

## ACEITE DE LORENZO EN EL TRATAMIENTO DE LA ADRENOLEUCODISTROFIA: ¿ESPERANZA O REALIDAD?

**García Pellicer, J.**, *Licenciado en Farmacia, FIR I*; **Monte Boquet, E.**, *Doctor en Farmacia, Farmacéutico Adjunto*; **Galduf Cabañas, J.**, *Licenciado en Farmacia, FIR III*; **Chicano Piá, P.**, *Licenciado en Farmacia, FIR I*.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari La Fe. Valencia.

### Palabras clave:

Aceite de lorenzo. Adrenoleucodistrofia. Adrenomiélonuropatía.

### Resumen:

Se revisa la utilización del aceite de lorenzo para el tratamiento de la adrenoleucodistrofia, tanto en su forma infantil (adrenoleucodistrofia propiamente dicha) como en la forma adulta (adrenomiélonuropatía). Se describe el caso clínico de un paciente afectado de adrenomiélonuropatía tratado con aceite de lorenzo y a partir del mismo se realiza una actualización de estas patologías y sus posibles tratamientos, incidiendo fundamentalmente en la eficacia y seguridad del aceite de lorenzo.

El aceite de lorenzo resulta ineficaz para detener el progreso clínico de la adrenoleucodistrofia y de las formas moderadas o severas de la adrenomiélonuropatía, mientras que en los casos leves de esta última puede que tenga algún efecto beneficioso. Actualmente se considera la posible capacidad preventiva del aceite de lorenzo como su característica más prometedora.

Los efectos adversos de la terapia con aceite de lorenzo son trombocitopenia y linfocitopenia.

### Key words:

Lorenzo's oil. Adrenoleukodystrophy. Adrenomyeloneuropathy.

### Summary:

We review the use of Lorenzo's oil for the treatment of adrenoleukodystrophy (the infantile form) and adrenomyeloneuropathy (the adult

form). We report a patient with adrenomyeloneuropathy treated with Lorenzo's oil, and update these conditions and the different treatments, emphasizing the efficacy and safety of Lorenzo's oil.

Lorenzo's oil is not effective to stop clinical progression of adrenoleukodystrophy and moderate and severe forms of adrenomyeloneuropathy; however, it may exert some benefic effect in mild cases of adrenomyeloneuropathy. At the moment, the most promising feature of Lorenzo's oil is its potential preventive effect.

Adverse effects of Lorenzo's oil treatment are thrombocytopenia and lymphocytopenia.

*Farm Hosp 1996; 20: 1-7*

## INTRODUCCION

La adrenoleucodistrofia (ALD), antiguamente denominada enfermedad de Schilder, hace referencia a un grupo de desórdenes neurológicos degenerativos, caracterizado por una desmielinización nerviosa y una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFAs) en los tejidos y fluidos del organismo, que afecta a uno de cada 20.000 varones (1).

La forma cerebral infantil de la enfermedad, propiamente la ALD, afecta a un 48 por 100 de los pacientes con el defecto bioquímico de esta enfermedad. La adrenomiélonuropatía (AMN) o forma adulta de la enfermedad, menos frecuente que la anterior, afecta a un 25 por 100 de los pacientes.

La terapia más utilizada en la actualidad para el tratamiento de estas patologías es el aceite de lorenzo, una mezcla de cuatro partes de glicerol trioleato y una de glicerol trieruciato (triglicérido sintético del ácido erúxico, derivado del aceite de colza, purificado y libre de VLCFAs), que proporciona un producto con un 20 por

*Correspondencia:* Javier García Pellicer. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Fecha de recepción: 23-8-1995.

100 en ácido erúico (C22:1) y un 80 por 100 en ácido oleico (C18:1), el cual, combinado con una dieta que restringe la ingesta de VLCFAs, reduce e incluso normaliza los niveles de VLCFAs en el plasma de los pacientes afectados por la ALD (2-4).

## CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La anomalía metabólica primaria de la ALD consiste en una acumulación de VLCFAs debido a la incapacidad, de origen genético, de degradarlos a través de la betaoxidación. Esta ruta degradativa, debido a la larga longitud de estos ácidos grasos, se localiza en unos orgánulos subcelulares denominados peroxisomas, en lugar de en las mitocondrias. La ALD está asociada a una deficiencia de la enzima «CoA ligasa peroxisomal de ácidos grasos de cadena muy larga», enzima ésta que activa los ácidos grasos libres a las formas éster de acil-CoA antes de la degradación oxidativa. Estudios más recientes sugieren que el defecto genético de la ALD no radica en la enzima en sí misma, sino más bien en una proteína de la membrana peroxisomal, denominada proteína-ALD, la cual es necesaria para introducir la enzima dentro del peroxisoma (5). Se trata de una proteína de 75 kDa, perteneciente al grupo de las proteínas transportadoras dependientes del ATP (6). Por ello, en ausencia de una oxidación peroxisomal normal, los VLCFAs se acumulan, siendo ésta la causa que conlleva la aparición de los síntomas clínicos.

