

Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul
Programa de Residência Médica em Pediatria

**ADRENOLEUCODITROFIA: Relato de um paciente
acompanhado no Hospital Regional da Asa Sul - DF**

Keile Cristine Lira Prazim

Brasília - DF

2008

www.paulomargotto.com.br

KEILE CRISTINE LIRA PRAZIM

**ADRENOLEUCODISTROFIA: RELATO DE UM PACIENTE
ACOMPANHADO NO HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL - DF**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob orientação da preceptora Dra. Mariana Melo Gadelha.

Brasília - DF

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
FEPECS

PRAZIM, Keile Cristine Lira
Adrenoleucodistrofia : relato de um paciente acompanhado no Hospital Regional da Asa Sul / por Keile Cristine Lira Prazim – 2008.
55f. : il.

Relato de Caso (Especialista em Pediatria) – Secretaria de Saúde do Distrito Federal Hospital Regional da Asa Sul, 2008

“Orientação do Dra. Mariana Melo Gadelha”

I. Adrenoleucodistrofia: relato de um paciente acompanhado no Hospital Regional da Asa Sul II. Doença genética III. Doença de Addison

CDU: 612

Keile Cristine Lira Prazim

**ADRENOLEUCODISTROFIA: RELATO DE UM PACIENTE
ACOMPANHADO NO HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL - DF**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação da preceptora Dra. Mariana Melo Gadelha.

Data de aprovação: ____/____/2008.

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do 2º membro da Banca Examinadora

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

Brasília – DF

2008

DEDICATÓRIA

Aos meus amores, meus pais e meu irmão
que sempre apostaram e se orgulharam da
minha carreira profissional.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo ao meu **Deus** que é a luz da minha vida, com ele tudo sei e tudo posso.

Aos meus mestres **preceptores** ou mesmo **plantonistas** do Hospital Regional da Asa Sul, pela sinceridade e respeito que demonstraram.

A minha orientadora **Dra. Mariana Melo Gadelha** pela paciência e dedicação impostas.

Ao meu namorado **Luiz Fernando** que mesmo longe me conforta com seu amor.

As minhas amigas e colegas da residência: **Michelly, Juliana Horta e Ana Carolina** pela força, incentivo e amizade. Em especial à **Letícia e Daniela** amigas especiais que admiro e cativeiro como minhas irmãs.

A Minha tia **Hermita** que sempre ao meu lado distribuía como mãe compreensão e carinho.

Ao meu tio **José Patrocínio** pelo conforto e atenção. Um exemplo de honestidade e dedicação.

E em especial **aos pais do Ítalo e Kelvi**, meninos portadores da adrenoleucodistrofia, que através do sofrimento da doença se mostraram sempre esperançosos em busca de cura de seus filhos.

DE TUDO, FICARAM TRÊS COISAS:

a certeza de que estamos sempre começando...

a certeza de que é preciso continuar...

*a certeza de que seremos interrompidos antes de
terminar...*

PORTANTO DEVEMOS:

fazer da interrupção, um caminho novo...

da queda, passo de dança...

do medo, uma escada...

do sonho, uma ponte...

da procura... um encontro”

Fernando Sabino

RESUMO

A Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é uma doença genética (OMIM 300100) cujo defeito está localizado no cromossoma X, traduzindo-se numa acumulação de ácidos graxos saturados de cadeia muito longa nos tecidos corporais. Alterações nessa proteína provocam desestabilização da bainha de mielina das células nervosas que atrofiam e perdem a capacidade de transmitir impulsos nervosos. A tradução clínica deriva da importância do comprometimento do sistema nervoso, encéfalo e medula e da supra-renal. O presente estudo visou caracterizar o relato de caso de um paciente internado e acompanhado no HRAS. Adrenoleucodistrofia é um dos erros inatos do metabolismo mais frequente, com incidência aproximada de 1: 17.000, de herança genética ligada ao X e associada a níveis elevados de ácidos graxos de cadeia muito longa. Doença é decorrente de um defeito no gene ABCD1 localizado no Xq 28, o qual codifica uma proteína responsável por transportar os ácidos graxos de cadeia muito longa para dentro dos peroxissomos para degradação. Conseqüentemente, esses ácidos se acumulam no sangue e tecido, principalmente na mielina e células do córtex adrenal, podendo levar a um quadro neurodegenerativo inflamatório e a doença de Addison.

PALAVRAS-CHAVE: Adrenoleucodistrofia (X-ALD). Doença genética. Doença de Addison

ABSTRACT

The X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a genetic disease (OMIM 300,100) whose fault is located on the X chromosome, resulting in an accumulation of saturated very long chain fatty acids in jail too long in body tissues. Changes in protein cause destabilization of the myelin sheath of nerve cells that atrophy and lose the ability to transmit nerve impulses. The translation comes from the clinical importance of the involvement of the nervous system, brain and spinal cord and adrenal. This study aimed to characterize the case report of a patient hospitalized and monitored in HRAS. Adrenoleukodystrophy is one of inborn errors of metabolism more frequent, with an approximate incidence of 1: 17.000, from genetic inheritance, X-linked and associated with high levels of fatty acids of very long chain. Disease is caused by a defect in the gene ABCD1 located in Xq 28, which encodes a protein responsible for transporting much-chain fatty acids long into the peroxisomes to degradation. Consequently, these acids accumulate in the blood and tissue, especially in the myelin and cells of the adrenal cortex, which could lead to a neurodegenerative inflammatory and Addison's disease.

KEY-WORDS: Adrenoleukodystrophy. Genetic disease. Addison's disease.

LISTA DE TABELAS

Tabela- 1	Ácidos Graxos de cadeia muito longa	19
Tabela- 2	Valores do Cortisol sérico/ACTH	19
Tabela- 3	Resultados dos exames de bioquímica coletados na Unidade de Cuidados Intensivos em Pediatria (UCIP- HRAS)	20
Tabela- 4	Resultado dos exames de Hematologia coletados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) – HRAS	21
Tabela- 5	Teste de Triagem para doenças Lisossômicas de depósito N° B01- 08/0017, realizado no SARA H em 19/02/08	22

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro - 1	Quadro clínico da Adrenoleucodistrofia	37
Quadro - 2	Informação Nutricional do Óleo de Lorenzo	40
Quadro- 3	A dose diária recomendada do Óleo de Lorenzo	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico

AGE_s – Ácidos Graxos essenciais

AGCML - Ácidos Graxos de Cadeia Muito Longa

ALD - Adrenoleucodistrofia

AMN - Adrenomieloneuropatia

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

C22:0 - Ácido Docosanóico

C26:0 - Ácido Hexacosanóico

C24:0 - Ácido Tetracosanóico

DHA – Ácido docosaheptaenóico

EEG - Eletroencefalograma

FC - Frequência Cardíaca

FR - Frequência Respiratória

GDF - Governo do Distrito Federal

HBDF- Hospital de Base do Distrito Federal

HRAS - Hospital Regional da Asa Sul

HRT - Hospital Regional de Taguatinga

HSCT - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

HUB - Hospital Universitário de Brasília

RNM Encéfalo - Ressonância Nuclear Magnética de Encéfalo

SARAH - Hospital Sarah Kubitschek

Sic- Segundo informação coletadas

TC Crânio - Tomografia Computadorizada de Crânio

UCIP - Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

X-ALD - adrenoleucodistrofia ligada ao X

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. RELATO DE CASO.....	14
3. COMENTÁRIO DO CASO.....	22
3.1 Repercussão do caso na mídia.....	23
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	31
4.1 Adrenoleucodistrofia.....	31
4.2 Formas básicas da doença.....	32
1) Neonatal.....	32
2) Clássica ou infantil.....	33
3) Adulto (AMN).....	33
4) ALD em mulheres.....	33
5. ETIOPATOGENIA.....	34
6. QUADRO CLÍNICO.....	35
7. DIAGNÓSTICO.....	37
8. TRATAMENTO.....	38
8.1. Dietoterapia com Óleo de Lorenzo.....	39
9. PREVALÊNCIA.....	43
10. PROGNÓSTICO.....	43
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	50

1. INTRODUÇÃO

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença genética (OMIM 300100) do peroxissomo que resulta de uma deficiente oxidação dos ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), condicionando comprometimento funcional dos tecidos onde estes se acumulam, nomeadamente córtex da supra-renal, testículos e sistema nervoso (MOSER *et al.*, 1991; MENKES, 1990). O gene afetado, denominado gene ABCD1, e que codifica a proteína ALD encontra-se localizado no braço longo do cromossoma X (Xq28) (MOSER, 1991). 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 hexacosanóico (C26:0), das razões ácido hexacosanóico/ácido docosanóico (C26:0/C22:0) e ácido tetracosanóico/ácido docosanóico (C24:0/C22:0) (MOSER, 1991).

A adrenoleucodistrofia é uma enfermidade genética rara, grave e progressiva, que afeta as glândulas adrenais e a substância branca do sistema nervoso, com incidência de 1:10.000. A ALD é encontrada em muitas raças e em vários grupos étnicos ao redor do mundo (BAUMANN, 2003).

A adrenoleucodistrofia é uma doença metabólica caracterizada pela progressiva deterioração neurológica devido à desmielinização cerebral, diminuindo a sua função cerebral, sem a bainha de mielina, os neurônios não podem realizar ações potenciais (BERGER, 2001).

A insuficiência supra-renal e o envolvimento neurológico determinam a expressão clínica da doença. Com órgãos alvo atingidos e a idade de aparecimento dos sintomas, a ALD pode assumir diferentes tipos de apresentação. São possíveis seis fenótipos distintos nos hemizigotos e uma mesma família pode apresentar vários fenótipos diferentes (BEZMAN, 1998; MOSER *et al.*, 1991; MENKES, 1990).

