

***ADRENOLEUCODISTROFIA***  
***LIGADA AO X :***  
***CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E POR***  
***NEUROIMAGEM DE***  
***UMA FAMÍLIA***

**CAMPINAS**

**2007**

## Resumo

A Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) é uma doença relacionada a um distúrbio no metabolismo de lipídios, pois pacientes com X-ALD são incapazes de degradar e oxidar Ácidos Graxos de Cadeias Muito Longas (VLCFA). As elevadas concentrações desse metabólito causam acúmulo de células inflamatórias no cérebro. Existem pelo menos seis fenótipos diferentes da doença, mas a mais comum é a forma infantil que atinge meninos com idade entre três e 10 anos e apresenta progressão extremamente rápida. A criança apresenta dificuldades de locomoção e coordenação e evolui para o estado vegetativo. É decorrente de mutações no gene *ABCD1*, localizado em Xq28 e composto por 10 éxons responsáveis pela codificação de uma proteína conhecida por “ALD-proteína”, composta por 745 aminoácidos. A ausência dessa proteína provoca desestabilização da bainha de mielina das células nervosas que atrofiam e perdem a capacidade de transmitir impulsos nervosos. Até hoje, foram descritas pouco mais de 400 casos da doença no mundo. O presente estudo visa caracterizar uma família com diversos casos da doença, em suas diferentes formas, do ponto de vista de exames de Ressonância Magnética (RM). Para isso, foram coletadas imagens recentes de RM de diversos membros da família em questão, portadores obrigatórios de mutação no gene. Aos resultados de RM foi aplicado o índice de Loes, buscando avaliar os danos cerebrais, a progressão da doença e os resultados do tratamento de escolha.

## Introdução

Em 1910 foi descrito o primeiro caso de Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) em um menino de seis anos de idade que apresentava distúrbios visuais, apatia e inabilidade para andar que evoluiu para paraparesia. Aos sete anos ele não falava mais e apresentou perda de consciência, falecendo oito meses depois. Seu cérebro foi estudado e, devido à grave falta de mielina nas células nervosas, lembrando Esclerose Múltipla, e ao acúmulo de linfócitos-T, linfócitos-B, macrófagos e monócitos nas células da glia, a doença foi descrita como “encefalite periaxial difusa” (Moser, 1993).

Nos anos seguintes, diversos estudos de pacientes, todos homens, e de suas famílias, demonstraram que a X-ALD era uma doença genética relacionada a um distúrbio metabólico responsável pela presença de células inflamatórias no cérebro (Castellote *et al.* , 1993).

Em 1950, endocrinologistas examinaram glândulas adrenais de pacientes com X-ALD e, através de microscopia eletrônica, comprovaram as presenças de colesterol esterificado e ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) nas células adrenocorticais (Moser, 1993). Essa descoberta direcionou as pesquisas relativas à doença, agora tida como um problema ligado ao metabolismo de lipídios (Spurek & Taylor-Gjevre, 1994).

Na década de setenta, nos EUA, tornou-se evidente o fato de que pacientes com X-ALD eram incapazes de degradar e oxidar VLCFA, reação que normalmente ocorre nos peroxissomos na presença de enzimas específicas e de coenzimas como a Acil coenzima-A sintetase (Poledn, 1998). O acúmulo desse metabólito produzido pelo fígado e pelos

neurônios é detectado principalmente em culturas de fibroblasto da pele e no plasma sanguíneo (Denis, *et al.*, 1999).

Em 1981 o gene do X-ALD, chamado de *ABCD1*, com 10 éxons, foi mapeado em Xq28, o segmento terminal do braço longo do cromossomo X (Braun & Garther, 1998). Esse gene é responsável pela codificação de uma proteína de membrana peroxissômica chamada “ALD-proteína”, com 745 aminoácidos (Moser, 1995). Pacientes com X-ALD apresentam mutações, em 55% dos casos de tipo missense (Gibson, 1994). Essa proteína é essencial para transportar ácidos graxos de cadeias longas (24-26 átomos de carbono) para os peroxissomos, onde são metabolizadas e posteriormente incorporadas nas membranas da bainha de mielina (Moser, 1997).

