

## CASE REPORT

## Dificultad en el aprendizaje; la punta del iceberg

*Learning disability; the tip of the iceberg***Unai Díaz-Moreno Elorz<sup>1</sup> , Monserrat Pons Rodríguez<sup>2</sup> , Jorge Roldán Busto<sup>3</sup> ,  
Fernando Ferragut Agut<sup>4</sup> , María Ángeles Ruiz Gómez<sup>2</sup> , Ana B. Marín Quiles<sup>3</sup> **

1. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Llàtzer

2. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases

3. Servicio de Radiología, Hospital Universitario Son Espases

4. Servicio de Pediatría, Hospital de Manacor

**Corresponding author**

Unai Díaz-Moreno Elorz

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Llàtzer

E-mail: unai.diaz.moreno@gmail.com

**Received:** 30 - XII - 2021**Accepted:** 28 - II - 2022**doi:** 10.3306/AJHS.2022.37.02.177**Resumen**

Niño de 6 años y 9 meses derivado a consulta de neuropediatría por dificultades en el aprendizaje. Lo definían como un niño despistado desde siempre, pero últimamente había bajado notablemente el rendimiento escolar. Se inició protocolo estudio con cita de seguimiento. Al mes siguiente, se presentó en urgencias por un episodio de desorientación visuoespacial y episodios de desconexión del medio. Se le realizó EEG y RM con hallazgos compatibles con adrenoleucodistrofia ligada al X (ADL-X) en fase muy avanzada, confirmándose posteriormente genéticamente. A pesar de que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ofrece en estadios más tempranos de la enfermedad, ante la falta de alternativas terapéuticas, se realizó TPH, en espera de ver evolución.

**Palabras clave:** Adrenoleucodistrofia, dificultades de aprendizaje, rendimiento escolar.

**Abstract**

A boy aged 6 years and 9 months was referred to neuropediatrics for learning difficulties. He was defined as a child who had always been absent-minded, but lately his school performance had dropped significantly. A study protocol was initiated with a follow-up appointment. The following month, he presented to the emergency department for an episode of visuospatial disorientation and episodes of disconnection from the environment. EEG and MRI were performed with findings compatible with X-linked adrenoleukodystrophy (ADL-X) in a very advanced stage, which was later confirmed genetically. Although hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is offered in earlier stages of the disease, given the lack of therapeutic alternatives, HSCT was performed, awaiting evolution.

**Key words:** Adrenoleukodystrophy, learning difficulties, school performance.

**Descripción del caso**

Niño de 6 años y 9 meses derivado por su pediatra a consultas de neuropediatría tras objetivar, desde el colegio, dificultades en el aprendizaje tras el reinicio de las clases después de la pandemia COVID19.

El paciente no presentaba antecedentes personales de interés, su desarrollo psicomotor había sido normal hasta el momento, y su rendimiento académico óptimo (destacaba en la clase). Los padres refieren que el abuelo materno realizó un intento autolítico en su juventud. No refieren otros antecedentes de interés.

Los padres referían que desde siempre había sido un niño despistado, y que le costaba orientarse espacialmente. Por este motivo, habían acudido a un optometrista compartimental con mejoría franca de la clínica. Además,

referían que siempre había sido un niño torpe pero que últimamente presentaba caídas frecuentes.

En este momento, la exploración física del niño era completamente normal, por lo que se dio una nueva cita en 2 meses, con informes psicopedagógicos escolares.

Al mes acudió a urgencias por desorientación visuoespacial; No se sabía colocar los zapatos en el pie correcto, no sabía reconocer el entorno donde se encontraba... Además, los padres referían episodios de desconexión del medio con mirada perdida, en los últimos 4 días. (2-3 episodios por día).

En la exploración física, presentaba lenta respuesta a órdenes verbales y dificultad para el procesamiento de información visual, a pesar órdenes repetidas, siendo el resto exploración normal.

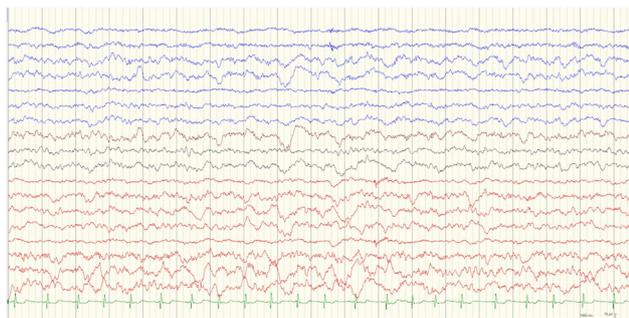
En la RM craneal se visualizaba afectación de la sustancia blanca periventricular posterior, con zonas de realce periférico por desmielinización activa. También existía afectación del esplenio del cuerpo caloso, tálamos posteriores, vía cortico-espinal en el tronco encefálico, lemniscos laterales y pirámides bulbares (**Figura 2**).

