



Invenio

Universidad del Centro Educativo Latinoamericano

seciud@ucel.edu.ar

ISSN (Versión impresa): 0329-3475

ARGENTINA

2007

Raúl Alberto Ponton

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN. ENFERMEDADES DE
LOS PEROXISOMAS

Invenio, junio, año/vol. 10, número 018

Universidad del Centro Educativo Latinoamericano

Rosario, Argentina

pp. 139-164

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN

ENFERMEDADES DE LOS PEROXISOMAS

RAÚL ALBERTO PONTON*

RESUMEN: En la presente revisión se consideran las enfermedades de los peroxisomas: sus manifestaciones clínicas, sus bases fisiopatológicas y moleculares y algunos tratamientos actuales. En todos los casos se trata de errores congénitos del metabolismo determinados genéticamente, y su relación con la nutrición es escasa y de orden secundario, no obstante creemos que desde el punto de vista teórico y dada la complejidad de estos procesos, es mucho lo que pueden contribuir los estudios nutricionales al mejor conocimiento y manejo de estos desgraciados enfermos.

Palabras clave: peroxisomas - ácidos grasos de cadena muy larga - ácido hexanoico plasmalógenos - peroxinas.

ABSTRACT: *Nutrition-Related Diseases. Diseases in Peroxisomes.*

This review deals with diseases in peroxisomes: their clinical manifestations, pathophysiology, molecular base, and some current therapies. All cases result from genetically determined congenital metabolic errors and stand in a poor, secondary relationship to nutrition. Nevertheless, from the theoretical viewpoint and in view of the complexity inherent to these processes, we believe nutrition studies can make a relevant contribution to improve the management and understanding of these unfortunate patients.

Key words: peroxisomes - very long chain fatty acids (VLCFA) - hexanoic acid plasmalogens - peroxins.

Enfermedades de los peroxisomas

Establezcamos primeramente la *definición*: Las enfermedades de los peroxisomas comprenden un grupo de trastornos de origen genético, que afectan a estas organelas, y que producen gran invalidez en la niñez y posteriormente también.

* Raúl Alberto Ponton es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de las Cátedras de Nutrición Infantil y de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la Carrera de Licenciatura en Nutrición, de la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. E-mail: raulponton@arnet.com.ar

Los peroxisomas son organelas celulares donde se asientan varias funciones, entre las cuales señalamos: el catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga, la síntesis de ácidos biliares, de plasmalógenos, catabolismo del ácido pipercolico, participa en la degradación del ácido fitánico y de ácidos dicarboxílicos, degradación de prostaglandinas, etc.

Se encuentran en casi todas las células del organismo, excepto en los eritrocitos maduros.

Las catalasas y peroxidasas de los peroxisomas del hígado son utilizadas en la degradación del alcohol etílico. Aproximadamente una cuarta parte del alcohol que entra en el hígado se procesa a través de los peroxisomas.

El término peroxisoma fue dado a esta organela por De Duve y Baudhin por su participación en la formación y oxidación del peróxido de hidrógeno.

Las proteínas de los peroxisomas son sintetizadas en los polirribosomas de donde pasan al citosol, para luego ser importadas al peroxisoma a través de una secuencia de señales determinadas por péptidos de entrada peroxisomal (SEP ó PTS, peroxisomal targeting signal) que los dirigen en su incorporación en la organela.

Son diferentes las secuencias de entrada para la incorporación a la matriz de los peroxisomas, de las que los dirigen a la membrana.

La mayoría de las proteínas que se incorporan a la matriz son dirigidas por PTS1 y PTS2, pero los mecanismos de la incorporación son complejos, habiéndose identificado al menos 17 genes que codifican las peroxinas, proteínas que intervienen en este proceso, y se numeran a partir del 1, según la fecha de su descubrimiento. (Cooper, 1997).

La causa principal de las lesiones anatomopatológicas en estas enfermedades, consiste en la falta de formación o de conservación del peroxisoma, o en el defecto funcional de alguna única enzima, que se encuentra normalmente en esta organela. (Moser y otros, 2001).

Consideraremos algunos de los desórdenes más importantes de este grupo.