No Sistema Nervoso Central (SNC), a ALD-proteína é detectada em todas as células da glia, incluindo a microglia e os oligodendrócitos (Migeon & Axelman, 1989). A disfunção ou ausência dessa proteína desestabiliza a membrana da bainha de mielina que é facilmente quebrada. A desmielinização causa inflamação das células nervosas resultando em edemas localizados e perda de massa encefálica. Com a progressão da doença e da perda de mielina, porções do cérebro atrofiam e os neurônios perdem a capacidade de conduzir impulsos nervosos (Moser, 1997). A bainha de mielina é uma extensão modificada da membrana plasmática de células nervosas que envolvem os axônios e possibilitam a condução de impulsos elétricos. Em alguns pontos do axônio não há bainha de mielina, são os *Nódulos de Ranvier*, local de inúmeros canais de sódio. Quando a membrana do axônio é estimulada o impulso elétrico, incapaz de passar através da bainha de mielina devido a sua alta resistência, salta até outro nódulo. Esse mecanismo, capaz de otimizar a condução dos impulsos, é perdido em pacientes com X-ALD (Barkovick, 2000).

O envolvimento do Sistema Nervoso na X-ALD pode ser detectado por exames de Ressonância Magnética (RM) e avaliado através de um sistema de pontuação baseado no acometimento neuroanatômico e na presença ou ausência de atrofia focais ou globais (Loes et al., 2006). Uma pontuação rigorosa (0 a 34 pontos), desenvolvida por Loes et al. (1998), é calculada para cada RM, levando em conta a localização e a extensão das lesões cerebrais. Assim, zero significa ausência de lesões e atrofia, e 34, envolvimento e atrofia globais (Loes et al., 1996). Desse modo, há melhores definições da história natural e da progressão da doença e um melhor acompanhamento da evolução terapias adotadas.

Pelo menos seis fenótipos diferentes de X-ALD são reconhecidos clinicamente. As formas infantil e adulta, bem como a Adrenomieloneuropatia (AMN), são as mais comuns (Rowe & Portnoi, 2000). A X-ALD que atinge crianças com idades entre três e 10 anos apresenta desenvolvimento de sintomas típicos, inicialmente atenção comprometida (problemas na escola) e hiperatividade, depois há comprometimento visual e auditivo, seguido de dificuldade de coordenação e mobilidade. A progressão é extremamente rápida e, em menos de dois anos, a criança passa ao estado vegetativo (Moser, 1997). A X-ALD atinge 1 em cada 20.000 meninos nascidos vivos (Sillence, 1999).

A AMN apresenta sintomas que atingem a medula espinhal e os nervos periféricos causando comprometimento dos movimentos das pernas com a progressão para paraparesia espástica. A deterioração neurológica é lenta e acomete pessoas com idades entre 21 e 28 anos (Sprecher, *et al.*, 2000). A forma adolescente (10-21 anos) é caracterizada por, além de elevadas taxas de VLCFA no corpo, comprometimento cerebral semelhante a X-ALD infantil (Moser, 1997).

As variedades de fenótipos de adrenoleucodistrofia freqüentemente ocorrem dentro de uma mesma família. O motivo das manifestações dos vários tipos em determinadas pessoas é pouco conhecido, assim como os fatores que levam ao não desenvolvimento da doença em pessoas portadoras do gene para X-ALD (Moser, 1999). É possível que “genes modificadores” (por exemplo, fatores que desencadeiam necroses tumorais no cérebro), atuem determinando as variações de X-ALD. Os diferentes níveis de inflamação do SNC são prováveis variações dos promotores de necroses tumorais (Giuglinani, *et al.*, 2004).

Várias formas de terapias podem ser adotadas, não para curar a X-ALD, mas sim para buscar prevenir ou reduzir a deterioração neurológica e motora. É essencial que a insuficiência adrenal seja controlada com esteróides para que o paciente possa suportar o tratamento (Raymond, *et al.*, 2000).

