



Complexo
HUPES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR PROFESSOR EDGARD SANTOS
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA



**ADRENOLEUCODISTROFIA DE INÍCIO TARDIO E O EIXO HIPOTÁLAMO-
HIPÓFISE-SUPRARRENAL: UMA RELAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA CRUCIAL**

RELATO DE CASO

RAFAEL JONAS SARDÁ

SALVADOR

2024

RAFAEL JONAS SARDÁ

**ADRENOLEUCODISTROFIA DE INÍCIO TARDIO E O EIXO HIPOTÁLAMO-
HIPÓFISE-SUPRARRENAL: UMA RELAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA CRUCIAL**

RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão do programa de residência médica em Endocrinologia e Metabologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia apresentado à Comissão de Residência Médica (COREME) como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Dra. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

SALVADOR

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

TÍTULO DO TRABALHO:

**ADRENOLEUCODISTROFIA DE INÍCIO TARDIO E O EIXO HIPOTÁLAMO-
HIPÓFISE-SUPRARRENAL: UMA RELAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA CRUCIAL**

ORIENTADORA

Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

Graduação em medicina pela Universidade Federal da Bahia, professora associado em medicina e doutora em medicina e saúde pela Universidade Federal da Bahia. Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



TERMO DE APROVAÇÃO

Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia.

Aluno: Rafael Jonas Sardá

Professor-Orientador: Dra. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

Título: Adrenoleucodistrofia De Início Tardio E O Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal: Uma Relação Endocrinológica Crucial - Um Relato de Caso

Relevância:

Tema escolhido tem grande relevância não só pela raridade, gravidade, dificuldade, como também evolução desfavorável.

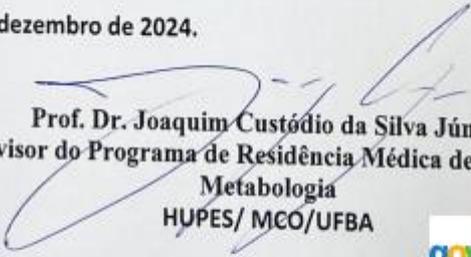
Avaliação do desempenho do(a) aluno(a):

O aluno desenvolveu seu trabalho com quilate. Buscou na literatura nacional e internacional relatos. Atualizou a pesquisa até a entrega do trabalho. Cumpriu os prazos e acatou as sugestões. Apresentou o relato do caso no CBEM 2024 sendo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. Trocou informações com colegas de várias especialidades. Enfatiza nas considerações finais a possibilidade de diagnóstico precoce, tratamento adequado que certamente posterga a evolução desabonadora. O contato com o paciente, o acolhimento constante, a generosidade com a pessoa que nasceu adoecido. Dedicou-se ao estudo da patologia e espero que seja fonte de conhecimento e motivação para futuros estudos. Seu esforço para crescimento pessoal e profissional foram notórios.

Espero que esse material sirva de inspiração para trilhar os caminhos da pós-graduação.

NOTA: 10 (Dez).

Salvador, 12 de dezembro de 2024.


Prof. Dr. Joaquim Custódio da Silva Júnior
Vice-Supervisor do Programa de Residência Médica de Endocrinologia e
Metabologia
HUPES/ MCO/UFBA

Documento assinado digitalmente
JOAQUIM CUSTODIO DA SILVA JUNIOR
Data: 15/12/2024 08:51:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que são a razão e o propósito da nossa dedicação diária. Cada encontro foi uma oportunidade de aprendizado e humanização, e vocês me ensinaram que cuidar vai muito além de tratar.

À Aline, minha companheira, por estar ao meu lado em todos os momentos, compartilhando alegrias, angústias e conquistas. Sua paciência, amor e apoio foram fundamentais para que eu mantivesse o foco e seguisse em frente.

À Neide, minha mãe, por seu amor incondicional, pelo exemplo de força e pela confiança em mim desde sempre. Suas palavras de incentivo me acompanharam mesmo nas horas mais desafiadoras.

Aos meus preceptores, em especial Dra Alcina, minha preceptora e orientadora, que, com sabedoria, paciência e rigor científico, foi uma guia essencial no meu desenvolvimento como endocrinologista.

Aos meus familiares, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem, mesmo à distância. Suas mensagens e gestos de carinho foram um alento em muitos momentos.

Aos meus amigos, pela leveza e pelos momentos de descontração, que foram essenciais para equilibrar a rotina intensa da residência.

Aos meus colegas de residência, por serem companheiros nessa jornada árdua, compartilhando desafios e vitórias. O apoio mútuo e a troca de experiências tornaram o percurso mais enriquecedor e especial.