Síndrome de Zellweger

a) Nombres alternativos y símbolos: *Síndrome cerebro-hepato-renal*, SCHR, ZWS

b) Locus genético: Cromosoma 1,22q11,21; 1q22; 1p36,2; 12p13,3; 8q; 7q21.q22; 6q23.q24; 2p15.

El síndrome de Zellweger es causado por mutaciones en diferentes genes que codifican las peroxinas involucradas en la biogénesis de los peroxisomas, p. ej: peroxina 1 (PEX1), peroxina 2 (PEX2), peroxina 3 (PEX3), peroxina 5 (PEX5), peroxina 6 (PEX6), peroxina 12 (PEX12), peroxina 14 (PEX14) y peroxina 26 (PEX26). Además de estos locus definidos bioquímica y genéticamente, localizados en los cromosomas 1 (PEX14), 7q21 (PEX1), 8q (PEX2), 12(PEX5) y 6p (PEX6), también se sospecha la existencia de un locus de ZWS en 7q11 sobre la base de algunas alteraciones cromosómicas (Naritomi y otros 1988,1989).

Los recién nacidos con S. de Zellweger tienen algunas características físicas que los distinguen fácilmente; como una facies típica: frente alta prominente, falta de desarrollo de los arcos superciliares, pliegues de epicanto, pero sin desviación de las hendiduras palpebrales como en el S. de Down; anomalías oculares como cataratas, manchas de Brushfield, retinitis pigmentaria, glaucoma y atrofia del nervio óptico; el puente nasal es ancho y deprimido; pre-

sentan hepatomegalia y con alguna frecuencia riñones poliquísticos; son muy características la hipotonía y la debilidad muscular y suelen presentar convulsiones. Por carecer de reflejo de succión y deglución es necesario alimentarlos por sonda, pero en más del 90% de los casos no hay crecimiento postnatal. Es raro que sobrevivan más allá de los 2 ó 3 meses.

c) Historia: Bowen y otros, incluyendo a Zellweger (1964), describieron 2 familias, cada una con 2 hermanos que exhibían un síndrome malformativo inusual, que sugerían un trastorno cromosómico (trisomía 18), que sin embargo estaba ausente. Los signos cardinales fueron: detención del crecimiento, debilidad o ausencia de reflejo de succión y de deglución, dedos flexionados, glaucoma congénito, orejas malformadas, micrognatia, malformaciones cardíacas, agrandamiento del clítoris, hipospadias, agenesia del cuerpo calloso y muerte a muy temprana edad. No había consanguinidad de los padres en ninguna de las familias, una de las familias era de raza negra y la otra blanca.

En la actualidad está claro que la primera de las familias relatadas por Bowen, que fue precisamente la que aportó Zellweger tenían síndrome cerebrohepatorrenal, pero el defecto en la segunda familia no está claro (Síndrome de Bowen de malformaciones múltiples).

Smith y otros (1965) relataron 2 hermanos caucásicos varón y hembra que murieron a las 8 y 10 semanas de edad respectivamente, con desarrollo defectuoso del cráneo, cara, orejas, ojos, manos y pies, riñones poliquísticos con función adecuada y disgenesia biliar intrahepática, habiendo presentado ictericia antes de la muerte. El cariotipo fue normal.

Passarge y Mc Adams (1967) describieron 5 hermanas de un grupo de 13 familiares con hipotonía generalizada severa, con ausencia de reflejo de Moro, anomalías craneofaciales características, quistes renales corticales y hepatomegalia. El cerebro de 2 de ellas fue estudiado histológicamente, mostrando características semejantes a la leucodistrofia sudanófila. Los autores consideraron que tenían la misma entidad reportada anteriormente por Smith y otros (1965) y tal vez la misma descrita por Bowen y otros (1964). Ellos propusieron el nombre de síndrome cerebrohepatorrenal como una designación apropiada.

Opitz y otros (1969) reportaron algunos casos y sugirieron que solo una de las 2 series de hermanos relatados por Bowen, los 2 hermanos aportados por Zellweger, tenían el síndrome cerebrohepatorrenal, sugiriendo la designación del mismo como síndrome de Zellweger. Junto con desmielinización a nivel de la sustancia blanca cerebral, se encontraron también desarreglos en la migración neuronal, dando como resultado microgirias, paquigirias y heterotopías diversas.