Esta proteína defectuosa está codificada por un gen situado en la zona q28 del brazo largo del cromosoma X, por lo que la ALD es una enfermedad ligada al sexo (7), de modo que es transmitida por las mujeres, aunque es en los hombres donde se desarrolla.

La evaluación clínica de esta enfermedad es complicada debido a las diferentes manifestaciones fenotípicas que presenta. La forma cerebral infantil afecta a un 48 por 100 de los pacientes con el defecto bioquímico de la enfermedad. En los primeros años de vida estos niños son normales, manifestándose los primeros síntomas de forma más frecuente entre los cuatro y los ocho años de edad. Estos síntomas se deben a un proceso de desmielinización cerebral y se caracterizan por alteraciones del carácter, en forma de retraimiento, agresividad, memoria débil e incluso demencia. Estos síntomas antes o después van acompañados de alteraciones visuales, con pérdida de la visión debido a ceguera cortical. Otros síntomas que suelen aparecer son alteraciones progresivas de la marcha, disartria, disfagia y sordera (8). Tras la aparición de los síntomas neurológicos se progresa rápidamente hasta un estado vegetativo, usualmente antes de dos años, que suele acabar con la muerte del paciente. El período de supervivencia, una vez alcanzado el estado vegetativo, es aproximadamente de uno a cinco años, aunque en casos aislados se ha prolongado (2, 9, 10). La rápida progresión neurológica asociada a la ALD parece ser debida a una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas (11). Así, un estudio de Powers (12) muestra datos que avalan la existencia de una respuesta inmune natural en el proceso de des-

mielinización asociado a la ALD, mediada predominantemente por astrocitos reactivos, macrófagos, células T y citoquinas.

La forma adulta de la enfermedad, menos frecuente que la anterior, afecta a un 25 por 100 de los pacientes, con una edad media al inicio de la enfermedad de 27,6 años. La enfermedad progresa lentamente durante décadas y aunque es una enfermedad incapacitante severa, es compatible con la supervivencia de los pacientes hasta los setenta años. En el proceso de degeneración se ven envueltos el cordón espinal principalmente y los nervios periféricos (13, 14), manifestándose los síntomas neurológicos en forma de paraparesias espásticas progresivas y neuropatías periféricas. Estos pacientes también suelen desarrollar insuficiencia adrenal, hipogonadismo, impotencia, alteraciones de los esfínteres, disfunción cerebelosa y demencia (8). Parece ser que, a diferencia de la ALD, este fenotipo está asociado a una pequeña o nula respuesta inflamatoria (15).

Aproximadamente un 10 por 100 de los pacientes que muestran el defecto bioquímico de la ALD padecen síndrome de Addison sin implicación neurológica, aunque muchos pacientes de este grupo desarrollarán con el tiempo la AMN. Así, algunos recientes estudios, como el de Jorge (16), el de Schafer (17) y el de Blevins (18), indican la conveniencia de estudiar la posible existencia de AMN en todos los pacientes afectados por síndrome de Addison, ya que esta parece ser una causa etiológica importante de esta afectación endocrina, hablando incluso de que es dependiente de la edad, es decir, cuanto antes se manifiesta el síndrome de Addison, mayores posibilidades existen de que sea debida a una AMN.

Otro 10 por 100 de pacientes con la deficiencia bioquímica de la ALD permanecen libres de disfunciones neurológicas o endocrinas. El 7 por 100 restante de pacientes presenta fenotipos menos usuales. Entre ellos destacar la ALD neonatal, desorden autosómico recesivo caracterizado por una disfunción peroxisomal generalizada con un cuadro muy similar al síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger. En estos pacientes se producen crisis en los primeros días de vida, retraso psicomotor en la infancia, alteración pigmentaria retinal y frecuentemente muerte antes de los cuatro años (8).

Los diferentes fenotipos a menudo coexisten dentro de la misma familia e incluso entre hermanos, lo que sugiere la posibilidad de manifestaciones variables del mismo gen anormal (8). Además de los fenotipos manifestados en los varones, las mujeres portadoras, y a su vez transmisoras del defecto genético de la ALD, suelen ser asintomáticas, aunque algunas de ellas pueden desarrollar síntomas neurológicos moderados en forma de paraparesias moderadas en etapas tardías de su vida (5). Debido al amplio margen fenotípico se requiere que las intervenciones terapéuticas sean consideradas por separado para cada uno de los fenotipos principales.