RESUMO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é um distúrbio genético raro causado pela deficiência da proteína ALDP, codificada pelo gene ABCD1, resultando no acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) em tecidos como cérebro, medula espinhal e adrenais. Apresenta fenótipos como desmielinização cerebral infantil, adrenomieloneuropatia em adultos e formas raras, como "apenas Addison". Em homens, a insuficiência adrenal está presente em até 80% dos casos; em mulheres, manifesta-se principalmente como mielopatia tardia.

A insuficiência adrenal primária (IAP), ou doença de Addison, é caracterizada pela produção inadequada de hormônios adrenais. Suas causas incluem autoimunidade, infecções, hemorragias e condições genéticas como a ALD. Diferencia-se das formas secundária e terciária pela hiperpigmentação da pele e distúrbios hidroeletrólíticos. A triagem com VLCFA é útil no diagnóstico de ALD em parentes de pacientes diagnosticados, dada sua associação com a IAP idiopática.

No caso relatado, um paciente de 36 anos, com histórico de fraqueza, desmaios e crescimento abaixo do esperado, foi diagnosticado com ALD por análise de exoma. Ele apresentava insuficiência adrenal com ACTH elevado e sintomas clássicos, como hipotensão e fraqueza proximal. O tratamento incluiu prednisona e orientação para manejo em crises de estresse, resultando em melhora clínica com ajuste da dose.

Os desafios no diagnóstico precoce da ALD são enfatizados, considerando os riscos fatais associados às crises adrenais. Embora não haja cura definitiva, a identificação precoce permite intervenções nas fases iniciais da doença. A triagem em parentes com ALD e homens com IAP sem causa definida é recomendada.

Palavras-chave: Insuficiência adrenal, Adrenoleucodistrofia, Doença de Addison.

ABSTRACT

Adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare genetic disorder caused by a deficiency of the ALDP protein, encoded by the ABCD1 gene, resulting in the accumulation of very long-chain fatty acids (VLCFA) in tissues such as the brain, spinal cord, and adrenal glands. It presents with phenotypes such as childhood cerebral demyelination, adult-onset adrenomyeloneuropathy, and rare forms like "Addison-only." In men, adrenal insufficiency is present in up to 80% of cases; in women, it primarily manifests as late-onset myelopathy.

Primary adrenal insufficiency (PAI), or Addison's disease, is characterized by inadequate production of adrenal hormones. Its causes include autoimmunity, infections, hemorrhages, and genetic conditions such as ALD. It differs from secondary and tertiary forms by the presence of skin hyperpigmentation and electrolyte disturbances. VLCFA screening is useful for diagnosing ALD in relatives of diagnosed patients, given its association with idiopathic PAI.

In the case reported, a 36-year-old patient with a history of weakness, fainting, and below-expected growth was diagnosed with ALD through exome analysis. He presented with adrenal insufficiency, elevated ACTH levels, and classic symptoms such as hypotension and proximal weakness. Treatment included prednisone and guidance for managing stress-induced crises, resulting in clinical improvement with dose adjustments.

The challenges in early diagnosis of ALD are highlighted, considering the fatal risks associated with adrenal crises. Although there is no definitive cure, early identification allows for interventions in the initial stages of the disease. Screening in relatives with ALD and men with PAI of undefined cause is recommended.

Keywords: "Adrenoleukodystrophy", "Adrenal Insufficiency", "Addison's Disease"

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1. Características clínicas da adrenoleucodistrofia em homens. (Adaptado de TURK et al., 2020).

Tabela 2. Características clínicas da adrenoleucodistrofia em mulheres. (Adaptado de TURK et al., 2020).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAD - doença de Addison autoimune

ACTH – hormônio adrenocorticotrófico

ALD - adrenoleucodistrofia

ALDP – proteína membro 1 da subfamília D do transportador ATP-binding cassette

AMN – adrenomielloneuropatia

CRH – hormônio liberador de corticotrofina

IAP - insuficiência adrenal primária

MSH - hormônio estimulante dos melanócitos

POMC - Pró-opiomelanocortina

VLCFA - ácidos graxos de cadeia muito longa

X-ALD - adrenoleucodistrofia ligada ao X

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. MÉTODOS.....	19
2.1 DESENHO DO ESTUDO.....	19
2.2 METODOLOGIA.....	19
2.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	19
2.4 ASPECTOS ACADÊMICOS	19
3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO	20
4. DISCUSSÃO	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
7. ANEXOS	24
7.1) ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	24
7.2) ANEXO 2 – PÔSTER APRESENTANDO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (2024).....	26
7.3) ANEXO 3 – CERTIFICADO DE TRABALHO CIENTÍFICO APRESENTADO COMO PÔSTER	27
7.4) ANEXO 4 –PUBLICAÇÃO DOS ANAIS DO CONGRESSO	28