Alguns trabalhos sugerem que o primeiro paciente com a adrenoleucodistrofia foi descrito por Habermeld e Spieler, em 1910. Os autores descrevem o caso de um menino previamente normal que desenvolveu distúrbios nos movimentos oculares aos seis anos de idade, com apatia e problemas de aprendizagem. Quatro meses depois evoluiu com um quadro de incoordenação motora ao andar. Ele foi hospitalizado aos sete anos de idade e

aos oito anos faleceu. Durante sua evolução foi percebido manchas escuras na pele. Seu irmão mais velho também faleceu de modo similar aos oito anos e meio de idade (WANDERS, 1998).

Estudos pós-mortem no tecido cerebral de ambos os irmãos revelaram perda de mielina e esclerose múltipla. Em 1923, esta doença foi novamente descrita, recebendo então outros nomes como doença de Schilder ou leucodistrofia sudanofílica devido à reação de coloração das inclusões lineares encontradas nas células de Schwann. Em 1971, o doutor Michael Blaw atribui à doença o nome de adrenoleucodistrofia, indicando um crescimento desordenado das glândulas adrenais e substância branca do cérebro (DUBEY, 2005).

A adrenoleucodistrofia é uma rara, doença metabólica herdada que afligiu o rapaz Lorenzo Odone, cuja história é contada em 1993 o filme "*Lorenzo's óleo*".

O filme *Óleo de Lorenzo (Lorenzo's Oil)* conta o drama de um menino e sua luta para continuar vivo. Aos seis anos, Lorenzo Odone começou a apresentar os sintomas da adrenoleucodistrofia (ALD) - doença degenerativa rara e incurável. Seus pais, informados do que aconteceria com o filho, não aceitaram o diagnóstico e iniciaram uma verdadeira batalha científica para melhor entender a doença. Aos poucos, com a destruição das células do cérebro, Lorenzo parou de andar, enxergar, comer e de se comunicar.

Em livros de medicina, mergulhados dias e noites em bibliotecas, os pais de Lorenzo, Mickaela e Augusto Odone, passaram a estudar o mal que acometia o filho. Discutiam com os médicos o que haviam descoberto, buscavam opinião e, quase sempre, esbarravam no preconceito e na desinformação da própria classe médica em relação à doença de Lorenzo. Depois de muitos estudos, os pais descobriram um tratamento à base de azeite de oliva e canola, que ficou conhecido em todo o mundo como o Óleo de Lorenzo. O medicamento não representa a cura, mas pode, segundo pesquisas médicas, retardar os sintomas da ALD.

Ainda criança, Lorenzo passou a tomar o medicamento. Não se curou porque as lesões do sistema nervoso central já haviam deixado seqüelas irreversíveis, mas a doença estacionou. Em maio deste ano, aos 30 anos, ele morreu em sua casa, na Virgínia (EUA). Não resistiu às conseqüências de uma pneumonia. O pai acredita que não houve ligação com a ALD. Na época que descobriu a doença, aos seis anos, os médicos deram ao menino alguns meses de vida. O Óleo de Lorenzo, que comoveu platéia do mundo inteiro,

foi lançado em 1992. No elenco, Susan Sarandon, Nick Nolte e Peter Ustinov. O filme teve duas indicações para o Oscar - o de melhor atriz e roteiro original.

2. RELATO DE CASO

I. G. A., oito anos, sexo masculino, pardo, natural de Taguatinga e procedente de Santo Antônio do Descoberto-GO. Criança com desenvolvimento neuropsicomotor normal até os sete anos de idade. Quando apresentou, há 18 meses, o primeiro episódio de convulsão tônico-clônicas generalizadas sem história de febre no momento da crise. Procurou imediatamente o Hospital da cidade de origem sendo encaminhado para o Hospital Regional de Taguatinga (HRT), onde foi medicado e permaneceu em observação por algumas horas. Sendo liberado para casa em seguida.

Nos dias subseqüentes foram observados pelos pais, que a criança iniciou quadro de agitação e quedas com freqüência, permanecendo sem investigação médica, neste período.

Um mês após o primeiro episódio de crise convulsiva, apresentou outra crise convulsiva afebril procurando Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) onde ficou em observação por 24h, recebendo no momento da alta, encaminhamento para acompanhamento com Neurologia Pediátrica.

Durante as consultas de acompanhamento com Neurologista no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) foi aventado a hipótese de Epilepsia sendo prescrito Fenobarbital e solicitado Eletroencefalograma (EEG) cujo laudo foi normal. No entanto, a Tomografia Computadorizada de Crânio (TC Crânio) e a Ressonância Nuclear Magnética de Encéfalo (RNM Encéfalo) mostraram alterações sugestivas Adrenoleucodistrofia (ALD). Os laudos oficiais da RNM e TC de crânio, não foram encontrados no prontuário.

Seguiu em acompanhamento com Neurologia Pediátrica do HBDF, mantendo uso regular de Fenobarbital por cerca de um mês, sem controle das crises. Sendo então trocado por Carbamazepina com posterior associação de Rivotril, com controle parcial das crises. Apresentando novas internações para controle das crises convulsivas, estas porém se tornaram crises tônicas generalizadas, sendo associado Amplictil.

Paralelamente, em acompanhamento no HBDF, a criança foi acompanhada no Hospital Sarah Kubitschek, onde foram realizados exames confirmatórios da doença. Os familiares foram submetidos à triagem genética, sendo então diagnosticado ALD no irmão e mutação do cromossomo Xq28 na mãe e tia materna. Duas primas maternas não foram submetidas à triagem por questões éticas; ainda não tinham prole constituída.

Houve rápida evolução do quadro com diminuição progressiva das acuidades visual, auditiva, fala e deglutição. Sete meses antes da internação, parou de deambular e após 2 meses evoluiu com amaurose bilateral e acusia, progredindo para estado neurovegetativo.

Em 07/07/08 deu entrada no HRAS com quadro de febre há cinco dias, contínua (4-5 vezes/dia) aferida (38 a 42°C *-sic*) que cedia temporariamente com antitérmico. Cerca de um dia após o início do quadro procurou atendimento no Hospital de Santo Antônio do Descoberto quando foi prescrito Azitromicina por cinco dias. Sem melhora após quatro dias, procurou atendimento médico no Pronto Socorro Infantil do HRAS onde foi realizado Radiografia de Tórax com diagnóstico de Pneumonia e prescrito Amoxicilina-Clavulanato, do qual fez uso de apenas duas doses. Porém, como persistia com febre e além do quadro acima, iniciou paralelamente desvio da comissura labial e agitação psicomotora, retornou ao HRAS, sendo então internado e iniciado ceftriaxona.

Antecedentes gestacionais e neonatais:

Mãe G₂P₂N₂A₀, gestação e parto sem intercorrências.

Nascido de parto vaginal, Apgar: 5-10.

Vacinas atualizadas.

Teve aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade.

Antecedentes Pessoais

Quatro internações por crise convulsiva (conforme relatado na história)

Antecedentes familiares

Mãe 27 anos, saudável, portadora da mutação no cromossomo Xq28.

Pai, 29 anos, saudável.

Irmão de cinco anos com ALD em tratamento com óleo de Lorenzo.

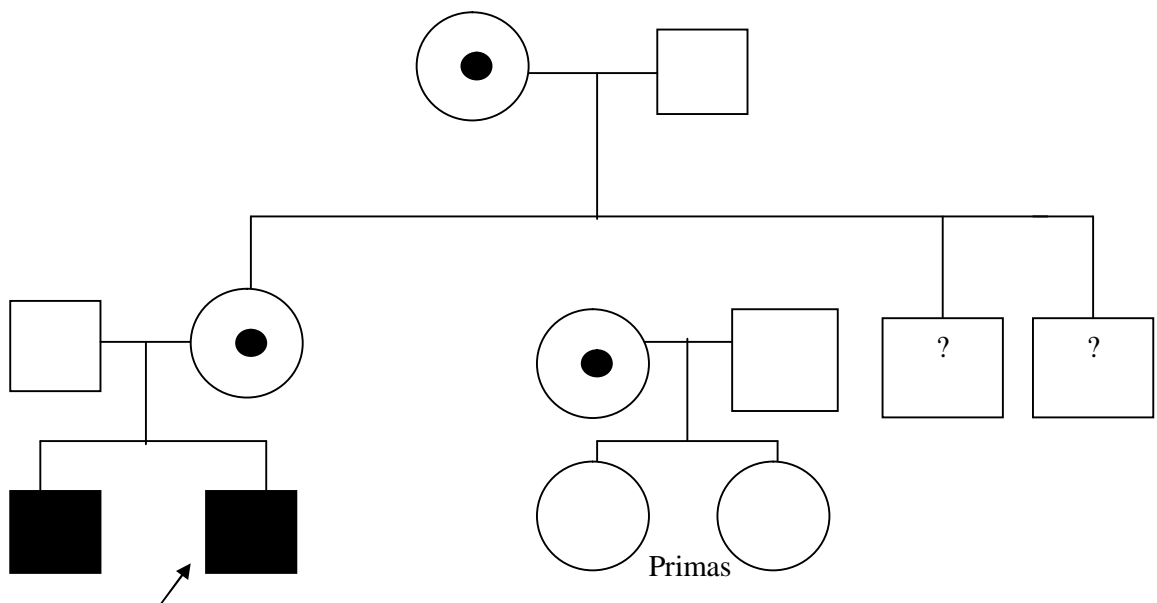
Tia materna portadora da mutação no cromossomo Xq28.

Avó materna e Bisavó paterna portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2.