O transplante de medula óssea é aceito com algum sucesso, já que células normais derivadas da medula são capazes de degradar VLCFA, capacidade deficiente em pacientes com X-ALD. A presença de linfócitos e macrófagos infiltrados nas lesões cerebrais indica que essas células podem entrar no SNC de pacientes. As células da medula podem contribuir para a interrupção da desmielinização. O transplante é inapropriado para pacientes em estágios avançados da doença, pois a intervenção pode acelerar a degradação das células nervosas. Essa terapia não é indicada para pacientes assintomáticos pois eles apresentam 50% de chance de não desenvolver as formas graves da doença. O transplante é o tratamento mais eficiente para pessoas com sintomas iniciais de envolvimento cerebral (Assies, *et al.*, 2002).

As drogas imunossupressoras representam uma esperança de redução das inflamações nervosas. Algumas delas podem reduzir níveis de VLCFA do plasma em pacientes heterozigotos para X-ALD e X-AMN. A talidomida, usada em pacientes com esclerose múltipla, é capaz de reduzir a atividade dos fatores de necroses tumorais. Essa terapia é recomendável em tratamentos de pós-transplantados (Hargrove, *et al.*, 2003).

A terapia gênica, apesar de ainda necessitar de estudos, pode corrigir o defeito no metabolismo de VLCFA nas células da X-ALD, desde que seja diagnosticada antes da ocorrência de danos neurológicos (Ramsey, 2004).

O tratamento baseado na dieta de pacientes consiste na administração de uma mistura de gliceroltrioleato e gliceroltrierucato (GTO-GTE), na proporção 4:1, (“*Óleo de Lorenzo*”), capaz de normalizar os níveis de VLCFA no plasma, associada a uma dieta pobre em gorduras com ácidos graxos de cadeias longas. Essa terapia apresenta bons níveis de controle da ALD em estágios iniciais. Há efeitos colaterais como trombopenia e linfocitopenia, além da deficiência de ácidos graxos no organismo, em 55% dos pacientes que, desse modo, necessitam de monitoramento clínico constante. O “*Óleo de Lorenzo*” é mais eficaz em pacientes assintomáticos (Moser, 1997).

## **Pacientes e Métodos**

Trata-se de uma pesquisa clínica que visa descrever os achados de estudo de RM em uma família, atendida no HC/Unicamp, com múltiplos membros apresentando diagnóstico confirmado de X-ALD.

A família em questão é procedente de Minas Gerais. O caso índice é um paciente do sexo masculino com 14 anos de idade, terceiro filho de um casal não-cosanguíneo, encaminhado ao nosso serviço para a investigação diagnóstica devido ao atraso no desenvolvimento neuromotor com involução neurológica a partir dos 9 anos de idade. Dentro dos antecedentes familiares há um primo em primeiro grau e outros mais distantes, todos pelo lado materno e já falecidos, com quadro semelhante ao seu. O avô, um tio-avô e um primo em segundo grau maternos apresentam inteligência normal e alterações motoras nos membros inferiores (paraparesia) de início tardio. Um irmão do paciente apresenta dificuldade escolar (conforme heredograma em anexo I). No exame físico, o caso índice apresentava antropometria normal, sem sinais dismórficos ou visceromegalias, tendo paraparesia espástica e rebaixamento cognitivo.

A investigação laboratorial através de dosagens de Ácidos Graxos de Cadeias Muito Longas (VLCFA) realizada em laboratório de referência resultou alterada e compatível com X-ALD no caso índice, em seu irmão e em um primo em primeiro grau materno. Uma irmã e uma prima em primeiro grau materna estão sendo submetidas a investigações laboratoriais semelhante.

Foram incluídos na pesquisa os indivíduos sob risco de terem a doença, ou seja, os homens com sintomas ou exames laboratoriais alterados e as mulheres que, segundo a distribuição familiar, puderem ser heterozigotas.