El diagnóstico clínico se realiza mediante pruebas neurológicas y pruebas endocrinas, aunque el diagnóstico definitivo se confirma por la presencia de niveles elevados de VLCFAs en plasma y cultivos de fibroblastos epiteliales (8). El ácido hexacosanoico (C26:0) es el

ácido graso más consistentemente elevado y por ello se considera diagnóstico del desorden (9, 10, 19). De hecho, únicamente se encuentran elevados los niveles de VLCFAs en la ALD, AMN y en pacientes con alteraciones peroxisomales generalizadas. Pacientes con dieta cetogénica también pueden presentar niveles elevados de VLCFAs en plasma, pero no los presentan en el cultivo de fibroblastos (8).

El diagnóstico de la ALD también conlleva importantes implicaciones acerca de asesoramiento genético a los padres, posibilidad de tener más hijos varones, probabilidad de que estén enfermos, etc. Por otro lado, el diagnóstico prenatal se realiza mediante análisis de células del líquido amniótico o de muestras de las vellosidades coriónicas (8).

En un intento de hallar una relación entre algún dato analítico objetivo y el estado clínico de la enfermedad, un estudio reciente de Phillips (20) muestra una correlación significativa entre el nivel de proteína básica de mielina en el fluido cerebroespinal y la situación clínica. Sin embargo, no se encuentra correlación con el nivel de proteínas totales, las citoquinas o la producción de inmunoglobulinas.

## TRATAMIENTO

Para el tratamiento de la ALD y de la AMN se han investigado diferentes líneas terapéuticas, aunque los estudios llevados a cabo muestran resultados dispares, la mayoría poco alentadores. Las principales líneas estudiadas son (2):

1. **Terapia conjunta de aceite de lorenzo con restricción dietética de VLCFAs.**

2. **Trasplante de médula ósea.** Esta línea terapéutica parece ser beneficiosa en determinadas circunstancias (11). Así ha tenido éxito en un niño con síntomas tempranos de desmielinización cerebral. Además en un estudio más amplio de Moser (15) sobre 14 pacientes tratados mediante trasplante de médula ósea, los resultados muestran, aunque de forma aún prematura, cómo esta terapia frena la progresión de la enfermedad en pacientes con moderados síntomas neurológicos.

3. **Terapia inmunosupresora.** Su finalidad es reducir la respuesta inflamatoria en la materia blanca, ya que ésta parece ser la causa de la rápida progresión de la incapacidad neurológica y que puede estar mediada por citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), principalmente en la ALD.

4. **Terapia inmunoestimuladora.** Se han ensayado altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas junto con la terapia dietética, siendo los resultados decepcionantes (5). Así un estudio de Cappa (21), desarrollado durante veinte meses sobre seis pacientes a los que se les aplicó una terapia inmunomoduladora con altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas en conjunción con la terapia dietética y aceite de lorenzo, muestra la incapacidad de las inmunoglobulinas para detener la enfermedad, obteniéndose los mismos resultados tanto en estos pacientes tratados como en los que no recibieron la terapia inmunomoduladora. En otros estudios, Wong (22) también muestra la falta de eficacia de esta terapia y

Murai (23) presenta el caso de dos pacientes, uno de los cuales no respondió a la terapia inmunoestimuladora y el otro sí.

5. **Terapia genética.** Se basa en el reciente aislamiento del gen defectuoso causante de la ALD. Esta terapia, en combinación con el trasplante de médula ósea u oligodendrocitos, puede ser la mayor esperanza para el tratamiento de los pacientes sintomáticos.

## CASO CLINICO

Paciente varón de treinta y nueve años que acude al hospital en enero de 1993 por alteración progresiva de la marcha de aproximadamente once años de evolución, que en el último mes había empeorado hasta el punto de no poder realizarla sin ayuda. El paciente refiere impotencia anterior a la instauración de los síntomas neurológicos, incontinencia urinaria y fecal desde hace tres-cuatro años, cambios en el comportamiento con notable pérdida de memoria y un mes antes ligera pérdida de la visión. Buen estado general, aunque con dificultad para tragar saliva. No refiere dolor de ningún tipo, ni síncope, ni mareos, ni otros síntomas vegetativos.