Bisavó e tia maternas com doença autoimune da tireóide.

Pais não consangüíneos.

Heredograma



Obs: Mãe e tia materna são portadoras e irmão com a mesma doença. Duas primas não foram triadas por aspectos éticos.

Condições sociais

Reside em casa de alvenaria, seis cômodos, quatro pessoas, com luz elétrica, água filtrada e rede de esgoto.

Exame físico da admissão

Peso: 18 Kg

Estado geral comprometido, torporoso, sedado, hipocorado (2+/4+), acianótico, anictérico, hidratado, febril (39°C), posição viciosa (pescoço lateralizado para a esquerda e membros superiores fletidos), eupnéico.

Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Frequência Cardíaca (FC): 86 bpm.

Aparelho respiratório: murmúrio vesicular fisiológico, sem ruídos adventícios. Sem sinais de esforço respiratório. Frequência Respiratória (FR): 18irpm.

Abdome: plano, flácido, sem visceromegalias, ruídos hidroaéreos normoativos.

Extremidades: sem edemas e bem perfundidas. Membros fletidos, rigidez espástica.

Pele: íntegra com ausência de lesões, com discreta hiperpigmentação da pele.

Sistema Nervoso Central: sedado, não responsivo a estímulos verbais, táteis e resposta inadequada a estímulos dolorosos, porém consciente. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Sem sinais meníngeos.

Desenvolvimento Puberal: Estágio P1 de Tanner com volume testicular de 2 ml bilateral

Oroscopia: língua saburral.

Evolução

Após a admissão, a criança apresentava-se muito sedada, sendo suspenso Amplictil. Porém, durante a internação evoluiu com persistência das crises convulsivas,

sendo necessário algumas doses de Diazepam e Hidantal para controle rápido das crises, com posterior reintrodução do Amplictil.

Fez uso de ceftriaxona por 10 dias, permanecendo afebril após três dias da medicação. Porém, cinco dias após término do antibiótico, retornou a febre, sendo iniciado Ampicilina-Sulbactam 150mg/kg/dia e após 5º dia trocado antibiótico por Cefepime 30mg/kg/dose, feito por 10 dias. Colhido EAS e urocultura (01/80/08) que vieram sugestivos de ITU e positiva para cândida Albicans, respectivamente iniciado fluconazol 10mg/kg/ dia, suspenso após 14 dias com resultado negativo da urocultura.

Em 11/07/08 iniciado hidrocortisona 30 mg/m²/dia, pelo aumento do ACTH, e em 20/07, foi diminuído 10 mg/m²/dia.

Em 10/08/08 iniciado Blacofeno (5mg) com aumento progressivo até 20mg/dia devido a espasticidade muscular.

Durante todo o período da internação permaneceu febril (com picos diários médios em torno de 38°C), a despeito de exames laboratoriais mostrarem que a infecção estava resolvida, o que suscitou a hipótese de “*febre neurológica*”. Havia sido programado a realização de gastrostomia, porém a presença de febre contínua gerou a contra-indicação do procedimento por parte da equipe de anestesiologia.

No dia 19/08/08 foi iniciado óleo de Lorenzo 3 ml 2x ao dia junto com a dieta, com aumento progressivo da dose para 15 ml 3x ao dia.

Em 23/08/08 teve novo diagnóstico de pneumonia, com quadro de dispnéia súbita, associado a vômitos, sendo iniciado amoxicilina-clavuranato (devido à dificuldade de acesso venoso) e após dois dias trocado por ceftriaxona por mais 10 dias.

Em 05/09/08 recebeu alta médica, total de internação 60 dias no Hospital Regional da Asa Sul, (HRAS). Hemodinamicamente estável, febril, mantendo quadro neurológico, recebendo dieta por sonda nasogástrica. Em uso de Amplictil 1mg/kg/dia, Blacofeno 1,1 mg/kg/dia, Carbamazepina 44,4mg/kg/dia, Rivotril 0,08 mg/kg/dia, Óleo de Lorenzo 15 ml 3x ao dia, Ranitidina 8,3 mg/kg/dia, Salbutamol spray de 3 em 3 horas. Com retorno e acompanhamento com neurologia pediátrica.

Em 13/09/08 mãe levou criança ao Pronto Socorro do HRAS com quadro de cianose central e desconforto respiratório evoluindo com parada cardiorrespiratória sendo

reanimado por 30 minutos. Sendo intubado e feito medidas de suporte, porém não resistiu, evoluindo a óbito.

Resultados de Exames (Sarah 22/01/08)

EEG (setembro/07): normal

TC Crânio: HD: Adrenoleucodistrofia.

RNM Crânio: HD: Adrenoleucodistrofia.

Tabela 1- Ácidos graxos de cadeia muito longa

Data	Ácidos Graxos de cadeia muito longa	
19/02/08	Resultados	Valores de Referência
Benhênico	34,67 Mmol/L	0,001-96,3
Lignocérico	57,29 Mmol/L	0,001-91,4
Hexacosanóico	2,87	0,001-1,3

Razão C 26:0/ C 22:0-0,083 (VR- 0,001-0,023) e Razão C 24:0/ C 22:0-1,65 (VR-0,001-1,39)

Tabela 2 - Valores do Cortisol sérico/ ACTH

Data	Cortisol Sérico/ ACTH	
11/07/08	Resultados	Valores de Referência
Cortisol Sérico 08:00 h	16,7 mcg/dl	5 a 25 mcg/dl
Cortisol Sérico 16:00 h	57,29 Mmol/L	0,001-91,4
ACTH	198 pg/ml	< 46

Tabela 3 - Resultado dos exames de Bioquímica coletados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) - HRAS

Bioquímica	Datas			
	04/08	11/08	15/08	21/08
Glicose	127	79		76
Uréia	22	17		13
Creatinina	0,4	0,3		
Cálcio	9,5	10,1		
TGO	36	42		
TGP	22	29		
Sódio	131	139		
Potássio	3,6	4,2		4,8
Cloreto	111	103		104
LDH	--			847
PCR	0,99	1,36	0,77	--
Proteínas totais		6,2		
albumina/ globulina		3,5		

Tabela 4 - Resultado dos exames de Hematologia coletados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) - HRAS

Hematologia	Data			
	04/08	11/08	15/08	21/08
Leucócito	19.7	10.9	8.86	9.7
Hemácias	4.01	3.71	3.71	3.39
Hemoglobina	11.3	10.6	10.5	9.5
Hematócrito	34.3	32.0	32.2	28.7
Plaquetas	394	579	495	475
Segmentados	74	75	70	73
Bastões	02	02	01	01
Linfócitos	17	14	20	20
Monócitos	06	09	06	03
Eosinófilos	01	--	--	02
VHS	40	45	55	--

Tabela 5 - Teste de Triagem para doenças Lisossômicas de depósito Nº B01-08/0017, realizado no SARAHE em 19/02/08.

SPOT TESTS	Resultados
Azul de Toluidina (mucopolissacarídios)	NEGATIVO
Brometo de CTMA (mucopolissacarídios)	NEGATIVO
Cromatografia em camada delgada	
Oligossacarídios	
Sialil-oligossacarídios (sialidoses)	
Glicosaminoglicans (mucopolissacaridoses)	Padrão Normal
Ensaio Enzimático (Leucócitos)	
Arilsulfatase A (AMD):	179 nmoles/h/mq de prot (VN: 100 a 300)
Beta-galactosidase (MPS IV B):	251 nmoles/h/mq de prot (VN: 100 a 350)
Ensaio Enzimático (Plasma)	
Hexosaminidase total (GM2):	821 nmoles/h/ml (VN: 600 a 1600)
Hexosaminidase A (GM2):	550 nmoles/h/ml
% Hexosaminidase A (GM2)	67 % (VN: 58 a 68%)

3. COMENTÁRIO DO CASO

Paciente previamente hígido, abriu um quadro de crise convulsiva tônico-clônica generalizada aos sete anos de idade. Após um mês, apresentou o 2º episódio de convulsão, quando foi iniciada investigação com neurologia pediátrica, que suspeitou de epilepsia. Solicitado EEG que veio normal, e TC e RNM que vieram com alterações sugestivas de ALD. Acompanhado também no hospital Sarah onde realizaram exames confirmatórios da doença. A tia materna e mãe confirmaram a presença da mutação no cromossomo Xq28.

Houve rápida evolução do quadro com diminuição progressiva da acuidade visual, auditiva, deambulação, fala e deglutição, progredindo para estado neurovegetativo. Foi iniciado óleo de Lorenzo como medida paliativa e mantendo medicações anticonvulsivantes. Paciente evoluiu com insuficiência respiratória súbita em domicílio (broncoaspiração?) evoluindo para óbito.

3.1 REPERCUSSÃO DO CASO NA MÍDIA

Óleo é única esperança de doença rara e letal

Medicamento revelado no filme Óleo de Lorenzo, que emocionou platéias pelo mundo, é a esperança de Edilson e Denise para salvar o pequeno Kelvi e o irmão da adrenoleucodistrofia. O mal destrói o sistema neurológico. Mas o frasco do óleo capaz de detê-lo custa R\$ 591.

Publicação: 14/08/2008 10:58 Atualização: 14/08/2008 11:40

Este é um relato feito de dor, lágrimas, luta e uma esperança de vida arrebatadora. E de como essa mesma vida, de uma hora para outra, pode mudar para sempre e alterar projetos e sonhos. Esta história, antes de qualquer coisa, espera por um milagre. Ítalo e Kelvi, dois irmãos, o mesmo diagnóstico, a mesma doença. O mais velho, Ítalo, de oito anos, está no hospital. Não anda, não fala, não enxerga mais. Alimenta-se por

sonda. Até o ano passado, era o melhor aluno da escola. Aprendeu a ler e a escrever bem depressa. Vibrou quando rabiscou o nome completo pela primeira vez. De terno branco e gravata borboleta azul, era o mais feliz na festa de formatura do jardim de infância. Fez pose para tirar retrato com o irmãozinho.