1. INTRODUÇÃO

1.1. ADRENOLEUCODISTROFIA

A adrenoleucodistrofia (ALD) é um distúrbio genético raro que afeta o metabolismo lipídico. É causada pela deficiência da proteína ALDP (membro 1 da subfamília D do transportador ATP-binding cassette), codificada pelo gene ABCD1. Essa deficiência compromete a β -oxidação peroxissomal de ácidos graxos saturados de cadeia muito longa (VLCFA; \geq C22:0), resultando no acúmulo desses lipídios no plasma e em todos os tecidos, com maior concentração na substância branca do cérebro, medula espinhal, células de Leydig do testículo e o córtex adrenal (KEMP et al, 2016; TURK et al. 2020).

Inicialmente, foram descritas duas doenças distintas: uma desordem progressiva da substância branca cerebral associada à insuficiência adrenal em meninos jovens, conhecida como "doença de Schilder", e uma paraplegia espástica hereditária com insuficiência adrenal em adultos nas décadas de 1910 e 1920 (KEMP et al, 2016; TURK et al. 2020).

Nos anos 1970, Jim Powers, Herb Schaumburg e Anne Johnson, por meio de estudos de microscopia eletrônica post-mortem identificaram "lamelas intracitoplasmáticas e inclusões lamelares-lipídicas" nas glândulas adrenais de meninos com "doença de Schilder", compostas por VLCFA (ácidos graxos de cadeia muito longa). A descoberta de um biomarcador diagnóstico — o acúmulo anormal de ácido hexacosanoico (C26:0) — tornou evidente que tanto a doença de Schilder quanto a paraparesia espástica hereditária com insuficiência adrenal faziam parte de um único espectro clínico de um distúrbio metabólico caracterizado pelo acúmulo de VLCFA. (KEMP et al, 2016; TURK et al. 2020).

A adrenoleucodistrofia (ALD), após esses novos conhecimentos, passou a ser reconhecida como um distúrbio metabólico único, com fenótipos distintos, incluindo a desmielinização cerebral rapidamente progressiva na infância (ALD cerebral), a mielopatia progressiva em adultos (adrenomieloneuropatia), além de formas raras, como "apenas Addison" e "cerebral adulto". (KEMP et al, 2016).

De acordo com Turk et al. (2020), a adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) afeta tanto homens quanto mulheres, mas de forma distinta. Em homens, as manifestações geralmente incluem adrenomieloneuropatia (AMN), com início típico na infância ou na

vida adulta. Em contraste, as mulheres, embora tradicionalmente consideradas "portadoras", frequentemente apresentam mielopatia progressiva com início mais tardio, geralmente no período pós-menopausa, enquanto manifestações como insuficiência adrenal e desmielinização cerebral são extremamente raras nelas. Os principais achados do espectro da doença podem ser vistos nas tabelas a seguir.

Tabela 1. Características clínicas da adrenoleucodistrofia em homens. (Adaptado de TURK et al., 2020).

Fenótipos em homens		
	Apresentação e patologia	Frequência cumulativa relatada e idade de início
Cerebral infantil	Déficit comportamental, cognitivo e neurológico progressivo, muitas vezes levando à incapacidade total e morte dentro de 4 anos após o diagnóstico.	31% a 35% Início aos 3 a 11 anos de idade
Adolescente cerebral	Início 11–21 anos com progressão um pouco mais lenta que forma infantil	4% a 7% Início 11 a 21 anos de idade
Adrenomieloneuropatia (AMN)	Caracterizada por fraqueza, espasticidade, dor, disfunção da bexiga e intestino e movimento prejudicado.	Quase 100% Início 3 ^a e 4 ^a década de vida
Cerebral adulto	Demência, distúrbios comportamentais e déficits neurológicos focais. A taxa de progressão é variável, com rara desmielinização cerebral autolimitada denominada "doença cerebral interrompida".	20% (van Geel et al., 2001)
Somente Addison	Envolvimento adrenal primário sem envolvimento neurológico aparente. A maioria continuará a desenvolver AMN	Comum na infância
Assintomático	Anormalidade bioquímica e genética sem deficit adrenal ou neurológico demonstrável. Estudos detalhados geralmente mostram hipofunção adrenal ou sinais sutis de AMN no exame físico na idade adulta	Comum na infância. 50% desenvolvem AMN em 10 anos

Tabela 2. Características clínicas da adrenoleucodistrofia em mulheres. (Adaptado de TURK et al., 2020).