Para os estudos de RM, foram coletadas, no HC/Unicamp, imagens recentes de todos os membros da família, após obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (em anexo II). Todas elas foram avaliadas quanto ao envolvimento cerebral e a

presença ou não de atrofia focais ou globais, e receberam pontuação de acordo com a escala de Loes, descrita na tabela abaixo (Loes *et al.*; 2003).

|                          |                 |
|--------------------------|-----------------|
| Região Parieto-occipital | Máximo 4 pontos |
| Região Temporal anterior | Máximo 4 pontos |
| Região Frontal           | Máximo 4 pontos |
| Corpo Caloso             | Máximo 5 pontos |
| Área Visual              | Máximo 4 pontos |
| Área Auditiva            | Máximo 4 pontos |
| Cápsula interna          | Máximo 2 pontos |
| Cerebelo                 | Máximo 2 pontos |
| Núcleos da Base          | Máximo 1 ponto  |
| Atrofia Global           | Máximo 4 pontos |

Tabela 1: pontuação do índice de Loes de acordo com a região neuroanatômica.

O exame de RM do crânio foi realizado em aparelho Elscint Prestige (Haifa, Israel), 2.0 Tesla, incluindo aquisições de imagem em 3 planos (sagital, coronal e axial), em T1 e T2, com impregnação por contraste paramagnético, sendo as imagens posteriormente transferidas para equipamento de revelação fotográfica, impressas em filmes radiográficos Kodak X-OMAT e reveladas em processadora de filmes ou Raio-X. Os dados foram analisados e interpretados por 2 médicos radiologistas separadamente.

## Resultados

Após avaliação das imagens obtidas por RM dos pacientes, os resultados estão indicados na tabela 2. O grau de parentesco dos pacientes pode ser identificado de acordo com o heredrograma do anexo I.

| Nome                     |                          | I-2 | III-14 | III-10 | III-13 | II-2 | II-3 | II-4 |
|--------------------------|--------------------------|-----|--------|--------|--------|------|------|------|
| <b>Sexo</b>              |                          | F   | M      | M      | M      | M    | M    | M    |
| <b>Idade</b>             |                          | 62  | 12     | 20     | 16     | 42   | 40   | 37   |
| <b>Região do Cérebro</b> | <b>Local da Lesão</b>    |     |        |        |        |      |      |      |
| Parieto-Occipital D      | periventricular          |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
|                          | central                  |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
|                          | subcortical              |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
| Parieto-Occipital E      | periventricular          |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
|                          | central                  |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
|                          | subcortical              |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
| Temporal Anterior D      | periventricular          |     |        |        | 0,5    |      |      |      |
|                          | central                  |     |        |        | 0,5    |      |      |      |
|                          | subcortical              |     |        |        |        |      |      |      |
| Temporal Anterior E      | periventricular          |     |        |        | 0,5    |      |      |      |
|                          | central                  |     |        |        |        |      |      |      |
|                          | subcortical              |     |        |        |        |      |      |      |
| Frontal D                | periventricular          |     |        |        |        |      |      |      |
|                          | central                  |     |        |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
|                          | subcortical              |     |        |        |        |      |      |      |
| Frontal E                | periventricular          |     |        |        |        |      |      |      |
|                          | central                  |     |        |        |        |      | 0,5  |      |
|                          | subcortical              |     |        |        |        |      |      |      |
| Corpo Caloso             | joelho                   |     |        |        |        |      | 0,5  |      |
|                          | corpo                    |     |        |        | 0,5    |      |      |      |
|                          | esplênio                 |     | 0,5    |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
| Via Óptica D             | radiação                 |     |        |        | 0,5    |      | 0,5  |      |
|                          | corpo geniculado lateral |     |        |        | 0,5    |      |      |      |
|                          | Alça de Meyer            |     |        |        | 0,5    |      |      |      |