Vascaíno roxo, Ítalo adorava jogar futebol e empinar pipa. Disse certa vez à mãe que, quando crescesse, iria trabalhar na farmácia onde o pai é balconista. Em fevereiro deste ano, porém, começou a perder a visão. Pediu à mãe, como súplica: “Tira essa coisa escura dos meus olhos”. Ela lhe prometeu tirar aquela coisa dos seus olhos. Ele confiou na mãe. A mãe acreditou que o salvaria.

Kelvi, cinco anos, o filho mais novo, há dois meses começou a sentir dificuldade para andar. Tem arrastado a perna direita. E reclama que não enxerga bem. Os olhos se perdem no vazio. Mesmo de perto, tem dificuldade para ver pessoas e coisas. Tropeça e cai com facilidade.

Ítalo e Kelvi têm adrenoleucodistrofia (ALD) - doença rara que provoca mutações genéticas. Essas mutações destroem completamente o sistema neurológico. Existem, segundo os últimos registros em hospitais públicos, apenas oito casos em todo o Brasil. Não tem cura e leva o paciente a um estado vegetativo e à morte. Ítalo está há um mês no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS). Luta para continuar vivo. Kelvi, em casa, pergunta pelo irmão. Quer brincar com ele.

No domingo, Dias dos Pais, Kelvi tomou o remédio que não irá curá-lo, mas poderá evitar que a doença progrida mais rapidamente. Os pais lhe deram a primeira dose do Óleo de Lorenzo (leia Para Saber Mais). A ALD se caracteriza pelo acúmulo de ácidos graxos saturados nas células do cérebro, o que leva à destruição da mielina - substância formada de proteínas e gorduras que ajudam na condução das mensagens nervosas. Sem a mielina, os neurônios perdem a capacidade de transmitir corretamente os estímulos que fazem o cérebro funcionar.

O Óleo de Lorenzo é a mistura de dois ácidos graxos insaturados - o ácido oléico e o ácido erúico. Essa mistura evita o acúmulo dos ácidos saturados nas células e tenta restabelecer a transmissão dos estímulos nervosos. Desde que o garoto tomou a primeira dose do remédio, a mãe e o pai de Kelvi passaram a acreditar em milagre. “Não sei se é apenas ansiedade, mas o olhinho dele ficou mais vivo”, comemora a dona-de-casa Denise Araújo Cardoso, de 27 anos. O balconista de farmácia Edilson da Silva Urany, 28,

disfarça as lágrimas, segura a dor diante da mulher e do filho e continua: “Até a perna ele tá arrastando menos. A gente tem muita fé”.

Primeiros sintomas

Na tarde de terça-feira, Edilson e Denise receberam o Correio. Na casa modesta, em Santo Antônio do Descoberto (GO), 50 km do Plano Piloto, a família contou a dor ao se deparar com a doença dos dois únicos filhos. A princípio, Denise falou de culpa. É a mulher que transmite o gene para o filho. Ela é portadora, mas não a desenvolverá. “Só soube que tinha isso quando o Ítalo adoeceu e eu fiz exames específicos”, ela conta.

A gestação de Ítalo foi absolutamente tranqüila. “Até o teste do pezinho foi normal”, diz a mãe. O menino cresceu como qualquer criança saudável. Em fevereiro de 2007, aos sete anos, teve a primeira convulsão. “Ele ficou pálido e muito mole. Levamos pro hospital daqui”, ela lembra. De Santo Antônio, o menino foi encaminhado para o Hospital de Taguatinga (HRT).

Medicado, Ítalo voltou para casa. Seria apenas uma indisposição. Precisaria ficar em observação. Os pais perceberam que ele começou a ficar agitado. E caía com facilidade.

Em março, mais uma convulsão. Mais uma ida ao hospital, desta vez ao HRAS. Depois, foi encaminhado para uma consulta com uma neurologista, no Hospital de Base (HBDF). Ela suspeitou de epilepsia. No HRT, marcaram uma tomografia. Numa clínica particular, ressonância. Os resultados foram levados para uma especialista, no Hospital Anchieta, em Taguatinga. Não havia mais o que contestar: Ítalo tinha ALD.

A médica falou sobre o que poderia acontecer com o menino. “Eu disse a mim mesma: ‘Ela só pode tá errada. Meu filho tá bem’. Eu não me conformei com aquele diagnóstico”, lembra Denise. Em fevereiro deste ano, o pior aconteceu: Ítalo parou de andar. Em abril, não mais enxergou. Os pais conseguiram uma consulta no Hospital Sarah. A equipe de genética confirmou o diagnóstico.

Dor e esperança

O mundo de Edilson e Denise desabou. Se Ítalo tinha a doença, provavelmente Kelvi a teria também. Os exames ratificaram. O filho mais novo padecia do mesmo mal. Como não havia apresentado sintomas clínicos, os médicos chegaram a sugerir um transplante de medula. Na última hora, uma ressonância detectou uma mancha de gordura no cérebro. O transplante não adiantaria. Há dois meses, Kelvin começou a andar com dificuldade. E a perder, pouco a pouco, a visão.

Uma médica do Anchieta falou sobre o filme O Óleo de Lorenzo para Denise. “No começo deste ano, eu assisti com meu marido. Choramos muito, ficamos tristes, mas também tivemos mais esperança”, conta a mãe. E continuou, comovida: “Foi quando entendemos tudo sobre a doença e o que poderia acontecer com nossos filhos. Hoje, quando eu chego no hospital e vejo o Ítalo eu sei que ele me reconhece, mesmo que não fale nem me enxergue mais”.

A luta agora seria para ir atrás do Óleo de Lorenzo, remédio caro, não disponível na rede pública. Uma médica do HRAS disse aos pais que valeria a pena tentar. “No Ítalo, como os sintomas estavam mais avançados, talvez não fizesse mais efeito. Mas no Kelvi seria importante experimentar”, conta Edilson. E começou a luta. Até mesmo contra alguns médicos, contrários à idéia. Aos pais, uma mulher de jaleco branco, despreparada e insensível, sentenciou, sem meias palavras: “É muito caro esse custo pro Estado. E além do mais as chances de recuperação são mínimas. Quem garante que vai dar certo”.

O neurologista pediatra Sérgio Henrique Veiga, do HRAS, resolveu se juntar aos pais, na esperança da vida. Acredita no Óleo de Lorenzo e o receitou para Ítalo e Kelvi. O mais novo começou a tomar o remédio no Dia dos Pais. O mais velho, internado, tomará depois que se curar completamente da pneumonia e fizer um procedimento cirúrgico para colocação de uma sonda no estômago.

Cada frasco de 500 ml do óleo custa R\$ 591. Dá apenas para duas semanas. A medicação, produzida nos Estados Unidos e no Canadá, é vendida por um distribuidor de São Paulo, sob severa prescrição médica. Denise e Edilson, que ganha R\$ 700 como balconista de farmácia, saíram à luta. Santo Antônio do Descoberto fez uma corrente de solidariedade para juntar dinheiro. Teve bingo, rifa, partida de futebol beneficente. Até a igreja entrou na campanha.

Na semana passada, chegaram dois frascos do Óleo de Lorenzo. No Dia dos Pais, Kelvi tomou as primeiras doses. Feliz, perguntou à mãe: “Tem que tomar pra ficar grande e forte, né?”. Ela lhe garantiu que sim. Edilson e Denise sabem que o remédio não é a cura da doença, apenas retardará os danos que ela causará. “Mas faremos qualquer coisa pra retardar os sintomas dela”, reflete a mãe. Enxugando as lágrimas, o pai emenda: “É nossa única esperança, a única chance de lutar enquanto houver vida. E não importa quanto tempo a vida vai durar”. Junto à Secretaria de Saúde, a família luta para conseguir o medicamento. “Encaminhamos toda a papelada. Agora só falta a resposta do governo”, aguarda Edilson, apreensivo e com nenhuma certeza.

Naquela casa modesta de paredes azuis, aconteceu uma história improvável. Os dois únicos filhos de Denise e Edilson têm uma doença rara. Lentamente perdem a capacidade de se relacionar com o mundo. Vivem agora à espera de um milagre. E se agarraram a um óleo, o de Lorenzo, como a única esperança de suas vidas.

Óleo da vida: drama dos garotos Ítalo e Kelvi comove leitores

Publicação: 14/08/2008 17:50 Atualização: 14/08/2008 18:32

O telefone da família de Ítalo, de oito anos, e Kelvi, cinco, não parou de tocar, desde as primeiras horas da manhã de hoje. Os dois irmãos de Santo Antônio do Descoberto (GO), cidade distante 50 km de Brasília, têm adrenoleucodistrofia, doença genética que destrói o sistema nervoso central e leva o paciente a viver em estado vegetativo. O **Correio Brasiliense** contou, na edição de hoje, o drama da família. Ainda no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), onde o filho mais velho está internado, a dona-de-casa Denise Araújo Cardoso, 27, começou a receber as primeiras chamadas. Era gente querendo saber mais detalhes sobre a doença, se solidarizando e perguntando como podia ajudar.