Fenótipos em mulheres		
	Apresentação e patologia	Frequência cumulativa relatada e idade de início
Assintomático	Nenhuma evidência de comprometimento adrenal ou neurológico	
Adrenomieloneuropatia (AMN) leve, moderado e grave	A sintomatologia se assemelha à NMA em homens, embora com início tardio e uma taxa de progressão mais lenta	Aumenta com a idade. Estimativas de 50% em mulheres com mais de 40 anos; e 65% em mais de 65 anos.
Envolvimento cerebral	Raro, relatado em casos com inativação cromossômica X confirmada e suspeita	Poucos casos relatados (Fatemi et al., 2003)
Doença de Addison	Raro em mulheres e não precede o fenótipo de AMN como observado em homens	1%

1.2. INSUFICIÊNCIA ADRENAL

A insuficiência adrenal (IA) é caracterizada pela produção inadequada de hormônios pelas glândulas adrenais. Esse órgão é formado por camadas que respondem a diferentes estímulos para síntese hormonal.

A camada fasciculada responsável pela produção do cortisol é estimulada por meio de estímulos de feedback positivo na hipófise (hipoglicemia, hipotensão, outros) e feedback negativo de seu hormônio sintetizado que age no hipotálamo liberando o hormônio liberador de corticotrofinas (CRH) e na hipófise estimulando a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esse último age nas adrenais e estimula a síntese e liberação do cortisol (HUSEBYE et al., 2021)..

A síntese de aldosterona, outro hormônio produzido nas suprarrenais, ocorre na camada glomerulosa, e é regulada principalmente por fatores como volume plasmático e concentração sérica de potássio, e, ainda em menor quantidade pelo estímulo do ACTH (HUSEBYE et al., 2021)..

Como o estímulo da síntese e liberação dos hormônios cortisol e aldosterona tem origens diferentes, isto explica o porquê da origem da disfunção da IA implicar em diferentes apresentações da doença (HUSEBYE et al., 2021).

As causas da insuficiência adrenal são divididas em primária quando a origem da disfunção adrenal ocorre por problemas diretos nas glândulas adrenais (ex: destruição autoimune da glândula); e secundária, quando acomete eixo hipófise-hipotálamo. A insuficiência adrenal secundária pode ainda ser subdividida em secundária quando acomete a hipófise; ou terciária, em que a origem da disfunção é o hipotálamo (HUSEBYE et al., 2021).

A insuficiência adrenal secundária-terciária é a forma mais comum, geralmente provocada pelo uso de corticosteroides exógenos e sua retirada, seguido por outras causas como adenomas hipofisários e seus tratamentos. A forma primária, menos prevalente, resulta de doenças intrínsecas da adrenal, como autoimunidade destrutiva, erros inatos da esteroidogênese, ou mais raramente causas como adrenoleucodistrofia. (HUSEBYE et al., 2021).

Na insuficiência secundária ou terciária o estímulo do ACTH à zona glomerular não é fundamental para afetar a síntese e liberação da Aldosterona. Não é característica marcante, portanto, o distúrbio hidroeletrólítico na IA secundária ou terciária, como ocorre na IA primária (HUSEBYE et al., 2021; SAVERINO et al., 2020).

1.3. INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA OU DOENÇA DE ADDISON

O termo “Doença de Addison” foi cunhado após Thomas Addison, em seu trabalho “On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules”, descrever os achados clínicos e anatômicos de 11 pacientes com a Insuficiência Adrenal Primária. Apesar desses estudos, os pacientes com essa doença tiveram uma expectativa de vida muito curta até a década de 1940. Avanços significativos ocorreram em 1947, quando Lewis H. Sarett desenvolveu o protocolo para a produção em larga escala da cortisona, testada com sucesso por Philip Showalter Hench em pacientes com artrite reumatoide. (SAVERINO et al., 2020).

A insuficiência adrenal primária (IAP) inclui diferentes etiologias, como doença de Addison autoimune (AAD), doenças genéticas (como adrenoleucodistrofia ligada ao X, hiperplasia adrenal congênita, síndrome AAA, deficiência familiar de glicocorticoides, síndrome de Smith-Lemli-Opitz ou síndrome de Kearns-Sayre), causas infecciosas (pós-tuberculose, pós-paracoccidioidomicose, infecção por HIV), sepse, hemorragias adrenais, cirurgia, metástases e medicamentos. A forma mais comum de insuficiência adrenal primária genética é a hiperplasia adrenal congênita, enquanto a forma adquirida é tipicamente causada por autoimunidade, infecções, hemorragias, metástases ou adrenalectomia bilateral. (HUSEBYE et al., 2021; SAVERINO et al., 2020).