Destaca, en la analítica, una ACTH >1250.00 pg/ml (1,00-46,00 pg/ml) con cortisol normal 7,70 µg (1,73-14,82 µg /dl).

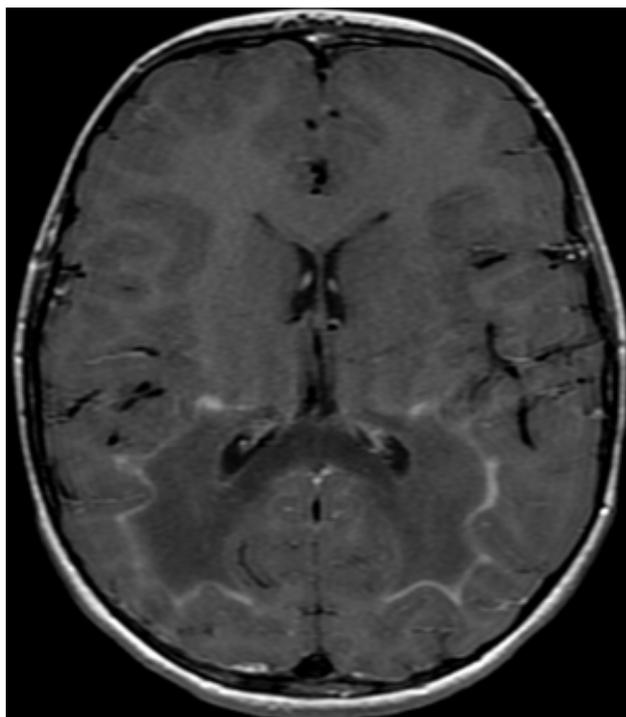
Se solicitaron ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en plasma, que mostraron elevación del Ácido hexacosanoico (C26:0): 3,830 µmol/L (Normal < 0,980) y Ácido lignocérico (C24:0): 92,6 µmol/L (Normal < 78,8).

Se solicitó secuenciación del gen ABCD1, que mostró una mutación 1073 C>G (p. Ser358\*) que provoca un codón stop prematuro en la posición 358 de la proteína. La mutación había sido previamente descrita y se terminó

**Figura 1:** Electroencefalograma.



**Figura 2.**



de confirmar el diagnóstico. Se completó estudio de segregación familiar, encontrando la misma mutación en la madre del paciente, actualmente asintomática.

Se inició tratamiento sintomático, y, a pesar de no ser a priori candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos, debido a lo avanzada que se encontraba la enfermedad, se encontró rápidamente un donante en el Hospital Vall D'Hebrón. Tras consensuarlo con los padres, y dado que era la única medida potencialmente terapéutica que podría alterar de alguna manera el curso natural de la enfermedad, se realizó trasplante el 18 de junio de 2021, quedando a la espera de ver la evolución posterior.

## Discusión del caso

Las dificultades del aprendizaje son uno de los motivos de derivación más frecuente a las consultas de neuropediatría. La mayoría de las ocasiones, encontramos una causa orgánica que las justifique. Sin embargo, hay ciertas enfermedades que hay que conocer y en las que se debería pensar ante un deterioro cognitivo, conductual y neurológico rápidamente progresivo. La ALD-X es una enfermedad de causa genética rara (1/20.000 nacidos vivos), localizada en el cromosoma Xq28, producida por mutaciones en el gen ABCD1.

Este gen codifica una proteína transmembrana peroxisomal (ALDP) que se encuentra implicada en el transporte de los ésteres de coA-AGCML desde el citosol al peroxisoma, lo que da lugar a una disminución de la degradación de los AGCML y resulta en un acúmulo de los mismos. El acúmulo de AGCML en las células gliales produce una desestabilización de la vaina de mielina y deterioro de la función axonal. Además, este acúmulo de AGCML afecta a la corteza suprarrenal –provocando insuficiencia suprarrenal primaria, como en el caso de nuestro paciente– y las células de Leydig.<sup>1</sup>

Existe una marcada variabilidad fenotípica, incluso, intrafamiliar. No existe una clara correlación entre el genotipo y el fenotipo.