O pai, Edilson Urany, 28, que trabalha como balconista de farmácia e ganha R\$ 700 por mês, se comoveu: "Nunca pensei que a gente fosse receber tanta ligação. Isso é sinal de Deus". Os irmãos precisam tomar uma medicação cara e importada, que custa R\$ 591 e dura apenas 15 dias. O remédio não lhes trará a cura, mas evitará que os sintomas

danosos - como surdez, cegueira e paralisia motora completa - se instalem mais rapidamente. Chamado Óleo de Lorenzo, o remédio foi revelado no filme de mesmo nome. O drama do cinema comoveu platéias no mundo inteiro, em 1992. Quem puder ajudar, qualquer doação será sempre bem-vinda.

Irmãos com doença rara e letal recebem dinheiro para comprar Óleo de Lorenzo

Publicação: 21/08/2008 08:49 Atualização: 21/08/2008 08:57

Tarde de quarta-feira, 14h30min. Kelvi, de cinco anos, chega ao quarto do hospital e olha o irmão fixamente. Toca-o com carinho no braço. Depois o beija na testa. É beijo de quem gosta. Quer que ele levante dali, pra brincar de pique-esconde e pique-pega. Mas Ítalo, 8, de bermuda laranja e camisa verde, não responde. Na verdade, o irmão mais velho de Kelvi não anda, não fala nem ouve mais. Há oito meses, jogava futebol, empinava pipas e era o melhor aluno da sala. Mas ainda há esperança. Não de cura, mas de que os sintomas danosos da doença cessem. Pelo menos retardem mais um pouco.

Kelvi também tem a mesma doença. Começou a arrastar a perninha direita e tem reclamado de alguma coisa que o impede de enxergar. Apesar de tudo, essa ainda é uma história de esperança. E de como qualquer fiapo de esperança pode representar um milagre. Na verdade, milagres têm o tamanho do que se possa dar a eles.

No Dia dos Pais, 10 de agosto, Kelvi começou a tomar um remédio que pode fazer com que os sintomas demorem a comprometer sua vida. Passou a arrastar menos da perna. A visão ficou menos escura. Kelvi tem esbarrado menos nas coisas pela casa. E já disse à mãe: “Vou tomar o remédio pra ficar forte e crescer do tamanho do céu”. Há dois dias, no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), onde está internado há pouco mais de um mês, Ítalo tomou pela primeira vez o mesmo remédio. Uma tia que passou a noite toda com ele - enquanto a mãe, exausta, descansava em casa - testemunhou, com alegria na voz, o que viu: “Ele não chorou nem ficou agitado. Até a febre passou”.

A doença é tão rara que existem apenas oito casos dela em todo o Brasil. Na quinta-feira passada, o Correio contou, com exclusividade, o drama dos dois irmãos de Santo Antônio do Descoberto (GO) - cidade do Entorno goiano, a 50km do Plano Piloto.

Ítalo e Kelvi têm adrenoleucodistrofia (ALD), doença rara e letal que destrói o sistema neurológico. E o medicamento que ambos passaram a tomar na tentativa de amenizar os sintomas do mal foi revelado no filme O Óleo de Lorenzo, que emocionou platéias pelo mundo inteiro, em 1992.

No filme, estrelado por Susan Sarandon e Nick Nolte, baseado numa história real, os pais de Lorenzo não se conformaram com o diagnóstico dos médicos. Mais do que isso: não aceitaram o tempo de vida que deram ao menino, então com seis anos. Mergulhados em bibliotecas e vasculhando livros, Mickaela e Augusto Odone estudaram tudo sobre a rara doença. Descobriram um remédio que podia retardar o pior. Mas esbarraram no preconceito, na desinformação e na impaciência daquela gente de jaleco branco, que, na sua total arrogância, não os escutaram.

A alegação para não reconhecer o remédio era de que não havia comprovação científica. Lorenzo, que não chegaria à adolescência, segundo esses próprios médicos, morreu de pneumonia, no dia 30 de maio deste ano, aos 30 anos. Hoje, alguns cientistas são categóricos: o Óleo de Lorenzo não traz a cura da doença, mas pode ajudar na estabilização dos sintomas.

E a batalha de Edilson da Silva Urany, de 28 anos, e de Denise Araújo Cardoso, 27, pais de Ítalo e Kelvi, também tem sido grande. Peregrinaram por quase todos os hospitais públicos e alguns particulares do DF. Primeiro, veio o diagnóstico terrível. Depois, a batalha para buscar a melhor conduta. Uma médica do Hospital Anchieta lhes falou pela primeira vez do filme O Óleo de Lorenzo. Aconselhou-os a assistir. Eles se enxergaram nos pais de Lorenzo. Choraram. E também se encheram de esperança. Descobriram que em São Paulo uma distribuidora importava o medicamento dos Estados Unidos e do Canadá.

Mas esbarraram no primeiro golpe: não podiam comprar o remédio. Um frasco de 500ml do óleo custa R\$ 591. E dá apenas para duas semanas. Edilson é balconista de farmácia, ganha R\$ 700 por mês. Denise é dona-de-casa. Uma endocrinologista do Hospital Universitário de Brasília (HUB) lhes disse, comovida: “Se fosse meu filho, eu daria o Óleo de Lorenzo”. Denise chorou. Sabia que não teria condições de comprar. A rede de saúde pública do DF não dá a medicação. Outra médica, de um hospital público - na sua prepotência e insensibilidade assustadoras - desdenhou, sem meias palavras: “Pra que fazer o Estado pagar medicamento tão caro? Não vai adiantar mesmo. É desperdício”.

O balconista de farmácia e a dona-de-casa contaram com a ajuda daquela gente simples de Santo Antônio Descoberto. A comunidade se juntou e fez bingos, rifas, torneio de futebol beneficente. Até a igreja colaborou. Edilson e Denise conseguiram comprar dois fracos do Óleo de Lorenzo. Há 20 dias, Kelvi, que apresenta sintomas mais brandos da doença, começou a tomar o remédio. Na noite de quarta-feira, receitado pelo neuropediatra do HRAS Sérgio Henrique Veiga - que acredita na vida e prometeu aos pais que daria o óleo para os dois, Ítalo também iniciou o tratamento.

Justiça

Há uma semana, o telefone dos pais de Ítalo e Kelvi não pára de tocar. A ajuda vem de todos os lados. “É de Brasília, do Entorno e até de outros estados”, diz o pai. “Eu nunca pensei que as pessoas fossem ainda tão boas. A gente não sabe nem como agradecer. É a prova de Deus”. As doações em dinheiro na conta não cessaram. Junto com tanta solidariedade, uma boa notícia - A Defensoria Pública do Distrito Federal entrou na história.

A defensora Emmanuela Furtado, 37, ajuizou ação contra o GDF para o governo arcar com as despesas do remédio. “Eu fiquei constrangida quando o pai, aqui na minha frente, ainda me agradeceu, humildemente. É um direito da família, um dever do Estado”, reflete, comovida, Emmanuela. No fim da noite de ontem o GDF informou que, apesar de não ter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vai autorizar a compra do medicamento, mesmo.

A ação já chegou à mesa do juiz Rômulo de Araújo Mendes, da 5ª Vara de Fazenda Pública, para que ele se pronuncie sobre o caso. “Se a gente receber o óleo do governo, todo o dinheiro que as pessoas depositaram na nossa conta será usado para adaptar o quarto do Ítalo, quando ele tiver alta, e deixar parecido ao do hospital”, informa o pai. A mãe, resignada, desabafa: “Não importa como ele vai voltar. A gente só quer que ele viva do nosso lado o tempo que Deus quiser”. Kelvi faz planos para quando Ítalo voltar: “A gente vai jogar futebol na escolinha, né, mãe?”. Ela responde que sim. Ele acredita nela. No hospital, Kelvi beija o irmão. Pede baixinho pra ele conversar. Milagres são do tamanho do que se quer sentir. Ou viver.

Óleo é única esperança de doença rara e letal

Medicamento revelado no filme *Óleo de Lorenzo*, que emocionou platéias pelo mundo, é a esperança de Edilson e Denise para salvar o pequeno Kelvi e o irmão da adrenoleucodistrofia. o mal destrói o sistema neurológico. Mas o frasco do óleo capaz de detê-lo custa R\$ 591.

Publicação: 14/09/2008 16:35 Atualização: 14/09/2008 20:11

O menino Ítalo Gustavo de Araújo Urany, 8 anos, morador de Santo Antônio do Descoberto (GO) que sofria de adrenoleucodistrofia (ALD,000,,), doença rara e letal, foi enterrado na manhã deste domingo (14/09) após morrer às 13h25 de sábado, no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS). Cerca de 2 mil pessoas passaram pelo velório do garotinho, cujo drama era acompanhado desde 14 de agosto pelo **Correio Braziliense**. Moradores de Brasília que conheciam a história do garoto apenas pelo jornal, se deslocaram até a Câmara dos Vereadores de Santo Antônio, a 45 quilômetros de capital federal, para dizer adeus a Ítalo. Ele foi sepultado no cemitério Memorial Campo da Paz, por volta das 11h.

Desconsolada, a mãe de Ítalo, Denise Araújo Cardoso, afirmou que sua esperança reside agora no filho mais novo, Kelvi de Araújo Urany, 5 anos, que sofre da mesma doença de Ítalo.

Kelvi toma desde agosto deste ano o medicamento *Óleo de Lorenzo*, fabricado nos EUA e no Canadá e distribuído no Brasil por um laboratório de São Paulo. Cada frasco do remédio custa R\$ 591 e dura apenas duas semanas. O pai de Ítalo e Kelvi, Edílson da Silva Urany, tem renda de R\$ 700, e o remédio precioso vinha sendo adquirido com ajuda de amigos e doações. Ítalo, o filho mais velho, que estava internado no HRAS, começou a tomar a medicação após melhorar de uma pneumonia e fazer uma cirurgia para colocar uma sonda no estômago. Entretanto, ontem, começou a passar mal durante a madrugada. Levado para o Hospital da Asa Sul, sofreu uma parada respiratória e não resistiu.