A insuficiência adrenal primária autoimune pode ser isolada em até 40% dos pacientes com insuficiência adrenal primária autoimune ou pode ocorrer em combinação com uma ou mais endocrinopatias autoimunes. (HUSEBYE et al., 2021).

Clinicamente a insuficiência adrenal primária se difere da secundária e terciária por não ter o estímulo do eixo hipófise hipotálamo prejudicados. Na verdade, como o eixo hipófise-hipotálamo está em funcionamento, a falta de feedback negativo pela deficiência de cortisol faz com que aumentem os estimuladores CRH e ACTH, e inclusive outros precursores do ACTH estimulados pelo CRH, como a pró-opimelanocortina (POMC), e o hormônio estimulante dos melanócitos (MSH) causando a hiperpigmentação da pele.

Ocorre, também, o acometimento da zona glomerular pela ineficiência de todas as camadas das glândulas adrenais que não respondem ao estímulo do sistema renina angiotensina, independente de ACTH, e esta deficiência tem significância clínica variável (HUSEBYE et al., 2021; SAVERINO et al., 2020).

1.4. ADRENOLEUCODISTROFIA E INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA

Conforme Huffnagel et al. (2019), a prevalência de insuficiência adrenal ao longo da vida em pacientes do sexo masculino com Adrenoleucodistrofia é de aproximadamente 80%, de acordo com dados retrospectivos de 159 pacientes masculinos acompanhados em dois centros (EUA e Holanda) entre 2002 e 2016. O estudo ainda demonstrou um atraso médio no diagnóstico de 3,5 anos, necessidade terapia de mineralocorticoide em 51,3% dos pacientes com insuficiência adrenal, e apresentação assintomática no momento do diagnóstico em 33 de 101 paciente.

A manifestação da insuficiência adrenal primária na adrenoleucodistrofia parece ocorrer com maior frequência antes dos 10 a 15 anos de idade, enquanto o intervalo entre o diagnóstico entre a doença de Addison e as manifestações neurológicas podem ter longos intervalos (LAURETI et al., 1996; HUFFNAGEL et al., 2019).

A adrenoleucodistrofia pode estar associada a um terço dos casos de doença de addison idiopática e a crise addisoniana é uma causa comum de apresentação aguda da X-ALD na infância. (DUBEY, 2005). Os anticorpos adrenocorticais podem ser útil para identificar pacientes com Addison autoimune na criança, embora possam ser negativos em condições de longa duração (LAURETI et al., 1996).

Alguns estudo sugerem triagem com dosagem plasmática de ácidos graxos saturados de cadeia muito longa (VLCFA) em larga escala para parentes de pessoas com adrenleucodistrofia devido ao risco de crise addisoniana. (ALCANTARA et al., 2023; DUBEY, 2005).

Foi documentado o uso de terapia de reposição de testosterona devido ao hipogonadismo primário em 2,5% dos pacientes, e houve apenas um paciente que teve filhos com a ajuda do tratamento de fertilidade, sendo que 35,8% pacientes adultos tiveram filhos sem suporte médico (HUFFNAGEL et al., 2019).

2. MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de caráter narrativo e reflexivo no qual é relatado caso clínico uma paciente acompanhada no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto – Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

2.2 METODOLOGIA

Foi realizada revisão de prontuário eletrônico, entrevista médica com o paciente, e revisão da literatura nas bases de dados PubMed e Medline com as palavras chaves: “adrenoleukodystrophy”, “adrenal insufficiency”, “addison’s disease”.

2.3 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados clínicos foram obtidos com autorização do paciente, tendo sido aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

2.4 ASPECTOS ACADÊMICOS

Este relato de caso foi apresentado em forma de pôster físico no Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia em 2024 (Anexo X).

3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Paciente L., 36 anos de idade, apresentava fraqueza, episódios de desmaio, anorexia, baixo peso, mialgia e crescimento abaixo do esperado em comparação com seus sete irmãos, desde a adolescência. Aos 19 anos, começou a exibir sintomas motores, como paraplegia espástica progressiva, incontinência do esfíncter urinário e piora da mialgia, particularmente nos membros inferiores. Um neurologista suspeitou de uma condição genética e o encaminhou para um geneticista, que solicitou uma análise de exoma, resultando em um diagnóstico genético de ALD. Em grupos de apoio, ele soube sobre insuficiência adrenal e procurou nosso serviço de endocrinologia. Ele trouxe exames recentes que mostravam níveis alterados de ACTH 893 (referência 0 a 46) e cortisol sérico 8.0 mcg/dL; sódio 135; potássio 4.17. Na consulta inicial, apresentou hipotensão significativa, tanto basal quanto postural, astenia e fraqueza proximal. Decidimos iniciar prednisona 5 mg, fornecer cartão de dose de estresse e orientações adicionais. O paciente retornou com melhora significativa dos sintomas; no entanto, com ACTH de 33.9 (0-46) e cortisol basal de 9.0 mcg/dL, indicando possível superdosagem. Optamos por reduzir a prednisona para 2,5 mg, mantendo a melhora clínica, e fornecemos orientações para situações de estresse.

