofia ligada a X: Un caso de presentación aguda cerebral infantil. *Andes Pediatr*. 2021;92(4):602–608.
- 3 Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, et al. International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: A consensus-based approach. *Neurology*. 2022;99(21):940–951. DOI: 10.1212/WNL.000000000000201374.
- 4 Bonaventura E, Alberti L, Lucchi S, Cappelletti L, Fazzone S, Cattaneo E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in Italy. *Front Neurol*. 2022;13:1072256. DOI: 10.3389/fneur.2022.1072256.
- 5 Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol*. 2023;14:1309053. DOI: 10.3389/fendo.2023.1309053.
- 6 Gujral J, Sethuram S. Actualización sobre el diagnóstico y el tratamiento de la adrenoleucodistrofia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023;30(1):44–51. DOI: 10.1097/MED.0000000000000782.
- 7 Jia Zhu, Florian Eichler, Alessandra Biffi, et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev*. 2020;41(4):577–593. DOI: 10.1210/edrv/bnaa013.
- 8 Olivo Torres REC del, Enríquez Grijalva MF. Investigación de la Adrenoleucodistrofia ligada al Cromosoma X. *Rev Conrado*. 2023;19(92):146–154.
- 9 Cueva Jiménez PJ, López Tinitana JG. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Reporte de caso. *Tesla Rev Cient*. 2023;3(1):e139.
- 10 Lee SY, Chew FY, Chen CM. X-linked adrenoleukodystrophy in a child. *QJM*. 2024;117(9):661–662.
- 11 Van de Stadt SIW, Huffnagel IC, Turk BR, van der Knaap MS, Engelen M. Imágenes en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. *Neuropediatría*. 2021;52(4):252–260. DOI: 10.1055/S-0041-1730937.
- 12 Eichler F, et al. Lentiviral Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2024;391(14):1302–1312. DOI: 10.1056/NEJMoa2400442.
- 13 Mallack EJ, Turk BR, Yan H, Price C, Demetres M, Moser AB, et al. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):728–739.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron financiamiento externo para la elaboración de este caso clínico.

Citar como: Bravo Millas, A., Cisternas Kubierschky, A., Duarte Huerta, J., de la Roza Valenzuela, F., & Bustamante Lara, A. Desmielinización silenciosa: regresión conductual y cognitiva como primer signo de Adrenoleucodistrofia ligada al X. *Revista Chilena De Estudiantes De Medicina*, 15(1), 45–50. <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2025.81295>

© 2025 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

ANEXOS

1. TABLAS

Tabla 1. *Diagnósticos diferenciales en niños con deterioro cognitivo y motor progresivo.*

Diagnóstico	Presentación clínica común	Características distintivas	Estudios clave
Trastorno del espectro autista (TEA)	Alteraciones en la comunicación, lenguaje y conducta social, intereses restringidos	Inicio precoz, sin lesiones estructurales cerebrales, sin regresión motora progresiva	Evaluación clínica, escalas diagnósticas, DSM-5
Trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH)	Inatención, impulsividad, bajo rendimiento escolar, distracción persistente	Sin regresión cognitiva o motora, curso crónico no progresivo	Evaluación clínica, escalas de conducta, observación escolar
Epilepsia con deterioro cognitivo progresivo	Crisis convulsivas, regresión del lenguaje y habilidades, alteración conductual	Crisis evidentes en EEG, progresión relacionada con carga epiléptica	EEG, RMN cerebral, evaluación neuropsicológica
Esclerosis múltiple pediátrica	Déficits neurológicos múltiples, regresión, cambios conductuales, fatiga	Lesiones en sustancia blanca, bandas oligoclonales en LCR, curso en brotes	RMN cerebral/medular, LCR, potenciales evocados
Leucodistrofia metacromática	Regresión motora y cognitiva, parálisis espástica, neuropatía periférica	Déficit de arilsulfatasa A, herencia autosómica recesiva	Dosaje enzimático, biopsia nerviosa, genética
Adrenoleucodistrofia ligada al X	Regresión escolar, alteraciones motoras, endocrinopatía (insuficiencia suprarrenal)	Mutación en gen ABCD1, herencia ligada al X, VLCFA elevados	RMN cerebral, VLCFA, estudio genético
Enfermedad mitocondrial (ej. síndrome de Leigh)	Déficit motor progresivo, ataxia, oftalmoplejía, acidosis láctica	Compromiso multisistémico, curso subagudo progresivo	Lactato sérico y LCR, RMN, mtDNA, biopsia muscular
Ecografía obstétrica	Gestación única viva de 9–10 semanas		

Notas: TEA: trastorno del espectro autista; TDAH: trastorno por déficit atencional con hiperactividad; RMN: resonancia magnética nuclear; LCR: líquido cefalorraquídeo; VLCFA: ácidos grasos de cadena muy larga; mtDNA: ADN mitocondrial.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD).