A ALD se caracteriza pelo acúmulo de ácidos graxos nas células do cérebro, o que causa a destruição da mielina, responsável por produzir proteínas e gorduras, que ajudam na condução de mensagens nervosas. Sem a substância, os neurônios perdem a

capacidade de funcionamento. O resultado é perda gradual de movimentos, visão, sensibilidade. Os pais de Ítalo e Kelvi esperam conseguir o medicamento caro contra a doença - que não traz a cura, apenas retarda o aparecimento dos sintomas – junto à Secretaria de Saúde. Enquanto isso, continuam dependendo de solidariedade para ajudar Kelvi, que já arrasta uma das perninhas e se queixa de dificuldades de visão. O telefone para contato da família é 8414 5562. A conta para depósito de auxílio financeiro é conta corrente 11151-1, agência 4654-4, Banco do Brasil.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ADRENOLEUCODISTROFIA

A Adrenoleucodistrofia é uma enfermidade que acomete o sistema nervoso e células do córtex adrenal. Três principais fenótipos são observados em pacientes do sexo masculino. A forma infantil manifesta mais comumente idades entre quatro e oito anos. Trata de desordem de déficit de atenção ou hiperatividade; com progressivo comprometimento da cognição, comportamento, visão, audição, e função motora, segue como sintomas iniciais e, muitas vezes, levar à total incapacidade no prazo de dois anos. O segundo fenótipo, manifesta mais frequentemente no final dos vinte anos; com paraparesia progressiva, distúrbios do esfíncter, disfunção sexual, e muitas vezes, prejudicada função adrenocortical; todos os sintomas são progressivos ao longo de décadas. O terceiro fenótipo a doença Addison apresenta insuficiência adrenal primária com idade entre dois anos até idade adulta e mais comumente antes dos 7,5 anos, sem evidências de anormalidades neurológicas, no entanto, partes dos pacientes desenvolve adrenomielopatia (AMN). Outros que têm início mais tardio (idade 35 anos ou mais tarde) no qual doença mais leve. (KUMAR, 1995). . Aproximadamente 50% das mulheres heterozigotas são assintomáticas, mas a outra metade, manifestam sinais e sintomas, porém de menor gravidade e intensidade.

4.2 FORMAS BÁSICAS DA DOENÇA

1) Neonatal

Manifesta-se nos primeiros meses de vida. Os genes anormais que causam a forma neonatal da ALD não estão localizados no cromossomo X, o que significa que pode afetar tanto meninos quanto meninas (WANDERS, 1998; TAKANO, 1999).

- **Período de sobrevida:** cinco anos.
- **Sintomas:** Retardo mental; disfunção adrenal; deterioração neurológica; degeneração retinal; convulsões; hipertrofia do fígado; anomalias faciais; músculos fracos.

2) Clássica ou infantil

Forma mais grave da ALD, desenvolvida por cerca de 35% dos portadores da doença. Manifesta-se no período de quatro a 10 anos de idade.

- **Período de sobrevida:** 10 anos.
- **Sintomas:** Problemas de percepção; disfunção adrenal; perda da memória, da visão, da audição, da fala; deficiência de movimentos de marcha; demência grave.

3) Adulto, Adrenomieloneuropatia (AMN)

Forma mais leve que a clássica. Manifesta-se no início da adolescência ou no início da idade adulta.

- **Período de sobrevida:** Décadas.
- **Sintomas:** Dificuldade de deambulação; disfunção adrenal; impotência; incontinência urinária; deterioração neurológica.

4) ALD em mulheres

Embora a doença se manifeste principalmente em homens, as mulheres portadoras também podem desenvolver uma forma leve da ALD, com sintomas como ataxia e fraqueza ou paralisção dos membros inferiores.

5. ETIOPATOGENIA

Na ALD, a atividade anormal dos peroxissomos leva a um acúmulo excessivo de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) constituídos de 24 ou 26 átomos de carbono em tecidos corporais, sobretudo no cérebro e nas glândulas adrenais. A consequência desse acúmulo é a destruição da bainha de mielina, o revestimento dos axônios das células nervosas, afetando, assim, a transmissão de impulsos nervosos (TAKANO, 1999).

O gene defeituoso que ocasiona a doença está localizado no locus Xq-28(braço longo do cromossomo X na banda 28) do cromossomo X. Tal gene é responsável pela codificação de uma enzima denominada ligase acil CoA gordurosa, que é encontrada na membrana dos peroxissomos e está relacionada ao transporte de ácidos graxos para o interior dessa estrutura celular. Como o gene defeituoso ocasiona uma mutação nessa

enzima, os AGCML ficam impedidos de penetrar nos peroxissomos e se acumulam no interior celular. Os mecanismos precisos através dos quais os AGCML ocasionam a destruição da bainha de mielina ainda são desconhecidos (PETERS, 2005).

A ALD é uma doença de depósito peroxissomal, já que a função anormal dos peroxissomos leva a um acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) com 24 e 26 carbonos, em tecidos corporais, especialmente nas glândulas adrenais e no cérebro, deste modo, a bainha de mielina que circunda os axônios é destruída constituindo uma doença desmielinizante, causando problemas neurológicos e uma insuficiência adrenal característica, chamada de doença de Addison. Enquanto uma pequena parte dos AGCML provém da dieta, a maior parte é derivada da produção endógena. O acúmulo destes ácidos graxos em pacientes com adrenoleucodistrofia resulta da incapacidade de degradação destas mesmas substâncias (SHAPIRO *et al.*, 2005).

O defeito bioquímico chave parece ser a alteração da função de uma enzima chamada ligase acil CoA gordurosa capaz de ativar indiretamente uma reação química de transporte definida do peroxissomo. Todas as células do nosso corpo contêm os peroxissomos com exceção das hemácias. Os peroxissomos são abundantes em neurônios durante as duas primeiras semanas após o nascimento e nos processos oligodendrogliais que formam as bainhas de mielina. Os peroxissomos contêm 40 enzimas envolvidos em beta-oxidação de AGCML, processo de síntese de plasmogênio e decomposição de peróxido de hidrogênio. Na ALD encontramos uma mutação no gene que codifica a enzima ligase acil CoA. Este gene está localizado no cromossomo Xq-28 e já foram identificadas 110 mutações. A função desta enzima não está totalmente compreendida, mas sabe-se que ela é encontrada na membrana do peroxissomo e relaciona-se ao transporte de ácidos graxos para o interior da organela. Quando ocorre a mutação da enzima, os AGCML não podem penetrar nos peroxissomos e se acumulam no interior da célula (RESNICK, 2005).

A adrenoleucodistrofia é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, o que significa que afeta predominantemente os homens e é transmitida por mulheres portadoras que podem manifestar um grau leve da doença. Pelo fato das mulheres apresentarem dois cromossomos X e os homens somente um, elas não deveriam manifestar a doença, mas algumas mulheres portadoras da mutação do gene X-ALD podem manifestar a doença devido a inativação de dos cromossomos X com o alelo normal. Os homens só contam com um cromossomo X e um cromossomo Y, portanto, os

homens com a mutação do gene localizado no cromossomo X, carecem do mecanismo compensatório e manifestam os sintomas da enfermidade (PETERS, 2005).

Uma mulher portadora do X-ALD tem as seguintes possibilidades de descendência: 25% de chance de ter um filho normal, 25% de chance de ter um filho afetado, 25% de chance de ter uma filha normal e 25% de chance de ter uma filha portadora heterozigota (WANDERS, 1998).

Como em cada uma das enfermidades ligada ao sexo, se um homem afetado tiver filhos, todos seus filhos serão normais, mas se tiver filhas, todas suas filhas serão portadoras da doença (MAHMOOD, 1999).

6. QUADRO CLÍNICO

A ALD pode apresentar diferentes variantes fenotípicas, isso ocorre de acordo com a expressão do gene mutado. A forma clássica que aparece na infância é a mais grave e inicia-se em crianças entre quatro e 10 anos de idade. Aproximadamente 35% dos pacientes com X-ALD desenvolvem essa forma da doença. Inicialmente os sintomas são: problemas de aprendizagem, de percepção, falta de concentração, perda da memória a curto e em longo prazo, deficiência visual, deficiência dos movimentos de marcha e mudanças de personalidade e comportamento. A insuficiência adrenal ou doença de Addison pode resultar num aumento da pigmentação da pele, hipoglicemia, fraqueza e aumento da suscetibilidade ao estresse (AUBOURG, 2003).

Existem diferentes tipos de adrenoleucodistrofia, em função da idade do início dessa enfermidade; ALD neonatal: inicia-se durante os primeiros meses de vida, normalmente no período neonatal. Os lactantes começam com uma deteriorização neurológica e apresentam desenvolvimento dos sinais de disfunção do córtex das adrenais, quase todos os pacientes sofrem retardo mental e falecem antes dos cinco anos de idade. A ALD infantil ou clássica é também conhecida por doença de Schilder, tem seu início na infância ou adolescência, o quadro degenerativo neurológico evolui até uma demência grave, com deteriorização da visão, da audição, da fala e da marcha, falecendo precocemente. A ALD adulta ou adrenomieloneuropatia (AMN) é uma forma mais leve

que a anterior, começa no final da adolescência ou no início da fase adulta, os sintomas mais importantes são: insuficiência das glândulas adrenais, vários graus de dificuldade de deambulação devido a espasticidade muscular, incontinência urinária e impotência. A deterioração neurológica se instaura lentamente durante décadas. Nesta forma clínica, os sinais de insuficiência das adrenais podem demorar muitos anos para aparecer (SINGH, 1998).