En la exploración del paciente al ingreso se detectó atrofia testicular, incontinencia de esfínteres, pérdida de piezas dentales, claro deterioro intelectual, debilidad global en extremidades con notable hipotonía en brazos y espasticidad en piernas, paraparesias en extremidades, alteración paretoatáxica de la marcha y síntomas piramidales.

Dentro de los antecedentes hay que destacar la existencia de un primo hermano del paciente diagnosticado de probable AMN, aunque incompletamente estudiado. Presentaba deterioro intelectual, paraparesia lenta progresiva, resonancia magnética típica de leucodistrofia y posible hipogonadismo de similares características que nuestro paciente. Además un tío materno del paciente, fallecido hacía veinte años, presentaba una sintomatología de similares características que comenzó a manifestarse a la edad de veinticinco años.

El juicio diagnóstico al ingreso fue deterioro intelectual con síntomas piramidales, posible ALD e hipogonadismo.

Como pruebas diagnósticas se solicitaron hemograma/smac, estudio de lípidos (VLCFAs), electromiograma, electroencefalograma, resonancia magnética cerebral, TAC, test de TRH más GnRH y prueba de potenciales evocados.

Tanto el hemograma como el test hormonal y el electroencefalograma fueron normales. El electromiograma detectó una grave neuropatía axonal. El TAC detectó una marcada atrofia de la protuberancia y pedículos cerebrales con dilatación del tercer ventrículo. La resonancia magnética cerebral fue típica de leucodistrofia. Posteriormente, en abril del mismo año, los niveles elevados en plasma de ácidos grasos de 26 átomos de carbono configuraron el diagnóstico de AMN. En febrero de 1995 pruebas de ADN detectaron la mutación del gen de la X-ALD tanto en el paciente como en su madre.

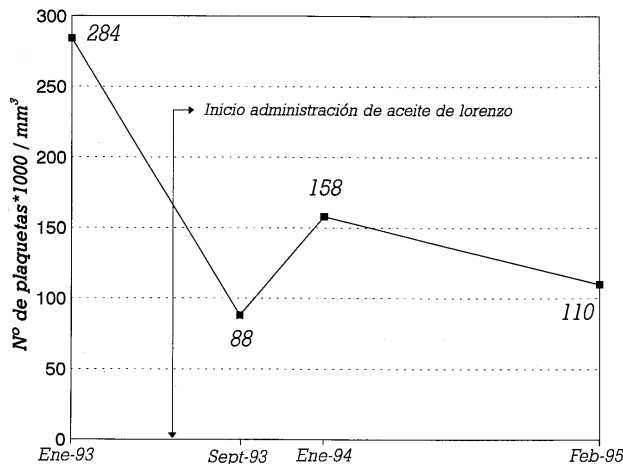


Figura 1.—Recuento de plaquetas.

Se le instauró un tratamiento con aceite de lorenzo que comenzó a primeros de junio de 1993. Aproximadamente cinco semanas después se normalizaron los niveles de VLCFAs en plasma.

Tres meses y medio después de iniciado el tratamiento la exploración neurológica no detectó cambios clínicos en el paciente, siendo buena la tolerancia al aceite de lorenzo. A los cinco meses y medio el paciente permanecía estable, aunque no distinguía el color rojo del verde, siendo imposible determinar si esto era debido al deterioro intelectual o a una alteración visual. A los siete meses y medio el paciente estaba clínicamente algo mejor y la resonancia magnética no detectó progresión de la enfermedad. A los once meses el paciente mostró una evidente mejoría de la marcha y equilibrio. Cedió la ataxia y no existía dismetría ni temblor. A los dieciséis meses el paciente había perdido memoria y caminaba sin ayuda, aunque con inseguridad y miedo. No se apreció mejoría, pero tampoco empeoramiento. A los veinte meses y medio se detectó una ligera progresión clínica de la enfermedad, precisando ayuda para la marcha y comprendiendo solamente órdenes sencillas. A los veintitrés meses, en la última visita efectuada al hospital, la enfermedad había seguido progresando y el paciente hacía tiempo que ya no se levantaba de la silla de ruedas.

Desde el inicio de la terapia con aceite de lorenzo se le realizaron al paciente sucesivos recuentos de plaquetas, cuyos resultados se muestran en la figura 1, observándose un descenso pronunciado de su número.

## TERAPIA CON ACEITE DE LORENZO

El fundamento del uso del aceite de lorenzo, terapia utilizada en el caso clínico presentado, está basada en un trabajo de Rizzo (24) que muestra cómo la adición de ácidos grasos monoinsaturados, caso del ácido oleico, reduce los niveles de VLCFAs en cultivos de fibroblastos epiteliales de pacientes afectados por ALD, probablemente descendiendo el grado de síntesis de estos VLCFAs saturados, por competición con el sistema enzimático microsomal de elongación. El ácido erúrico

evidenció tener un potente efecto depresor sobre la síntesis endógena de VLCFAs.