4. DISCUSSÃO

As manifestações motoras da adrenoleucodistrofia podem se apresentar anos após uma crise adrenal. Esse atraso aumenta significativamente os riscos, potencialmente fatais, especialmente em situações de estresse severo.

É evidente que o paciente já apresentava sinais precoces de insuficiência adrenal, mas as dificuldades no reconhecimento da patologia contribuíram para um diagnóstico tardio. Durante o acompanhamento clínico, ele foi recrutado para um estudo clínico da forma cerebral que pode ocorrer concomitante a forma adrenomieloneuropatia; porém o paciente não apresentava as duas formas aos exames de triagem o que o excluiu dos estudos clínicos para o estudo de uma nova medicação.

Embora atualmente não existam tratamentos eficazes para a doença, o diagnóstico precoce permite o desenvolvimento de pesquisas que exploram terapias emergentes nas fases iniciais da condição, tendo em vista a latência entre o quadro adrenal e o neurológico que pode ocorrer.

Corroboramos com a triagem precoce para adrenoleucodistrofia em pessoas com parentes com diagnóstico da doença e em homens com diagnóstico de insuficiência adrenal primária sem outra etiologia estabelecida.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Relato de casos são estudos cuja finalidade é descrever uma situação inusitada e ampliar o conhecimento para outros estudos e/ou relatos oriundos de observação cotidiana das atividades vividas pelo pesquisador. Esta comunicação abre oportunidade de busca de conhecimento entre os pesquisadores das áreas da neurologia e endocrinologia, que no dia a dia atendem pacientes diversos e têm a oportunidade de buscar a associação entre Adrenoleucodistrofia e Doença de Addison, uma vivência que pode prover um relato original de uma situação complexa e rara que serve de inspiração e subsídio para novas pesquisas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANTARA, J. R.; GRANT, N. R.; SETHURAM, S. et al. Early detection of adrenal insufficiency: the impact of newborn screening for adrenoleukodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 11, p. 1306-1315, 2023.

DUBEY, P.; RAYMOND, G. V.; MOSER, A. B.; KHARKAR, S.; BEZMAN, L.; MOSER, H. W. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *The Journal of Pediatrics*, v. 146, n. 4, p. 528-532, abr. 2005. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.10.067.

HUFFNAGEL, I. C.; LAHEJI, F. K.; AZIZ-BOSE, R. et al. The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: An international collaboration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 104, n. 1, p. 118-126, jan. 2019. DOI: 10.1210/jc.2018-01307.

HUSEBYE, E. S.; PEARCE, S. H.; KRONE, N. P.; KÄMPE, O. Adrenal insufficiency. *The Lancet*, v. 397, n. 10274, p. 613-629, 13 fev. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.

KEMP, S.; HUFFNAGEL, I. C.; LINTHORST, G. E.; WANDERS, R. J.; ENGELEN, M. Adrenoleucodistrofia - patogênese neuroendócrina e redefinição da história natural. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 12, n. 10, p. 606-615, out. 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.90.

LAURETI, S.; CASUCCI, G.; SANTEUSANIO, F. et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 81, p. 470, 1996.

SAVERINO, S.; FALORNI, A. Autoimmune Addison's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 34, n. 1, p. 101379, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101379.

TURK, B. R.; THEDA, C.; FATEMI, A.; MOSER, A. B. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 80, n. 1, p. 52-72, fev. 2020. DOI: 10.1002/jdn.10003.

7. ANEXOS

7.1) ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Docusign Envelope ID: CD32E201-45D9-405A-899B-FFF412741E88

Título do Estudo: ADRENOLEUCODISTROFIA DE INÍCIO TARDIO E O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-SUPRARRENAL: UMA RELAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA CRUCIAL: RELATO DE CASO
Pesquisador Responsável: ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor está sendo convidado a participar de um estudo do tipo relato de caso. Esse tipo de pesquisa é importante porque destaca alguma situação incomum e/ou fato inusitado do comportamento de uma doença e/ou outra condição clínica. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-las.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o relato de caso e solicitar a sua permissão para que o mesmo seja publicado em meios científicos como revistas, congressos e/ou reuniões científicas de profissionais da saúde ou afins.