Aproximadamente 4% das mulheres portadora do X-ALD desenvolve sintomas neurológicos moderados em seus últimos anos de vida. Os sintomas clínicos limitam-se normalmente a uma perda sensitiva moderada e uma neuropatia periférica. O comprometimento do cérebro é raro e a função adrenal permanece intacta (MAHMOOD, 1999).

O período de evolução da forma cerebral fatal é de uns 10 anos, com total deterioração do sistema nervoso do paciente, deixando-o restrito ao seu leito.

Quadro 1 - Quadro clínico da adrenoleucodistrofia

Forma	Início dos Sintomas	Quadro Clínico Neurológico	Disfunção Adrenal	Sobrevida
Neonatal	Primeiros meses de vida	Deterioração neurológica, retardo mental	Presente	Cinco anos

Clássica ou Infantil	Entre quatro e 10 anos de idade	Problemas de percepção, perda da memória, da visão, da audição, da fala, deficiência dos movimentos de marcha, demência grave	Presente	10 anos
Adulta (AMN)	Entre 15 e 19 anos de idade	Dificuldade de deambulação, incontinência urinária, impotência, deterioração neurológica	Presente	Décadas

Fonte: <http://www.myelin.org/attachments/contentmanagers/11/scishow.swf>.

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de X-ALD é baseado em achados clínicos. A RNM é sempre anormal em pacientes do sexo masculino com sintomas neurológicos e, muitas vezes, dá o primeiro diagnóstico. Pesquisa no plasma da concentração de ácidos graxos de cadeia longa (VLCFA) revela níveis anormais em 99% dos homens com X-ALD. O aumento da concentração de VLCFA no plasma e/ou de cultura de fibroblastos da pele está presente em aproximadamente 85% dos afetados do sexo feminino e 20% dos portadores têm resultado normal da concentração plasmática de VLCFA. Análise genética molecular do gene ABCD1, o único gene associado com X-ALD, clinicamente está disponível, é utilizado principalmente no contexto de aconselhamento genético para a determinação da transportadora em estado de risco do sexo feminino e parentes para o diagnóstico pré-natal (AUBOURG, 2003).

A X-ALD/AMN é diagnosticada clinicamente através dos sinais e sintomas característicos e com uma análise laboratorial de sangue específico, em que se detecta a quantidade de ácidos graxos de cadeia muito longa. Este teste é sempre exato no sexo masculino, no entanto aproximadamente 20% das mulheres portadoras não mostram

valores elevados de AGCML, dando, portanto um valor de "falso negativo". Já um teste baseado na análise de DNA, assegura com exatidão o caráter do portador (BAUMANN, 2003).

8. TRATAMENTO

O tratamento é de suporte; tratar os sintomas do paciente e seus familiares. É fundamental para o cuidado das conseqüências da progressão da doença para melhor qualidade de vida. As opções terapêuticas na X-ALD podem incluir terapia de reposição hormonal, transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT) e dietoterapia com óleo de Lorenzo (LOES, 1994).

O tratamento da insuficiência das glândulas adrenais é bastante eficaz. Esta doença será fatal se não for tratada com administração de mineralocorticóides e de glicocorticóides para compensar a ausência destas substâncias. Os espasmos musculares são tratados com medicamentos anticonvulsivantes. No entanto, o comprometimento do sistema nervoso central, a principal causa de deterioração física e mental, é o principal desafio para os pesquisadores, por ser irreversível (MOSER, 2007).

A terapia definitiva para esta doença no momento não existe. Alguns estudos experimentais estão sendo realizados obtendo algum êxito com o transplante de medula óssea e uma dieta baseada no "azeite ou óleo de Lorenzo". O óleo de Lorenzo é uma combinação de ácido oléico e de ácido erúico. Este azeite parece atuar reduzindo a velocidade da síntese endógena dos ácidos graxos em quatro semanas de tratamento, normalizando os índices no plasma e lentificando a deterioração neurológica, porém, pequena quantidade do ácido erúico presente no "*Óleo de Lorenzo*" ultrapassa a barreira hematoencefálica. É de importância fundamental seguir uma dieta com restrição de ácidos graxos saturados. Novas terapias com levostatina e 4-fenilbutirato foram propostas recentemente e estudos experimentais estão sendo realizados para determinar até que grau estes medicamentos são benéficos. A terapia gênica está em estudo em cobaias (SILVERI *et al.*, 2004).

8.1. DIETOTERAPIA COM ÓLEO DE LORENZO

O objetivo da dietoterapia é normalizar os níveis plasmáticos dos *VLCFAs*, através da restrição da ingestão de ácido hexacosanóico (dieta hipogordurosa) associada à ingestão de óleo de Lorenzo, no qual inibe a biosíntese dos *VLCFAs*.

A dieta consiste em:

- 1). Óleo de Lorenzo;
- 2). Restrição de ácido hexacosanóico e gorduras;
- 3). Suplementação energética e vitamínico-mineral, quando necessário;
- 4). Suplementação de ácidos graxos essenciais (AGEs).

O Óleo de Lorenzo consiste em uma mistura de quatro partes de trioleato de glicerol (fonte de ácido oléico) e um parte de trierucato de glicerol (fonte de ácido erúico). Sua composição nutricional é apresentada abaixo.

Quadro 2 – Informação nutricional do Óleo de Lorenzo

Informação Nutricional	Por 100 ml
-------------------------------	-------------------

Energia	807 Kcal
Proteína	Não adicionada
Carboidrato	Não adicionado
Gorduras totais, das quais:	89,7g
Saturadas	3,2g
Monoinsaturadas	83,5g
Poliinsaturadas	3,1g
Trans	0g
Perfil de ácidos graxos	
Ácido oléico (C18:1)	62.2771 mg
Ácido erúico (C22:1)	16.378 mg
Ácido linoléico (C18:2)	2.790 mg
Ácido alfa - linolênico (C18:3)	138 mg
Outros Ácidos graxos	7.623 mg

Fonte: <http://www.myelin.org/attachments/contentmanagers/11/scishow.swf>.

O Óleo de Lorenzo é rico em ácidos graxos monoinsaturados. O seu consumo “*sobrecarrega*” estas enzimas, fazendo com que priorizem a biosíntese dos ácidos graxos insaturados de cadeia muito longa, conseqüentemente inibindo a biosíntese dos *VLCFAs*. Portanto, o consumo do óleo de Lorenzo, o qual inibe a síntese endógena dos *VLCFAs*, associado a uma dieta hipogordurosa e restrita nestas gorduras, contribui para a normalização dos níveis plasmáticos de *VLCFAs* e prevenção da evolução do quadro clínico nestes pacientes.

A dose diária recomendada é 20% do valor calórico total da dieta, o que equivale a aproximadamente 2 a 3ml/Kg/dia. Geralmente os níveis plasmáticos de *VLCFAs* normalizam após 4 semanas de uso do óleo. Apresentação é em um frasco de vidro de 500 ml.

Quadro 3 - Dose diária sugerida de óleo de Lorenzo.

Idade (anos)	Ingestão energética estimada (Kcal/dia)	Requerimento total diário de óleo de Lorenzo (ml) (20% do total energético)
1 a 3	1230	30
4 a 6	1715	45
7 a 10	1970	50
F 11 a 14	2220	55

onte: <http://www.myelin.org/attachments/contentmanagers/11/scishow.swf>.

Recomenda-se a administração da dose total diária em duas a três porções. Não há relatos em literatura de que a administração em uma única dose altere o efeito do óleo, mas isto não é recomendado, pois pode ocasionar diarreia. O óleo de Lorenzo pode ser administrado puro ou misturado a outros alimentos permitidos, como leite desnatado, iogurte desnatado ou sucos de frutas. Não recomendado seu uso para fritar, assar ou cozinhar alimentos.

O óleo de Lorenzo não se mistura completamente e de forma uniforme aos alimentos, portanto, quando consumido em mistura a bebidas, recomenda-se que seja oferecido à criança em copo com tampa e opaco, para que a aceitação não seja prejudicada pelo odor de óleo ou aparência. Produto fechado deve ser mantido local da geladeira, em uma temperatura de 20°C, e prazo de validade de dois anos. Produto aberto manter em uma temperatura de 4°C e ser consumido dentro de um mês.

O óleo de Lorenzo não é recomendado para lactentes menores de 18 meses, pois pode interferir na biosíntese de ácido docosahexaenóico (DHA), o qual é demandado em altas quantidades nesta fase para o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central. Geralmente o óleo é indicado para crianças e adolescentes do sexo masculino. Alguns estudos estão sendo conduzidos em pacientes de outras faixas etárias, mas ainda não são conclusivos. Não existe consenso sobre até que idade a terapia com Óleo de Lorenzo deve ser mantida. Os efeitos adversos da dietoterapia com Óleo de Lorenzo,

podem apresentar discretas elevações das enzimas hepáticas, trombocitopenia, queixas gastrointestinais, gengivite e redução dos ácidos graxos essenciais no plasma.

Não existe terapia definitiva para a ALD até o momento. No seu tratamento, alimentos ricos em AGCML, como espinafre, queijo e carne vermelha, devem ser restringidos na dieta. Segundo estudos, a dieta baseada no “azeite ou óleo de Lorenzo” tem obtido êxito, especialmente quando administrada antes da aparição dos sintomas. O “óleo de Lorenzo” é uma composição obtida através da mistura de ácido erúico e ácido oléico. O tratamento da disfunção adrenal, através da administração de hormônios, por exemplo, e os transplantes de medula também são outros tipos de medidas adotadas no tratamento da ALD (MAHMOOD, 1999).