Nakai y otros (1995) describieron hallazgos en la RMN (resonancia magnética nuclear) del cerebro de un paciente, que mostró marcada colpocefalia, paquigiria en las regiones perisilvianas y moderada afectación de la mielinización en las zonas paquigíricas.

Goldfischer y otros (1973) presentaron evidencias de anormalidades en los peroxisomas y mitocondrias, las 2 organelas principalmente relacionadas con la respiración celular.

Danks y otros (1975) encontraron niveles elevados de ácido pipercolico en sangre y orina y sugirieron que un defecto en el metabolismo del ácido pipercolico, podría ser la base de este trastorno.

La principal evidencia que relacionó el síndrome de Zellweger con la patología peroxisomal, fue la demostración de que estas organelas estaban ausentes del hígado de 3 pacientes (Vermold y otros, 1977). Los ácidos grasos de cadena muy larga, los cuales normalmente son oxidados en los peroxisomas, se encontraron acumulados en células cultiva-

das de pacientes con síndrome de Zellweger (Brown y otros, 1982), un signo también encontrado en la forma neonatal de adrenoleucodistrofia.

Diczfalusy y otros (1991), encontraron que administrando prostaglandina F2 alfa tritriada, a un niño que sufría de síndrome de Zellweger, el paciente excretaba por orina una cantidad considerablemente menor de catabolitos de la misma que los controles normales. El mayor catabolito urinario presente en los controles sanos estaba de hecho prácticamente ausente en la orina del paciente. El estudio indicó que la betaoxidación en el peroxisoma es de la mayor importancia en el acortamiento de la cadena de las prostaglandinas.

Fueron encontradas cataratas en 4 pacientes con patología confirmada de síndrome de Zellweger, y opacidades lenticulares en héterocigotas; lo cual permitiría sospechar el diagnóstico en portadores.

Govaerts y otros (1982) relataron sus observaciones en 16 pacientes, 13 varones y 3 mujeres, entre los cuales había 3 pares de hermanos; de ellos 5 sobrevivieron más allá de los 2 años y 10 murieron antes de los 8 meses. Los signos bioquímicos más consistentes fueron; ácido pipercolico elevado en suero y en líquido céfalo-raquídeo, anomalía de los ácidos biliares y excreción urinaria aumentada de p-OH-fenil lactato. Si bien la excreción de ácido pipercolico no siempre fue elevada en la orina, el test de sobrecarga con ácido DL pipercolico fue siempre anormal. Ellos sostuvieron la idea de que el defecto básico consiste en la ausencia o en la función perturbada de los peroxisomas. Actualmente se acepta que la hiperpipercolatemia es una instancia en el síndrome de Zellweger.

Dancis y Hutzler (1986) afirmaron que la hiperpipercolatemia en los primeros días de vida no es diagnóstica y que no juega un rol etiológico en las otras manifestaciones de la enfermedad. El aumento en la determinación plasmática de ácido pipercolico que se da en la hiperlisinemia familiar demuestra que esta sustancia puede ser bien tolerada sin originar efectos clínicos evidentes (el ácido pipercolico es un metabolito de la degradación de la lisina).

Heymans y otros (1983) demostraron que tejidos de 5 niños que murieron con síndrome de Zellweger contenían menos del 10% de los niveles normales del plasmalógeno fosfatidil-etanolamina, que es el mayor fosfolípido de las membranas celulares. Se sabe que las enzimas llaves en la vía de síntesis de los plasmalógenos, se encuentran exclusivamente en los peroxisomas.

Moser y colaboradores. (1984) encontraron un aumento de 5 veces en los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma, principalmente ácido hexacosanoico (C26:0) y hexacosenoico (C26:1), también en fibroblastos de piel cultivados. La oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, que ocurre normalmente en los peroxisomas, estaba afectada en homogeneizados de fibroblastos de piel cultivados y en amniocitos. Estas manifestaciones confirman la observación de que el síndrome de Zellweger es un trastorno peroxisomal, como lo es la forma neonatal de adrenoleucodistrofia. En esta última enfermedad la patente de exceso de los ácidos grasos de cadena muy larga es diferente y los peroxisomas hepáticos son normales en apariencia, mientras que en el síndrome de Zellweger están ausentes.