La instauración de una dieta que restringe el aporte de VLCFAs exógenos, junto con aceite de lorenzo, ha sido la base de varios estudios diseñados para determinar la eficacia terapéutica de este tratamiento. Entre ellos destaca el de Rizzo (4), el cual mostró una disminución efectiva de los niveles plasmáticos de ácido hexacosanoico en ocho pacientes con ALD tras una terapia con aceite de lorenzo. En seis pacientes con una sintomatología moderada o avanzada, el deterioro neurológico siguió progresando, mientras que en dos pacientes levemente afectados no mostraron progreso de la enfermedad tras diez y diecinueve meses, respectivamente, después de iniciada la terapia. Todos estos pacientes fueron tratados con una dieta baja en grasas.

En otro estudio desarrollado por Uziel (3), con 20 pacientes afectados por ALD, se observó normalización en los niveles de ácido hexacosanoico, pero no una mejora clínica tras seguir la dieta con aceite de lorenzo. Los pacientes presintomáticos permanecieron sin síntomas tras un año de iniciar el tratamiento, mientras que los pacientes con síntomas moderados y severos empeoraron o no mostraron mejoría. Todos estos pacientes fueron sometidos a una dieta con restricción de ácido hexacosanoico y un suplemento de aceite de lorenzo.

Estos estudios demuestran que la terapia conjunta del aceite de lorenzo y una restricción dietética no tiene un efecto sustancial en el curso de la forma cerebral infantil de la ALD una vez se han desarrollado los síntomas neurológicos. Es posible que debido a lo fulminante de este fenotipo de la ALD no exista tiempo suficiente para que tenga efecto una terapia modificadora de lípidos.

Por contra, en los pacientes con AMN, en los cuales existe más tiempo para que actúe la terapia modificadora de lípidos, cabría esperar algún efecto positivo.

En un estudio de Aubourg (25), de dos años de duración, que incluyó 14 hombres con AMN, cinco mujeres heterocigóticas sintomáticas y cinco jóvenes con AMN preclínico, no se encontró beneficio clínico relevante en la terapia con aceite de lorenzo asociada a una dieta. El progreso clínico de la enfermedad se monitorizó entre dieciocho y cuarenta y ocho meses. Aunque los niveles de ácido hexacosanoico bajaron a valores normales hacia las diez semanas de iniciar el tratamiento, no hubo mejora clínica en ningún paciente.

En otro estudio de Kaplan (26), mediante la utilización de potenciales evocados, se muestra cómo a pesar de la reducción de los niveles plasmáticos de VLCFAs a sus valores normales no se detiene la desmielinización nerviosa y, por tanto, continúa la progresión clínica de la enfermedad.

En el caso clínico que se presenta los efectos que se obtienen son similares, puesto que se ha conseguido una normalización de los niveles de VLCFAs en plasma, mientras que la sintomatología, aunque en un primer momento pareció mejorar, ha seguido progresando.

Así, a la luz de estos estudios, el aceite de lorenzo no parece ser una terapia efectiva en los pacientes afectados por AMN con sintomatología moderada o grave; únicamente algunos autores (1, 11) apuntan una posible eficacia en los pacientes con sintomatología leve, as-

pecto aún pendiente de confirmación por estudios más amplios.

En un intento de explicar estos resultados algunas hipótesis apuntan que los efectos adversos derivados de la acumulación de ácido erúxico podrían mitigar cualquier beneficio de la reducción de VLCFAs. También pudiera ser que de forma similar a la fenilcetonuria no exista respuesta a la corrección de la anomalía bioquímica, una vez se haya instaurado el daño neurológico. En tal caso, sólo un tratamiento previo a la aparición de los síntomas neurológicos sería efectivo.

Sin embargo, otra hipótesis apunta que parece ser que los niveles de VLCFAs disminuyen en el plasma y otros tejidos, pero no en la médula espinal o en el tejido cerebral. Así estudios iniciales en animales mostraron que al ácido erúxico le costaba más penetrar en el cerebro que en otros tejidos. Posteriormente, Rasmussen (27) realizó un estudio en el cual se comparaban los niveles de VLCFAs y de ácido erúxico en diferentes tejidos del organismo, mediante estudios post mortem de grupos de pacientes, unos tratados con aceite de lorenzo y otros no. Se observó que la terapia con aceite de lorenzo disminuía los VLCFAs en plasma, tejido adiposo e hígado, aunque no ocurría lo mismo en el cerebro. A su vez se encuentran elevados niveles de ácido erúxico en los diferentes tejidos excepto en el cerebro (20). Otro estudio similar de Poulus (28) presenta idénticos resultados. Todo ello parece indicar que el ácido erúxico es incapaz de penetrar en el cerebro, siendo ésta la posible causa del aparente fracaso del tratamiento con aceite de lorenzo.