|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
|------------------------|---------------------------|-----|-----|---|------|---|-----|---|
| Via Óptica E           | radiação                  |     |     |   | 0,5  |   | 0,5 |   |
|                        | corpo geniculado lateral  |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | Alça de Meyer             |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
| Via Auditiva D         | corpo geniculado medial   |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | braço colículo inferior   |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | lemnisco lateral          |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | corpo trapezóide da ponte |     |     |   |      |   |     |   |
|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
| Via Auditiva E         | corpo geniculado medial   |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | braço colículo inferior   |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | lemnisco lateral          |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | corpo trapezóide da ponte |     |     |   |      |   |     |   |
|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
| Trato Corticoespinal D | capsula interna           |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | tronco                    |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
| Trato Corticoespinal E | capsula interna           |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | tronco                    |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
| Atrofia Focal          | parieto-occipital D       |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | parieto-occipital E       |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | temporal anterior D       |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | temporal anterior E       |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | frontal D                 | 0,5 |     |   |      |   |     |   |
|                        | frontal E                 | 0,5 |     |   |      |   |     |   |
|                        | joelho cc                 |     |     |   |      |   |     |   |
|                        | esplênio cc               |     |     |   | 0,5  |   |     |   |
|                        | tronco                    |     |     |   |      |   |     |   |
|                        | cerebelo                  |     |     |   |      |   |     |   |
|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
| Atrofia Global         | ausente                   |     |     |   |      |   |     |   |
|                        | leve (1)                  |     |     |   | 1    |   | 1   |   |
|                        | moderada (2)              |     |     |   |      |   |     |   |
|                        | severa (3)                |     |     |   |      |   |     |   |
|                        |                           |     |     |   |      |   |     |   |
| Total                  |                           | 1   | 3,5 | 0 | 19,5 | 0 | 9   | 0 |

Tabela 2: resultado da aplicação do índice de Loes, por região neuroanatômica e por indivíduo avaliado.

## **Discussão**

X-ALD pode produzir sérios danos, muitas vezes letais, ao Sistema Nervoso Central. Assim, é fundamental que a descoberta seja precoce, antes mesmo de surgirem sinais clínicos da doença. Pacientes assintomáticos podem apresentar comprometimento cerebral de acordo com as imagens de RM, indicando a progressão da doença, de forma mais lenta que a encontrada em crianças e adolescentes.

As imagens indicaram que as áreas afetadas com mais frequência foram a substância branca (de forma difusa), o corpo caloso, as áreas auditiva e visual e as fibras do trato piramidal. O cerebelo e os núcleos da base foram menos acometidos.

Além de detectar os danos e a evolução da X-ALD no SNC, as imagens de RM permitirão acompanhar os progressos e a efetividade das terapias implementadas nos pacientes.

## **Conclusão**

As lesões identificadas na RM em casos de Adrenoleucodistrofia dependem da idade dos pacientes, do tipo de desenvolvimento da doença, do local atingido e do tamanho da área que sofre atrofia. Os sinais clínicos também são resultados desses fatores.

As análises das imagens e a avaliação das mesmas pelo Índice de Loes são usadas, de forma eficiente, para estadiar a doença, verificar seu progresso e escolher e acompanhar as terapias implementadas em cada caso.

## **Referências Bibliográficas**

BARKOVICH, A.J. Concepts of myelin and myelination in Neuroradiology. Am J Neuroradiol, 21 : 1099-1109, 2000.

BEZMAN, L. ; MOSER, H.W. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. Am J Med Genet, 76 : 415-419, 1998.

CASTELLOTE, A.; VERA, J.; VAZQUEZ, E.; ROIG, M.; BELMONT, J.A.; ROVIRA, A. MR in adrenoleukodystrophy : Atypical Presentation as Bilateral frontal Demyelination. Am J Neuroradiol, 16 : 814-814, 1993.

DUBOIS-DALCQ, M.; FEIGENBAUM, V.; AUBOURG, P. The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy, a demyelinating peroxisomal disorder. Trends Neuosci, 22 : 4-12, 1999.

GRIFFIN, J.W.; GOREN, E.; SHWAUMBURG, H.; ENGEL, W.K.; LORIAUX, L. Adrenomieloneuropathy : a probable variant of adrenoleukodystrophy. Neurology, 27 : 1107-1113, 1997.

HETTEMA, E.H.; TABAK, H.F. transport of fatty acids and metabolites across the peroxisome membrane. *Biochem Biophys Acta*, 1486 : 18-27, 2000.

MELHEM, E.R.; LOES, D.J.; GORGIARDES, C.S.; RYAMONDE, G.V.; MOSER, H.W. X-linked adrenoleukodystrophy : The role of contrast – enhanced MR Imaging in predicting disease progression. *Am J Neuroradiol*, 21 : 839-844, 2000.

MIGEON, B.R.; MOSER, H.W.; MOSER, A.B.; AXELMAN, J.; SILLENCE, D.; NORUN, R.A. Adrenoleukodystrophy : evidence for X-linkage, inactivation and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Genetics*, 78 : 5066-5070, 1981.