Síndrome clínico	Edad de presentación	Síntomas y signos	Pruebas diagnósticas
Sexo Masculino			
Leucodistrofia	>2 años (pico 4-8 años); raro después de los 50 años	Asintomático a severamente discapacitado, según grado de lesiones en sustancia blanca	RM cerebral (patognomónica); AGCCL; secuenciación de ABCD1
Enfermedad medular y neuropatía periférica	>20 años (muy variable, puede ser más tarde)	Mielopatía con espasticidad, disfunción de esfínteres y disfunción prominente de la columna dorsal	RM de encéfalo y médula espinal; AGCCL; secuenciación de ABCD1
Insuficiencia suprarrenal	>1 año (85% antes de los 18 años)	Hiperpigmentación, fatiga, malestar general, ortostatismo, crisis suprarrenal	Test de estimulación con ACTH
Sexo Femenino			
Enfermedad medular y neuropatía periférica	>40 años (puede ser antes o mucho después)	Mielopatía con espasticidad, disfunción de esfínteres y disfunción prominente de la columna dorsal	AGCCL; secuenciación de ABCD1
Enfermedad mitocondrial (ej. síndrome de Leigh)	Déficit motor progresivo, ataxia, oftalmoplejía, acidosis láctica	Compromiso multisistémico, curso subagudo progresivo	Lactato sérico y LCR, RMN, mtDNA, biopsia muscular
Ecografía obstétrica	Gestación única viva de 9–10 semanas		

Notas: RM: resonancia magnética; AGCCL: ácidos grasos de cadena muy larga; THM: trasplante hematopoyético; ACTH: hormona adrenocorticotropa. Los pacientes con adrenoleucodistrofia no presentan síntomas al momento de nacer, pero estos aparecen progresivamente a lo largo de su vida. Casi todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, terminan desarrollando una neuromielopatía aunque la edad en que comienzan los síntomas puede variar considerablemente.

2. FIGURA

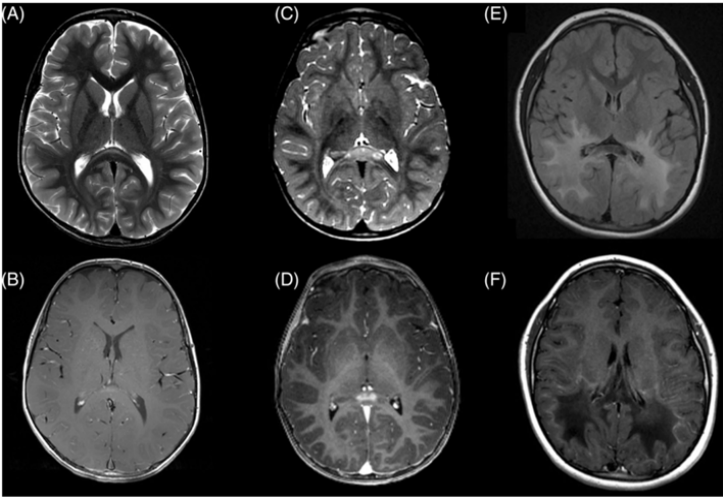


Figura 1. Lesiones desmielinizantes en etapa temprana y tardía en la adrenoleucodistrofia cerebral infantil. (a) Lesión de CCALD muy temprana en el esplenio del cuerpo calloso, T2-RM. (b) RM T1 poscontraste correspondiente. (c) Lesión temprana más prominente con (d) un claro realce de contraste en la lesión. El objetivo de la vigilancia es identificar y tratar a los pacientes en esta etapa de la enfermedad. (e) Lesión parietooccipital avanzada que cruza el esplenio del cuerpo calloso, T2-FLAIR, con (f) un realce de contraste en la RM T1 poscontraste. Los pacientes suelen presentar síntomas en esta etapa¹³.