En el 40-45% de los casos, se presenta como una adrenomieloneuropatía (afectación espinal) en hombres alrededor de los 30 años y en mujeres portadoras en edad posmenopáusica. Sin embargo, en el 30-35% de los casos su forma de presentación es en la infancia. A partir de los 3 años, presentan un amplio espectro de signos y síntomas, entre los que se destaca el deterioro cognitivo y neurológico progresivo. En general, comienzan con trastornos del comportamiento y del rendimiento escolar, y se instaura rápidamente una tetraparesia espástica con afectación bulbar y pérdida de habilidades adquiridas seguida de deterioro visual y auditivo, que progresa a un estado vegetativo con un desenlace fatal y

devastador en 3-5 años.<sup>2,3</sup> En la RM cerebral, se observa desmielinización de la sustancia blanca, generalmente, bilateral y de predominio periventricular posterior. Las lesiones se cuantifican según el método de Loes y col.<sup>4</sup> Un Loes 0 corresponde a un SNC normal, mientras que un Loes 34 a la máxima afectación posible. A partir de un Loes 9 se considera enfermedad avanzada. Nuestro paciente tenía un Loes 12.

La insuficiencia suprarrenal aparece en el 70% de los pacientes y, en general, suele ser la presentación inicial, años o, incluso, décadas antes de la aparición de los síntomas neurológicos. Es el único signo en un 10% de los pacientes con ADL-X. Es importante realizar siempre una evaluación analítica de la función suprarrenal porque, en la mayoría de los casos, puede existir alteración de esta, aunque no presente clínica, lo que precisa tratamiento sustitutivo, como ocurre con nuestro paciente.

El diagnóstico bioquímico se establece determinando un acumulo de la concentración plasmática de AGCML, fundamentalmente, el ácido hexacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0), así como la relación de ellos con el ácido behénico (C22).

El 99.9% de los hombres afectados de la enfermedad presentarán niveles elevados de C:26 y C:24 por separado, considerándose esta elevación patognomónica de la enfermedad. No ocurre lo mismo en el caso de las mujeres, ya que el 15-20% de las mismas pueden tener niveles normales de ACGML, confirmando el diagnóstico mediante pruebas genéticas.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante secuenciación Sanger del gen ABC1. En el caso de nuestro paciente, se detectó una mutación que codificaba un codón de parada prematuro que impedía la formación completa de la proteína.

La misma mutación se encontró en su madre, y estamos pendientes de resultados de los abuelos maternos. Como opciones terapéuticas, tenemos por un lado las medidas sintomáticas (Antioxidantes para la inflamación crónica y el estrés oxidativo que presentan estos pacientes) y por otro lado terapias que pueden detener o modificar el curso natural de la enfermedad, como son la terapia génica y el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El TPH ha demostrado detener la progresión de la forma cerebral infantil, pero, por un mecanismo todavía desconocido, no impide la aparición de adrenomielseuropatía a partir de la tercera década de la vida. Además, tiene un alto riesgo de complicaciones (inmunosupresión, enfermedad injerto contra huésped...), y la clínica neurológica empeora en los primeros 6-9 meses tras el mismo, por lo que en la mayoría de centros los pacientes con LOE > 9 no serían candidatos al mismo.

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico con 20 pacientes afectados de ADL con terapia génica; Esta consiste en extraer células CD 34+ del propio paciente e inocular el gen ABCD1 salvaje a través de un vector del HIV a las mismas. Posteriormente, se reintroducen en el paciente. Esta terapia ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos, deteniendo la progresión de la enfermedad a los 18-24 meses<sup>5</sup>.

Una forma de aplicar estos tratamientos modificadores de la enfermedad de forma óptima (antes de la aparición de síntomas), sería incluir esta enfermedad en el programa de cribado neonatal, como ya se ha hecho en EE.UU. y se está empezando a hacer en Holanda<sup>6-8</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie*, 2014;98:135-42.
- Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: An international collaboration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2019;104: 118-26.
- Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020;80(1):52-72.
- Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, Raymond GV. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):369-74.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Aug 13;7:51.
- Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Blik J, Boelen A, et al. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 17;8:499. doi: 10.3389/fcell.2020.00499. Erratum in: *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 28;9:631655.
- Tang H, Matteson J, Rinaldo P, Tortorelli S, Currier R, Sciortino S. The Clinical Impact of CLIR Tools toward Rapid Resolution of Post-Newborn Screening Confirmatory Testing for X-Linked Adrenoleukodystrophy in California. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Aug 5;6(3):62.
- Matteson J, Sciortino S, Feuchtbaum L, Bishop T, Olney RS, Tang H. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in California Since 2016: Programmatic Outcomes and Follow-Up. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Apr 17;7(2):22.