Los peroxisomas contienen más de 40 enzimas en fibroblastos de controles normales, mientras en el síndrome de Zellweger los peroxisomas no son aparentes, si bien las enzimas como catalasa y oxidasas de acil-CoA estarían presentes como enzimas citosólicas. Esto indicaría que el defecto en el síndrome de Zellweger reside en el ensamblaje de los constituyentes del peroxisoma.

Moser (1986) ha deducido 5 defectos enzimáticos en el síndrome de Zellweger, ninguno de los cuales es el defecto primario. Los 5 defectos son: dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa (involucrada en la síntesis de plasmalógenos), betaoxidación de ácidos grasos en el peroxisoma (lo mismo que en la adreno-leucodistrofia), ácido fitánico oxidasa (como en el síndrome de Refsum clásico), degradación del ácido pipecólico, y procesamiento de los intermediarios de los ácidos biliares.

Poulos y otros (1986) comentaron que en el síndrome de Zellweger y posiblemente en el síndrome de Refsum infantil, el defecto en la betaoxidación puede ser secundario a un trastorno primario en la estructura y/o en la función de los peroxisomas; mientras que en la adrenoleucodistrofia ligada a X, el defecto reside en la vía específica de oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga.

Wanders y otros (1987) demostraron que los peroxisomas contienen al menos 2 sistemas enzimáticos oxidativos de los ácidos grasos, uno que actúa sobre los ácidos grasos de cadena larga como el palmitato (C16:0) y uno que actúa sobre los ácidos grasos de cadena muy larga como el lignocerato (C24:0) y el cerotato (C26:0). La oxidación de sustratos de los 3 ácidos grasos es muy deficiente en fibroblastos de pacientes con síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil, de acuerdo con la deficiencia de los peroxisomas de dichos pacientes, mientras que en los pacientes con adrenoleucodistrofia ligada a X está afectada la oxidación peroxisomal de lignocerato y de cerotato pero no la de palmitato.

La sintetasa de los ácidos grasos de cadena muy larga está presente tanto en los peroxisomas como en los microsomas.

Estudios de fraccionamiento en hígado de ratas indican que la activación de lignocerato y cerotato a lignocerol-CoA y cerotoil-CoA respectivamente, ocurre en 2 de las fracciones celulares; en el retículo endoplásmico y en los peroxisomas, pero no en las mitocondrias.

Santos y otros (1988) demostraron que si bien los peroxisomas están aparentemente ausentes en el síndrome de Zellweger, la membrana de los peroxisomas puede ser identificada con el microscopio de inmunofluorescencia, en fibroblastos normales de control los peroxisomas aparecen como pequeños puntos, mientras que en los fibroblastos del síndrome de Zellweger, la membrana proteica peroxisomal aparece como una estructura vacía de gran tamaño (fantasmas), sugiriendo que el defecto principal estaría en la incorporación de las proteínas de la matriz del peroxisoma.

En el S. de Zellweger se acumulan ácido fitánico y ácido pristánico, la producción de ácido pristánico es el primer paso en la degradación del ácido fitánico, Wanders y otros (1990) demostraron que la causa de la acumulación es la deficiencia de pristanoil-CoA oxidasa.

Aikawa y otros (1991) presentaron evidencias de la existencia de partículas de baja densidad conteniendo catalasa en fibroblastos de controles normales y de enfermos de Zellweger, la catalasa no está libre en el citosol de fibroblastos de S. de Zellweger como habitualmente se piensa, sino en partículas (partículas W), y la L-alfa-hidroxiácido oxidasa, otra enzima de la matriz peroxisomal, también se encuentra presente en partículas W de fibroblastos de enfermos de S. de Zellweger y también de fibroblastos normales.

Mayatepek y otros (1988) encontraron que la excreción urinaria de leucotrieno E4 (LTE4) y N-acetil-LTE4, con controles de creatinina normales, se incrementó más de 10 veces en 8 pacientes de S. de Zellweger, en comparación con controles sanos. Los niveles

aumentados de estos mediadores pro-inflamatorios, biológicamente activos, podría tener un significado fisiopatológico en este trastorno. Además, la importante excreción urinaria de omega-carboxi-LTE4, omega-carboxi-LTB4, y LTB4 pueden ser de valor para el diagnóstico bioquímico.