Ante la ineficacia mostrada por el aceite de lorenzo en la remisión de los síntomas de la enfermedad, en la actualidad los estudios se centran en su capacidad para prevenir el desarrollo de manifestaciones neurológicas en pacientes que aún no las hayan desarrollado, aspecto muy discutido y todavía no resuelto. En definitiva se busca conocer si se puede obtener un efecto igual de beneficioso que el logrado en niños con el defecto bioquímico de la fenilcetonuria cuando siguen una dieta restrictiva en fenilalanina.

El problema radica en la complicada evaluación de la acción preventiva en la ALD debido al hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes escapa de la forma cerebral infantil incluso sin terapia, aunque posteriormente desarrollen otros fenotipos como la AMN.

En un estudio llevado a cabo por Moser (11) se trataron 61 pacientes asintomáticos con aceite de lorenzo, con una duración de tratamiento entre unos pocos meses y cuatro años. De estos pacientes, uno desarrolló la forma cerebral infantil, siete presentaron un incremento de la anomalía cerebral a través de imágenes de resonancia magnética y los restantes no sufrieron progreso de la enfermedad. Por otro lado, los resultados preliminares de otro estudio más reciente, desarrollado también por Moser (29), muestran que al menos doce meses después del inicio del tratamiento un 60 por 100 de los pacientes no desarrollaron cambios en su estado clínico o neurorradiológico y sólo en un 17 por 100 de los pacientes restantes se produjo un incremento significativo de la enfermedad.

Los resultados de los citados trabajos apuntan un posible efecto preventivo del aceite de lorenzo. Sin em-

bargo, dado que existen casos en los que a pesar de administrarlo se desarrolla la enfermedad, no puede afirmarse de forma absoluta dicha capacidad preventiva. Por tanto, este aspecto tendrá que ser confirmado mediante futuros estudios diseñados a tal efecto.

Respecto a los efectos adversos hay que destacar que la terapia con aceite de lorenzo es generalmente bien tolerada. Se han detectado principalmente dos efectos adversos, trombocitopenia y linfocitopenia, siendo el primero de ellos el más documentado.

En un estudio de Zinkham (30) el recuento medio de plaquetas, antes y después de doce meses de iniciado el tratamiento con aceite de lorenzo, disminuyó en un 40 por 100. En este estudio se observó que los niveles de ácido erúxico en las plaquetas estaban marcadamente elevados, mientras que los niveles de ácido linoleico (C18:3) y ácido araquidónico (C20:4) estaban reducidos. En varios de los pacientes que desarrollaron la trombocitopenia se encontró una correlación inversa entre el número de plaquetas y los niveles de ácido erúxico. La trombocitopenia revertió a los dos-tres meses de suspender el tratamiento con el aceite de lorenzo.

Asimismo, estudios realizados por los mismos autores, mediante grupos de pacientes a los que se les administraba dietas con aceite de semilla de colza, unos con alta y otros con baja concentración de ácido erúxico, les llevaron a la conclusión de que el aceite causal de la trombocitopenia es dicho ácido.

En un estudio de Zierz (31) se llevó a cabo un seguimiento de cinco pacientes en tratamiento con aceite de lorenzo. Todos ellos presentaron trombocitopenia, aunque ninguno de ellos sufrió hemorragias. La trombocitopenia desapareció al poco tiempo de suspender el tratamiento. La administración posterior de ácido erúxico en incrementos diarios de dosis mostró un descenso del recuento de plaquetas claramente dependiente de la dosis de ácido erúxico. Además, una biopsia de la médula ósea no evidenció una disminución de la megacariocitopoyesis. Tanto en este estudio como en otro de Strockler (32) se hace referencia al significativo aumento del volumen de las plaquetas de los pacientes afectados por la trombocitopenia. Otros estudios llevados a cabo por Aubourg (25) y por Unkring (33) confirman la trombocitopenia producida por el aceite de lorenzo, por lo que se recomienda que los pacientes afectados por ALD y en tratamiento con aceite de lorenzo sean sometidos a frecuentes controles del número de sus plaquetas, ya que esta trombocitopenia puede limitar la dosis diaria máxima de ácido erúxico (30, 31).