O objetivo desta pesquisa é relatar um caso de diagnóstico de insuficiência adrenal primária com diagnóstico tardio devido a uma causa genética que afeta o metabolismo ácidos graxos saturados de cadeia muito longa.

Se o Sr. concordar com este relato de caso, a sua participação consistirá em permitir que o pesquisador utilize seus dados clínicos para descrever o caso.

O risco de participar desta pesquisa, diz respeito a exposição de seus dados, contudo os pesquisadores lhe asseguram que nenhum dado que possa vir a identificá-la será publicado e caso seja importante para o estudo a apresentação fotos ou figuras, elas serão devidamente camufladas e não serão utilizadas sem a sua autorização prévia. O Sr. terá livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o relato de caso e suas consequências, enfim, tudo o que queira saber antes, durante e depois da sua participação.

A pesquisa não lhe trará benefícios diretos, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, poderá contribuir para avanços no tratamento e manejo clínico da doença.

Sua participação neste relato de caso é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento durante a realização do relato de caso, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a Senhora recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação neste estudo. Caso ocorra algum problema ou dano resultante deste relato de caso, o Sr. receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal e pelo tempo que for necessário. Garantimos indenização diante de eventuais fatos comprovados, com nexos causais com o relato de caso, conforme especifica a Carta Circular nº 166/2018 da CONEP.

Caso o(a) Sr.(a) tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável [ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT], pelo telefone [71. 3646- 3400], endereço [Rua Padre Feijó nº 240 – Canela - Salvador – BA - CEP: 40110-170 e/ou pelo e-mail

7.2) ANEXO 2 – PÔSTER APRESENTANDO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (2024)



ADRENOLEUCODISTROFIA DE INÍCIO TARDIO

Autores: RAFAEL JONAS SARDÁ; MARINA CEDRO PLATON BEZERRA; SYLVIA MARCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA; IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA; RODRIGO MACIEL DE OLIVEIRA COSTA; TAIANA SACRAMENTO LOPES; FILIPE QUADROS COSTA; SILVANIA BRUNELLY LIMA DA SILVA; ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - HUPES/UFBA, SALVADOR - BA - BRASIL.

INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD) é um distúrbio genético que afeta o metabolismo lipídico. É causada por mutações no gene ABCD1, responsável por codificar uma proteína essencial para a degradação de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs). A acumulação desses ácidos graxos tóxicos em diversos tecidos leva a condições como insuficiência adrenal, leucodistrofia e mieloneuropatia.

CASO CLÍNICO

Paciente L., 36 anos de idade, apresentava fraqueza, episódios de desmaio, anorexia, baixo peso, mialgia e crescimento abaixo do esperado em comparação com seus sete irmãos, desde a adolescência. Aos 19 anos, começou a exibir sintomas motores, como paraplegia espástica progressiva, incontinência do esfíncter urinário e piora da mialgia, particularmente nos membros inferiores. Um neurologista suspeitou de uma condição genética e o encaminhou para um geneticista, que solicitou uma análise de exoma, resultando em um diagnóstico genético de ALD. Em grupos de apoio, ele soube sobre insuficiência adrenal e procurou nosso serviço de endocrinologia. Ele trouxe exames recentes que mostravam níveis alterados de ACTH 893 (referência 0 a 46) e cortisol sérico 8.0 mcg/dL; sódio 135; potássio 4.17. Na consulta inicial, apresentou hipotensão significativa, tanto basal quanto postural, astenia e fraqueza proximal. Decidimos iniciar prednisona 5 mg, fornecer cartão de dose de estresse e orientações adicionais. O paciente retornou com melhora significativa dos sintomas; no entanto, com ACTH de 33.9 (0-46) e cortisol basal de 9.0 mcg/dL, indicando possível superdosagem. Optamos por reduzir a prednisona para 2,5 mg, mantendo a melhora clínica, e fornecemos orientações para situações de estresse.



Figura 1. Foto do paciente.

COMENTÁRIOS FINAIS

É evidente que o paciente já apresentava sinais precoces de insuficiência adrenal, mas as dificuldades no reconhecimento da patologia contribuíram para um diagnóstico tardio. Esse atraso aumenta significativamente os riscos, potencialmente fatais, especialmente em situações de estresse severo. Embora atualmente não existam tratamentos eficazes para a doença, o diagnóstico precoce permite o desenvolvimento de pesquisas que exploram terapias emergentes nas fases iniciais da condição.

REFERÊNCIAS

1. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, et al. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:606.
2. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:118.
3. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:470.
4. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, et al. Insuficiência adrenal em pacientes assintomáticos com adrenoleucodistrofia identificados por triagem de ácidos graxos de cadeia muito longa. *J Pediatr* 2005; 146:528.