MONTAGNA, G.; CAPPA, M.; MELONE, M.A.B.; PIANTADOSI, C.; COTURFO, R.; SALVATI, S.; SANTORELLI, F.M. Identification of seven novel mutation in ABCD1 by a DHPLC-based Assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Human Mutation*, 774, 2004.

MOSER, H.W.; BROWN, F.R.; MOSER, A.E.; YEAGER, A.M. The adrenoleukodystrophy , *Rev Neurobiol*, 3 : 29-88, 1987.

MOSER, H.W.; SMITH, K.D.; MOSER, A.B. X-linked adrenoleukodystrophy. The metabolic and molecular bases of inherited disease. *Am J Med*, 12 : 2325-2345, 1995.

MOSER, H.W. Adrenoleukodystrophy ; phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*, 120 : 1485-1508, 1997.

MOSER, H.W. Clinical and therapeutic aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *F Neurophathol Exp Neuro*, 54 : 740-745, 1995.

POULUS, A.; GIBSON, R.; SHARP, P.; BECKMAM, K.; GRATTAN-SMITH, P. Very long fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy brain after treatment with Lorenzo's Oil. *Ann Neurol*, 36 : 741-746, 1994.

POWERS, J.M.; SCHAUMBURG, H.H. The adrenal cortex in adrenoleukodystrophy. *Arch Pathol*, 96 : 305-310, 1993.

SPURERK, M.; TAYLOR-GJEVRE, R.; VANUUN, S; KHANDWALA, H.M.; Adrenomyeloneuropathy as a cause of primary adrenal insufficiency and spastic paraparesis. *Canadian Medical Association*, 26 : 1073-1077, 2004.

VARGAS, C.R.; COELHO, D.; BARSCHAK, A.G.; SOUZA, C.F.; PUGA,A.C.S.; SCHWARTZ, I.V.; JARDIM, L., *et al.* X-linked adrenoleukodystrophy : clinical and laboratory findings in 15 Brazilian patientes. *Genetics and Molecular Biology*, 23(2) : 261-264, 2000.

LOES D.J.; HITE S.; MOSER J. STILLMAN, A.E.; SHAPIRO E.; LOCKMAN L.; *et al.* Adrenoleukodystrophy: A Scoring Method for Brain MR Observations. *Am J Neuroradiol*, 15 :1761-1766, 1994.

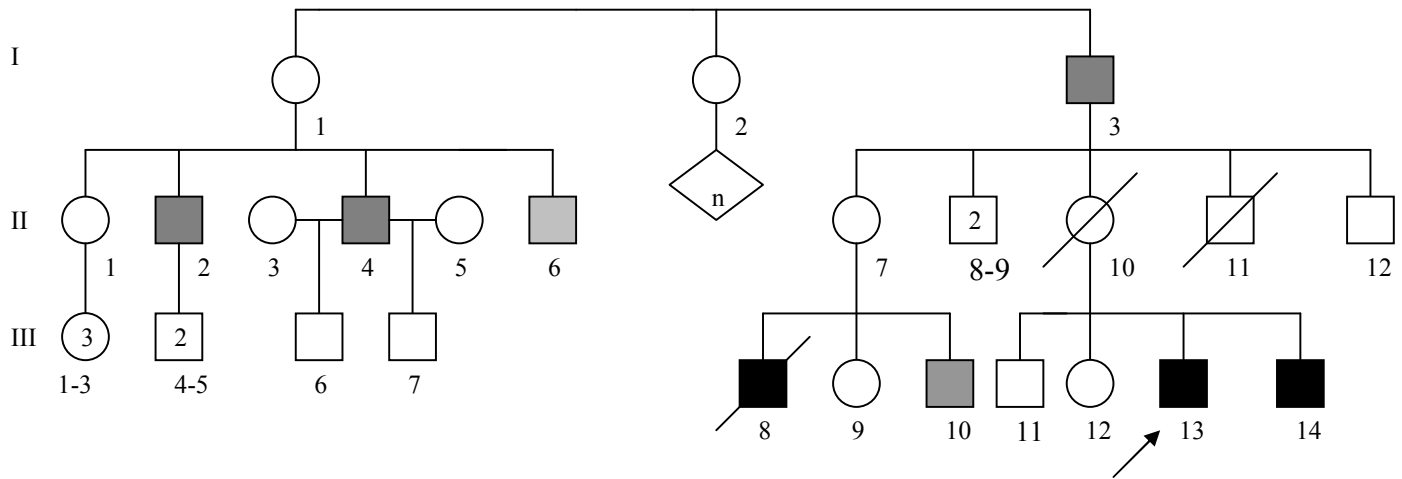
MELHEM E.R.; LOES D.J.; GEORGIADES C.S.; RAYMOND G.V.; MOSER H.W. X-linked Adrenoleukodystrophy: The Role of Contrast-enhanced MR Imaging in Predicting Disease Progression. *Am J Neuroradiol*, 21 : 839-844, 2000.