Brul y otros (1988) utilizaron exámenes bioquímicos complementarios, después de la fusión de células somáticas de distintos trastornos peroxisómicos, para estudiar la conexión genética entre varios de ellos, con afectación simultánea de varias funciones peroxisomales. Como índice de complementación ellos usaron la actividad de la acil-CoA dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa, la cual es deficiente en dichas enfermedades.

En algunas de estas enfermedades, los peroxisomas son deficientes en catalasa, pero la misma está presente en el citosol, así que la aparición de catalasa fuera de las organelas podía también ser usado como un índice de complementación. Al menos 5 grupos complementarios fueron identificados: 1) la forma rizomélica de condrodisplasia punctata; 2) una forma de síndrome de Zellweger (4 pacientes); la forma infantil de enfermedad de Refsum, y la acidemia hiperpípecólica; 3) una segunda forma de síndrome de Zellweger (1 paciente); 4) la forma neonatal de adrenoleucodistrofia; y 5) una tercera forma de síndrome de Zellweger (1 paciente).

Poll-The y otros hicieron estudios de complementación usando la producción de $^{14}\text{CO}_2$ desde ácido fitánico marcado con C^{14} , en cultivos de fibroblastos en capa, de pacientes con enfermedad de Refsum clásica y de enfermedades peroxisomales. Fue encontrada ausencia de complementación entre el síndrome de Zellweger y la E. de Refsum infantil, después de la fusión con polietilenglicol de células de pacientes con ambos trastornos. La enfermedad de Refsum clásica, la condrodisplasia punctata rizomélica y la forma neonatal de adrenoleucodistrofia se complementaban todas y complementaban también el síndrome de Zellweger y la enfermedad de Refsum infantil. Fueron reconocidos 4 grupos complementarios, correspondientes a: enfermedad de Refsum clásica; condrodisplasia punctata rizomélica; síndrome de Zellweger y enfermedad de Refsum infantil; y adrenoleucodistrofia neonatal. Dadas las características de estas enfermedades con respecto a la deficiente degradación de ácido fitánico, parecería que los 4 grupos complementarios reflejan la intervención de al menos 4 genes en la alfaoxidación del mismo: un gen para la enzima ácido fitánico-alfa-hidroxilasa (probablemente mitocondrial) involucrada en la enfermedad de Refsum clásica; un gen para el factor regulador de la expresión de la alfa decarboxilación del ácido fitánico y 2 enzimas de membrana involucradas en la síntesis de plasmalógenos; y 2 genes para el ensamblaje funcional de los peroxisomas en su matriz proteica. Las proteínas peroxisómicas son probablemente sintetizadas en 3 polirribosomas y mayormente incorporadas en su forma madura en los preexistentes peroxisomas, nuevos peroxisomas parecen formarse por división de los preexistentes. Las enzimas proteicas responsables de la betaoxidación en el peroxisoma pueden ser sintetizadas normalmente en estas enfermedades, en las cuales los peroxisomas no son detectables, pero son degradados rápidamente, debido a su ausencia fuera de los peroxisomas funcionantes, o a la deficiencia de proteínas específicas para su incorporación en el peroxisoma.

Lazarow y otros (1988) mostraron que en homogeneizados de amniocitos de S. de Zellweger, la catalasa permanece en el sobrenadante de la sedimentación, mientras que en las células normales, sedimenta con los peroxisomas. La diferencia es inequívoca y repro-

ducible y provee un método simple para el diagnóstico prenatal.

Lazarow y Moser (1989) llamaron a los trastornos por deficiencia de los peroxisomas, con el nuevo nombre de trastornos de la biogénesis peroxisomal (BPD)

Naritomi y otros (1988) encontraron una microdelección del cromosoma 7 en un niño con síndrome de Zellweger. La delección involucraba 7q11.12-q11.23. Ellos sugirieron que el gen de Zellweger estaba situado en esta región., y en 1989 relataron un segundo caso de S.de Zellweger con una reasignación al cromosoma 7: una inversión pericéntrica, inv 7p12q11.23. Ellos sugieren que esto confirma la asignación 7q11, probablemente 7q11.23.