En el caso clínico que se presenta se observó un significativo descenso en el número de plaquetas, aunque se trataba de una trombocitopenia sin relevancia clínica.

Respecto al segundo efecto adverso, el estudio de Unkring (33) muestra que tratamientos de larga duración (veinticuatro a cuarenta y tres meses) con aceite de lorenzo pueden inducir una linfocitopenia severa con inmunosupresión e infecciones recurrentes. En dicho estudio los niveles de linfocitos volvieron a la normalidad entre las seis y nueve semanas después de suspender el tratamiento con aceite de lorenzo. Es de destacar el hecho de que en todos los casos la linfocitopenia sólo ocurriera pasados veinticuatro meses desde el inicio

del tratamiento. Los modelos observados de la linfocitopenia difieren del curso de la trombocitopenia, lo que sugiere un mecanismo de génesis diferente (33). Se recomienda que los pacientes afectados por ALD y en tratamiento con aceite de lorenzo sean también sometidos a frecuentes controles del número de sus linfocitos a fin de prevenir posibles complicaciones infecciosas (33).

En el caso clínico presentado tan sólo se dispone de niveles de linfocitos previos a la administración del aceite de lorenzo y a los pocos meses de haber iniciado el tratamiento, estando todos ellos dentro de valores normales.

## CONCLUSIONES

En base a los estudios publicados hasta el momento, el aceite de lorenzo, junto con una dieta restrictiva en VLCFAs, a pesar de normalizar los niveles plasmáticos de estos VLCFAs, no parece ser una terapia efectiva frente a la ALD, al ser incapaz de detener el progreso clínico de la enfermedad. En el caso de la AMN, tampoco parece ser una terapia efectiva en los pacientes con sintomatología moderada o grave, mostrando sin embargo, alguna posible eficacia en los pacientes con sintomatología leve, aspecto aún pendiente de su confirmación por estudios más amplios. Debido a esta pobre capacidad curativa, es de prever que en el futuro el aceite de lorenzo se utilice como terapia adyuvante de alguna otra línea terapéutica que muestre resultados beneficiosos para los pacientes afectados por esta enfermedad.

La capacidad preventiva del aceite de lorenzo, principalmente en la AMN y en menor grado en la ALD, parece ser la característica más prometedora y positiva de esta terapia. Sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios más amplios y duraderos para determinar su capacidad preventiva real.

Debido a los efectos de la terapia con aceite de lorenzo, se recomienda que los pacientes sean sometidos a frecuentes controles del número de plaquetas y linfocitos, a fin de prevenir posibles complicaciones hemorrágicas o infecciosas.