7.3) ANEXO 3 – CERTIFICADO DE TRABALHO CIENTÍFICO APRESENTADO COMO PÔSTER



Archives of Endocrinology and Metabolism

ISSN 2446-5321

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Vol. 67 – Supplement 05 – September – 2023

TAIANA SACRAMENTO LOPES; TATIANA SENNA GALVÃO NONATO ALVES; JULIA ROMÃO CRUZ

ADRENAL E HIPERTENSÃO

1720

HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS: UNCOMMON PRESENTATION OF PRIMARY HYPERALDOSTERONISMS96

RAFAEL JONAS SARDÁ; ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT; JOAQUIM CUSTÓDIO DA SILVA JUNIOR; MARINA CEDRO PLATON BEZERRA; IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA; SYLVIA MARCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA; FILIPE GUADROS COSTA; TAIANA SACRAMENTO LOPES; RODRIGO MACIEL DE OLIVEIRA COSTA; SILVANIA BRUNELLY LIMA DA SILVA

TIREÓIDE

1721

REFRACTORY HYPOTHYROIDISM AND THE IMPACT OF POOR ADHERENCE TO TREATMENT: A CASE REPORTS96

MARIANA POIANI DOS SANTOS CAPALTI; JULIA DELISTOIANOV PIAI; NICOLE MORALES LIVIERO; LEONARDO NOGUEIRA DE ALMEIDA RIBEIRO; MATEUS DA SILVA FILETO; LUIS FERNANDO ARAGÃO RAMADA; LUIZ GUSTAVO CASSARO DE TULLO; CAROLINA MILITAO PITELLI; LARISSA VEDOVATO VILELA DE SALIS; ANTONIO CARLOS PIRES

DIABETES MELLITUS

1722

A DIAGNOSTIC OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM) DELAYED BY INSULINOMA: A CASE REPORTS97

CLARA GOMBEIRA ESTEVES; ZORAYA DE MEDEIROS BARROS; MARIA JOSÉ MARGUES COUTINHO E SOUZA; MOARA MARIA SILVA CARDOZO; LARISSA VASCONCELOS ALENCAR COELHO; PEDRO AUGUSTO KUCZYNSKA DA SILVEIRA; LUIS EDUARDO GOME FURTADO DE MENDONÇA; AMÉRICO GUSMÃO AMORIM

METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL

1724

DENSITOMETRIC EVALUATION AND ASSESSMENT OF BONE MICROARCHITECTURE BEFORE AND AFTER WEIGHT LOSS THROUGH A KETOGENIC DIET IN A PATIENT WITH OBESITYS97

CAROLINA TRISTÃO BLOI; ISABEL SAMPAIO TOSTES; LÍVIA LUGARINHO CÔRREA DE MELLO; MIGUEL MADEIRA

NEUROENDOCRINOLOGIA

1720

THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN AUTOIMMUNE HYPOPHYSITIS: PREVENTING IRREVERSIBLE COMPLICATIONS – CASE REPORTS98

KAHENA IGNATOVIC FAICAL; LUIZ GUSTAVO RICHE SERENINI; LETICIA BUZACARINI ALVIM; VALERIA VAZQUEZ MOLINA; MATEUS BROLIO DE MELLO; LUIS FERNANDO AGUIAR DE PAULA FILHO; VINÍCIUS NOGUEIRA ZUNTINI; LARISSA SALES CARNEIRO; JOÃO CARLOS RAMOS DIAS; MARIA HELENA SINGER

ADRENAL E HIPERTENSÃO

1721

LATE-ONSET ADRENOLEUKODYSTROPHYS98

RAFAEL JONAS SARDÁ; ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT; MARINA CEDRO PLATON BEZERRA; SYLVIA MARCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA; IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA; RODRIGO MACIEL DE OLIVEIRA COSTA; TAIANA SACRAMENTO LOPES; FILIPE GUADROS COSTA; SILVANIA BRUNELLY LIMA DA SILVA

ADRENAL E HIPERTENSÃO

1723

TRABECULAR BONE SCORE IN ADRENAL INCIDENTALOMA: ASSESSING BONE QUALITY AND FRACTURE RISKS99

FERNANDA DAMASCENO JUNQUEIRA; EDUARDO MEDEIROS FERREIRA DA GAMA; MICHELLE DE SOUZA; EMANUELA MELLO RIBEIRO CAVALARI; JOÃO FELIPE DICKSON REBELO; JULIA MAGARÃO COSTA; MIGUEL MADEIRA; MARIA LUCIA FLEUSS DE FARIAS; ALINE BARBOSA MORAES; LEONARDO VIEIRA NETO