Se podría decir que los desórdenes de biogénesis peroxisomal (PBDs) caen en 4 clases de fenotipos. Tres de ellos: S. de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, y E.de Refsum infantil forman un espectro de manifestaciones coincidentes con distintos grados de gravedad, siendo el más severo el S. de Zellweger y el menor la E. de Refsum infantil, esta continuidad es referida como el espectro del S. de Zellweger e incluye pacientes de al menos 10 grupos (Moser y otros, 1995). La condrodisplasia punctata rizomélica es de un fenotipo PBD diferente y estaría relacionado con mutaciones en el gen PEX7, que codifica el receptor de PTS2. Raramente el fenotipo de la RCDP (condrodisplasia punctata rizomélica) resulta de una deficiencia aislada de una alquil-dihidroxiacetona fosfato sintetasa, o dihidroxiacetona fosfato acil-transferasa, estas últimas implicadas en la síntesis de plasmalógenos.

En la actualidad se considera que los desórdenes peroxisomales pueden ser subdivididos en 16 grupos complementarios.

Enfermedad de Refsum de forma infantil

a) Nombres alternativos y símbolos: *Enfermedad infantil por acumulación de ácido fitánico*, IRD.

b) Mapa genético: locus 22q11.21, 8q21.1, 7q21-q22

La forma infantil de la Enfermedad de Refsum puede ser causada por mutación en los genes PEX1, PEX2 y PEX6.

Los pacientes con la forma infantil de la E. de Refsum difieren clínica y bioquímicamente de los pacientes con la forma clásica de la misma.

Los síntomas que caracterizan a la forma infantil son: retardo mental, dismorfia facial mínima, retinitis pigmentosa, hipoacusia sensorineural, hepatomegalia, osteoporosis, detención del crecimiento, cambios esqueléticos, e hipocolesterolemia. Las manifestaciones clínicas están presentes desde el nacimiento.

Los pacientes con E. de Refsum infantil suelen vivir hasta la segunda década o más aún.

Los signos bioquímicos no están restringidos al ácido fitánico, sino que también incluyen acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), ácidos di y tri-hidroxicolestanoico y ácido piperólico. Se ha demostrado también deficiencia de peroxisomas en hepatocitos y en fibroblastos cultivados de piel (Wanders y otros, 1990).

En la forma infantil de la E. de Refsum (IRD) como en el S. de Zellweger (ZWS), los peroxisomas son deficientes y su función está alterada (Schram y otros, 1986). Bioquímicamente, los pacientes con IRD muestran acumulación de ácido fitánico como en la forma clásica de la E. de Refsum, pero además ellos muestran defectos en el metabolis-

mo de los ácidos biliares como en el S. de Zellweger (Stokke y otros, 1984). Los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga son elevados en el S. de Zellweger y en IRD, pero no en la E. de Refsum clásica. En la IRD, S. de Zellweger y en la forma rizomélica de condrodisplasia punctata, la actividad de la enzima peroxisomal acil-CoA-dehidroxiacetona fosfato acil-transferasa es baja en plaquetas y fibroblastos, los plasmalógenos son deficientes, y los niveles plasmáticos de ácido fitánico son elevados en pacientes por arriba de los 5 meses.

Wanders y otros (1986) restauraron la actividad de la acil-transferasa cuando células de CDPR (forma rizomélica de condrodisplasia punctata) fueron fusionadas con células de IRD, en cambio no se logró la restauración de la actividad enzimática cuando se fusionaron células de IRD con células de S. de Zellweger, según Wanders esta observación no necesariamente significaría que estos desórdenes fueran alélicos. Los estudios de Brul y otros (1988), sugieren que una forma de S. de Zellweger, la forma infantil de E. de Refsum, y la acidemia hiperpipecólica son alélicas, ellos no pudieron mostrar complementación con los estudios de fusión celular.

Roels y otros (1986) no pudieron visualizar peroxisomas con microscopio de luz en 4 pacientes, después del marcado citoquímico de la catalasa, un marcador enzimático para estas organelas, la ausencia de peroxisomas fue confirmada en 3 de ellos por microscopía electrónica, y en el cuarto fueron vistas organelas de gran tamaño y forma peculiar con mínima actividad de catalasa. Al microscopio de luz fueron vistos macrófagos birrefringentes conteniendo material PAS-positivo, lo que constituye un signo útil para el diagnóstico.