Resultados favoráveis foram obtidos com transplante de medula óssea em um menino de oito anos com lesões neurológicas. O doador foi um gêmeo dizigótico compatível, não afetado pela X-ALD. Após o transplante, houve um desaparecimento do déficit neurológico e a ressonância magnética mostrou atividade normal de sistema nervoso central; a função cognitiva, alterada antes do tratamento, apresentou-se, após o transplante, como no doador da medula. Os níveis de VLCFA plasmático apresentaram-se normais, mesmo com alimentação convencional, demonstrando que a introdução de células da medula óssea, enzimaticamente competentes, foi suficiente para afetar e regular o metabolismo de VLCFA (VARGAS et al., 2000).

As enzimas deficientes na X-ALD estão presentes em excesso nos transplantes e talvez uma "troca" (transplante) parcial seria suficiente para influenciar o curso da doença. O maior interesse é a reversão das lesões neurológicas iniciais. O mecanismo desta reversão não é claro. Sugere-se que células derivadas da medula óssea alcancem o sistema nervoso central, o que seria facilitado, talvez, pela infiltração linfocítica perivascular. Outros mecanismos também precisam ser considerados, tais como, o efeito de intensa imunossupressão e a normalização dos níveis de VLCFA plasmáticos. Os efeitos favoráveis sobre o SNC dão a esperança de que a introdução de genes normais, nas células da medula óssea dos próprios pacientes, também possa ser benéfico, colocando os pacientes X-ALD como candidatos à terapiagênica (MOSER, 1997; SINGH et al., 1998; RESTUCCIA et al., 1999).

9. PREVALENCIA

A incidência de ALD é de cerca de 1 para cada 10.000 indivíduos. As possibilidades de descendência a partir de uma mulher portadora da ALD são: (BERMAN *et al.*, 2001).

25% de chances de nascer um filho normal;

25% de chances de nascer um filho afetado;

25% de chances de nascer uma filha normal;

25% de chances de nascer uma filha portadora heterozigota.

As chances de descendência para um homem afetado, por sua vez, são:

Se tiver filhas, serão todas portadoras do gene, porém normais;

Se tiver filhos, serão todos normais;

10. PROGNÓSTICO

Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar a variabilidade das formas clínicas da ALD: a primeira é que a mutação do gene da ALD seria uma condição necessária, mas não suficiente para desenvolver uma lesão cerebral. Este último só poderia se desenvolver caso o paciente fosse portador de "variantes normais" de outros genes ditos modificadores, cuja expressão no cérebro tornaria este suscetível ao desenvolvimento de lesões cerebrais desmielinizante. A outra hipótese, do fenótipo (manifestação clínica) de base da ALD é a respeito da AMN. Nesta hipótese, o dano cerebral desmielinizante seria em grande parte secundário, acidental, sob a influência de fatores do meio ambiente. É

possível que os pacientes portadores da mutação do gene ALD não sejam capazes de reparar uma lesão desmielinizante mínima que em indivíduos não portadores da mutação do gene ALD poderiam apresentar cura espontânea (SINGH, et al, 1998).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD), a qual foi primeiramente descrita em 1923, até 1976 era considerada uma doença rara neurodegenerativa de meninos e inexoravelmente fatal. O defeito genético e as anormalidades bioquímicas estão atualmente estabelecidos. Pesquisas têm demonstrado que: (1) Há um amplo espectro de expressões fenotípicas. Pelos menos 50% dos portadores de X-ALD são adultos com manifestações mais leves, sendo que mulheres portadoras podem também tornar-se sintomáticas. A X-ALD é freqüentemente diagnosticada erroneamente como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em meninos, e como esclerose múltipla em adultos de ambos os sexos, sendo uma causa não muito incomum de doença de Addison; (2) A incidência da X-ALD é estimada em 1:17.000 em todos os grupos étnicos, aproximadamente a mesma da fenilcetonúria; (3) Os diagnósticos pré-natal e pré-sintomático não invasivo são disponíveis; a triagem familiar e o aconselhamento genético são fundamentais para sua prevenção; (4) Novos tratamentos, quando introduzidos precocemente, são promissores. A triagem neonatal deve se tornar disponível, e uma maior atenção para a X-ALD e suas várias formas clínicas será uma nova abordagem pró-ativa para a doença (MAHMOOD, 1999).

O exame pré-natal é possível para gestações de mulheres que são portadoras, em quem o risco de ter uma criança afetada do sexo masculino é de 25% (ou 50% se o feto é conhecido por ser do sexo masculino). O procedimento usual é determinar sexo realizando análise cromossômica em células fetais obtidas por amostragem vilo corial (CVS) em cerca de 10-12 semanas de gestação ou por amniocentese, em cerca de 15-18 semanas de gestação. Se o for cariotípica 46, XY e se a doença causar mutação foi identificada em um membro da família, de DNA a partir de células fetais podem ser analisadas causa da mutação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUBOURG, P; CHAUSSAIN, J. L. Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease. **Horm Res**, v. 59, n. 1 suppl. 2003. p.104–5.

BAUMANN, M; KORENKE, G. C. Haematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. **Eur J Pediatr**. v. 162, 2003. p. 6–14.

BERGER, J; MOSER, H.W, FORSS-PETTER, S. Leukodystrophies : recent developments in genetics, molecular biology, pathogenesis and treatment. **Curr Opin Neurol**. v.14, 2001. p. 305-312.

BEZMAN, L; MOSER, A.B; RAYMOND, G.V. Adrenoleukodystrophy : incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. **Ann Neurol**. v. 49, 2001. p. 512–7.

CORZO, D; GIBSON, W; JOHNSON, K; MITCHELL, G; LEPAGE, G. Contiguous deletion of the X-linked adrenoleukodystrophy gene (ABCD1) and DXS1357E: a novel neonatal phenotype similar to peroxisomal biogenesis disorders. **Am J Hum Genet** v. 70, 2002. p. 1520–31.

CHAMPE, PAMELA C.; HARVEY, RICHARD, A; **Bioquímica ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre : Artes Médicas, 2000.

DODD, A. et. al. Mutations in the adrenoleukodystrophy gene. **Hum Mutat.** v. 9, 1997. p. 500–11.

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. **J Pediatr.**v. 146, 2005. p. 528–32.

FEIGENBAUM, V. et. al. Mutational and protein analysis of patients and heterozygous women with X-linked adrenoleukodystrophy. **Am J Hum Genet.** v. 58, 1996. p. 1135–44.

JORDE; CAREY; BAMSHAD; WHITE; **Genética Médica.** 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000.

KEMP, S; PUJOL, A; WATERHAM, HR. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. **Hum Mutat.** v. 18, 2001. p. 499–515.

KEMP, S. et. al. A.B. Gene redundancy and pharmacological gene therapy: implications for X-linked adrenoleukodystrophy. **Nat Med.** v.4, 1998. p. 1261–8.

LOES, D.J. et. al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. **Neurology.** v. 61, 2003. p. 369–74.

MAHMOOD, A. et. al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. **Pediatr Transplant** , v. 9, n. 7 suppl. 2005. p. 55–62.

MENKES, J.H. The Leukodystrophies. **N Eng J Med.** v. 332, 1990. p.54-55.

MOSER, A.B; MOSER, H.W. The prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. **Prenat Diagn.** v. 19, 1999. p. 46–8.

MOSER, H.W; BERGIN, A. Adrenoleukodystrophy. **Endocrinol Metab Clin, N Amer,** 1991.

_____. et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. **Ann Neurol.** v. 45, 1999. p. 100–10.

_____. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. **Brain,** v. 120, n.8, 1997. p. 1485–508.

_____; RAYMOND, G.V; Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. **Arch Neurol.** v. 62, 2005. p. 1073–80.

_____.et al.. X-linked adrenoleukodystrophy. **In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS (eds) The Metabolic Basis of Inherited Disease.** 8 ed. McGraw-Hill : New York, . 2001. p. 3257-302.

PAN, H. et al. ABCD1 gene mutations in Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. **Pediatr Neurol.** ; v. 33. 2005. p. 114–20.

PETERS, C. et. al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. **Blood.** v. 104, 2004. p. 881–8.

RESNICK, I.B; ABDUL; HAI, A. Treatment of X-linked childhood cerebral adrenoleukodystrophy by the use of an allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen. **Clin Transplant.** v. 19, 2005. p. 840–7.

RESTUCCIA, D. et al. Neurophysiologic follow-up of long-term dietary treatment in adult-onset adrenoleukodystrophy. **Neurology**, v. 52, n. 4, 1999. p. 810-15,

SHAPIRO, E.et.al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. **Lancet**. v.356, 2000. p. 713-8.

SILVERI M. et. Al. Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy : symptom score and urodynamic findings. **J. Urol**. v.171, 2004. p.2651-3.

SINGH, I; et al. Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy [letter]. **N. Engl. J. Med**. v.339,1998. p. 702-3.

SINGH, I; PAHAN, K; KHAN, M. Lovastatin and sodium phenylacetate normalize the levels of very long chain fatty acids in skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy. **FEBS Lett**. v. 426, 1998. p. 342-6.

TAKANO, H; KOIKE, R; ONODERA, O; SASAKI, R; TSUJI, S. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of 29 unrelated Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. **Arch Neurol**. v.56, 1999. p. 295-300.

VARGAS, C. R. et al. Clinical and biochemical findings in 7 patients with X-linked adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 4, 2000. p. 697-701.

WANDERS, R.J; MOOYER, P.W; DEKKER, C. VREKEN, P. X-linked adrenoleukodystrophy: improved prenatal diagnosis using both biochemical and immunological methods. **J Inherit Metab Dis**. v.21, 1998. p. 285-7.