Finalmente, queremos destacar que, en nuestra opinión, a pesar de la falta de eficacia de la terapia con aceite de lorenzo y debido a la gravedad de los síntomas de la enfermedad junto al sencillo control de sus efectos adversos, parece razonable su administración tanto a pacientes afectados de ALD como de AMN, mientras no se desarrollen otras alternativas terapéuticas eficaces.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yanovsky V y Schroeder D. *Lorenzo's oil therapy of adrenoleukodystrophy*. Ann Pharmacol 1995; 29: 312-3.
2. Mosser H W. *Lorenzo oil therapy for adrenoleukodystrophy: A prematurely amplified hope*. Ann Neurol 1993; 34: 121-2.
3. Uziel G, Bertini E, Bardelli et al. *Experience on the therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy*. Dev Neurosci 1991; 13: 274-9.
4. Rizzo W B, Leshner R T, Odone A et al. *Dietary eucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy*. Neurology 1989; 39: 1415-22.
5. Rizzo W B. *Lorenzo's oil, hope and disappointment*. N Engl J Med 1993; 329: 801-2.
6. Aubourg P. *Adrenoleukodystrophy and other peroxisomal diseases*. Curr Opin Genet Dev 1994; 4: 407-11.
7. Mosser J, Douar A M, Sarde C O et al. *Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters*. Nature 1993; 361: 726-30.
8. Rowland L P. *Merritt's textbook of neurology*, 8.ª edición. Philadelphia: Lea Febiger, 1989.
9. Koike R, Tsuji S, Ohno T et al. *Physiological significance of fatty acid elongation system in adrenoleukodystrophy*. J Neur Sci 1991; 103: 188-94.
10. Bizzozero O A, Zuniga G y Lees M B. *Fatty acid composition of human myelin proteolipid protein in peroxisomal disorders*. J Neurochem 1991; 56: 872-8.
11. Moser H W. *Lorenzo's oil*. Lancet 1993; 341: 544.
12. Powers J M, Liu Y, Moser A B y Moser H W. *The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: Cells, effector molecules and pathogenetic implications*. J Neuropathol Exp Neurol 1992; 51: 630-43.
13. Mosser H W y Mosser A B. *Adrenoleukodystrophy (X-linked)*. En: Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S, Valle D, editores. *The metabolic basis of inherited disease*, 6.ª edición, vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1989: 1511-32.
14. Griffin J W, Goren E, Schaumburg H H, Engel W K y Loriaux L. *Adrenomyeloneuropathy: A probable variant of adrenoleukodystrophy*. Neurology 1977; 27: 1107-13.
15. Moser H W, Moser A B, Smith K D et al. *Adrenoleukodystrophy: Phenotypic variability and implications for therapy* (abstract). J Inherit Metab Dis 1992; 15: 645-64.
16. Jorge P, Quelhas D, Oliveira P, Pinto R y Nogueira A. *X-linked adrenoleukodystrophy in patients with idiopathic Addison disease*. Eur J Pediatr 1994; 153: 594-7.
17. Schafer J R, Ehlez K, Steinmetz A et al. *Adrenomyeloneuropathy. A frequent cause of Addison's disease* (abstract). Dtsch Med Wochenschr 1994; 119: 327-31.
18. Blevins L S, Shankroff J, Moser H W y Ladenson P W. *Elevated plasma adrenocorticotropin concentration as evidence of limited adrenocortical reserve in patients with adrenomyeloneuropathy*. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 78: 261-5.
19. Rizzo W B, Phillips M W, Damman A L et al. *Adrenoleukodystrophy: Dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels*. Ann Neurol 1987; 21: 323-9.
20. Phillips J P, Lockman L A, Shapiro E G et al. *CSF findings in adrenoleukodystrophy: Correlation between measures of cytokines, IgG production, and disease severity*. Pediatr Neurol 1994; 10: 289-94.
21. Cappa M, Bertini E et al. *High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 69-70.
22. Wong V. *Adrenoleukodystrophy in a chinese boy*. Brain Dev 1992; 14: 276-7.
23. Murai H, Sasagasoko N et al. *Gadolinium-MRI findings of two adrenoleukodystrophy cases treated with gammaglobulin* (abstract). Rinsho-Shinkeigaku 1992; 32: 416-20.

24. Rizzo W B, Watkins P A, Phillips M W et al. *Adrenoleukodystrophy: Oleic acids lowers fibroblast saturated C22-C26 fatty acids*. Neurology 1986; 36: 357-61.
25. Aubourg P, Adamsbaun C, Lavallard-Rousseau M et al. *A two-year trial of oleic and erucic acids («Lorenzo's oil») as treatment for adrenomyeloneuropathy*. N Engl J Med 1993; 329: 745-52.
26. Kaplan P W, Tusa R J, Shankroff J, Heller J y Moser H W. *Visual evoked potentials in adrenoleukodystrophy: A trial glicerol trioleato and Lorenzo oil*. Ann Neurol 1993; 34: 169-74.
27. Rasmussen M, Moser A B, Borel J et al. *Brain, liver, and adipose tissue erucic and very long chain fatty acid levels in adrenoleukodystrophy patients treated with glycerol trierucate and trioleate oils (Lorenzo's oil)*. Neurochem-Res 1994; 19: 1073-82.
28. Poulos A, Gibson R, Sharp P, Beckman K y Grattan Smith P. *Very long chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy brain after treatment with Lorenzo's oil*. Ann Neurol 1994; 36: 741-6.
29. Moser A, Moser H, Kohler W y Theda C. *Dietary therapy of adrenoleukodystrophy. Preliminary results of a long-term study* (abstract). Monatsschr Kinderheilkd 1994; 142: 850-6.
30. Zinkham W H, Kicler T, Borel J et al. *Lorenzo'oil and thrombocytopenia in patients with adrenoleukodystrophy* (letter). N Engl J Med 1993; 328: 1126-7.
31. Zierz S, Schroeder R y Unkrig C J. *Thrombocytopenia induced by erucic acid therapy in patients with X-linked adrenoleukodystrophy*. Clin Investig 1993; 71: 802-5.
32. Stockler S, Molzer B, Peckco B et al. *Giant platelets in erucic acid therapy for adrenoleukodystrophy* (letter). Lancet 1993; 341: 1414-5.
33. Unkrig C J, Schroeder R y Scharf R E. *Lorenzo's oil and lymphocytopenia* (letter). N Engl J Med 1994; 330: 577.