LOES D.J.; PETERS C.; KRIVIT W. Globoid Cell Leukodystrophy: Distinguishing Early-Onset from Late-Onset Disease Using a Brain MR Imaging Scoring Method. *Am J Neuroradiol*, 20 : 316-323, 1999.

LOES D.J.; FATEMI A.; MELHEM E.R.; GUPTA N.; BEZMAN L.; MOSER H.W.;  
RAYMOND G.V. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked  
adrenoleukodystrophy. *Neurology*, 61 : 369-374, 2003.

## Anexo I

### Heredograma



Legenda :



Adrenoleucodistrofia



Adrenomielopatia



Assintomático

## **Anexo II**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Este projeto de pesquisa tem como finalidade o estudo clínico e radiológico da família em questão, com diagnóstico confirmado de Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD). Através de exames de Ressonância Magnética, a evolução da doença e as terapias implementadas poderão ser estudadas, tornando possível um maior conhecimento e um melhor estadiamento das lesões presentes nos casos e a posterior comparação com imagens normais a partir de bancos de dados já existentes.

Aqueles que aceitarem fazer parte da pesquisa serão voluntários e, desse modo, não há remuneração financeira e garantias de tratamentos diferenciados para esses pacientes. Também fica garantida a liberdade da recusa em participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa.

As imagens serão tiradas em laboratório especializado, no serviço de Radiologia do HC/Unicamp, por profissionais devidamente qualificados. A presença de um dos membros da equipe de pesquisa poderá ou não ser exigida pelo paciente.

Para os membros desta família existem benefícios diretos, diante da avaliação da progressão da doença e da eficácia do tratamento. Há garantia de que o acompanhamento e tratamento que eles recebem no HC/Unicamp serão mantidos, independentes da participação ou não na pesquisa. A todos os participantes será oferecido Aconselhamento Genético e Acompanhamento Clínico sem custos, se assim desejarem. É garantido ao paciente qualquer

tipo de esclarecimento, antes e durante o curso da pesquisa. Também são garantidos sigilo e privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa como resultados de exames e testes, bem como de prontuários, que somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos.

Os resultados serão integralmente tornados públicos e usados apenas para fins científicos. No caso de pacientes menores de idade será exigido que seu representante legal assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por ele.

Para esclarecimentos, dúvidas ou denúncias, entrar em contato com:

Membros da Equipe de Pesquisa

Professor Doutor Carlos Eduardo Steiner – DGM/Unicamp (0\_19)3788-8907 ou [steiner@fcm.unicamp.br](mailto:steiner@fcm.unicamp.br)

Comitê de Ética em pesquisa/FCM-Unicamp

Caixa Postal 6111,13083-970 Campinas, SP.

Tel.: (0\_19)3788-8936

Fax : (0\_19)3788-7187

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

e-mail : [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

Após ter lido, esclarecido minhas dúvidas e compreendido totalmente o processo da pesquisa, assino este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do(a) paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do(a) participante ou nome e assinatura do responsável legal, se for o caso:

\_\_\_\_\_

Asseguro ter explicado, fornecida uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a \_\_\_\_\_, responsável por si próprio/pelo menor \_\_\_\_\_.

Pesquisador : Doutor Carlos Eduardo Steiner \_\_\_\_\_

Data : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.