Jansen y otros (2004) puntualizaron que la E. de Refsum infantil fue llamada así cuando fue descrita por primera vez, porque entonces la E. de Refsum clásica era el único desorden metabólico caracterizado por la acumulación de ácido fitánico. Estudios posteriores demostraron que dichos pacientes tenían patentes metabólicas típicas de los desórdenes de biogénesis peroxisomal. Jansen concluye que E. de Refsum infantil es un nombre desafortunado y sugiere que el término sea descartado.

Condrodisplasia punctata rizomélica, tipo 1; RCDP 1

a) Nombres alternativos y símbolos: Condrodisplasia punctata, forma rizomélica; CDPR. Condrodisplasia calcificans punctata.

b) Mapa genético: locus 6q22-q24

La condrodisplasia punctata rizomélica, es un trastorno hereditario causado por mutaciones en el gen PEX7 que codifica el receptor peroxisomal PTS2 (peroxisomal targeting signal).

Este trastorno multisistémico tiene como rasgo característico la presencia de múltiples puntos de calcificación en los cartílagos articulares, enanismo con acortamiento de los segmentos proximales de los miembros y ensanchamiento progresivo de las metáfisis en forma de copa como se ve en el raquitismo, hendiduras cartilaginosas en la parte superior de los cuerpos vertebrales, cataratas congénitas, contracturas articulares, ictiosis y severo retardo mental.

Desde el punto de vista bioquímico, los pacientes con condrodisplasia punctata rizomélica tienen bajos niveles de plasmalógenos en los glóbulos rojos y acumulación progresiva de ácido fitánico desde niveles normales al nacimiento hasta cifras 10 veces superiores al año de edad (Barth y otros, 1996).

Hay algunos trastornos diferentes que también presentan calcificaciones en los cartílagos articulares, p.ej: el debido a la ingestión materna de anticoagulantes (derivados de dicumarol) en las primeras etapas del embarazo; la condrodisplasia ligada a X, o a variedades del S. de Zellweger, y ocasionalmente la trisomía 18 (S. de Edwards) (Rosenfield y otros, 1962); pero la combinación de calcificación punctata, rizomelía, y las anomalías bioquímicas (bajos niveles de plasmalógenos en los hematíes y acumulación de ácido fitánico) son patognomónicos de la RCDP.

Las manifestaciones oculares también son de ayuda para el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de calcificaciones articulares. Happle (1981) afirmó que las cataratas están ausentes en la forma autosómica dominante de condrodisplasia punctata y presente en 2/3 de las formas rizomélicas y ligadas a X. En la forma rizomélica, las opacidades tienden a ser bilaterales y simétricas, mientras que en la forma ligada a X no rizomélica (S. de Conradi-Hunermann-Happle), son asimétricas y a menudo unilaterales.

La ingestión materna de anticoagulantes (dicumarol o warfarina) en etapas tempranas del embarazo, produce un fenotipo que recuerda a RCDP. Harrod y Sherrod (1981), observaron embriopatía warfarínica en 2 de 3 hermanos, varón y mujer. La madre había tomado warfarina durante los 2 embarazos afectados, pero no en el otro, y los padres no eran consanguíneos.

Pauli y otros (1985) describieron un muchacho con el fenotipo de la embriopatía warfarínica, incluyendo hipoplasia del puente nasal y calcificaciones cartilaginosas visibles radiológicamente, que también presentaba deficiencia de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Se interpretó que la embriopatía warfarínica no era debida a hemorragias, sino a la inhibición de la carboxilación de la osteocalcina y/o de otras proteínas óseas dependientes de la vitamina K.

Heymans y otros (1985) encontraron en 5 pacientes con RCDP, severas deficiencias de plasmalógenos en los fosfolípidos de los hematíes y deficiente actividad de la enzima acil-CoA :dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa en plaquetas y fibroblastos de piel cultivados; además como en el S. de Zellweger, fue encontrada elevada concentración plasmática de ácido fitánico. Wanders y otros (1986) restauraron la actividad de la acil-CoA: dihidroxiacetona fosfato acil-transferasa de células de pacientes de RCDP por fusión con células de S. de Zellweger o de la forma infantil de E. de Refsum; la complementación no era posible entre estas 2 últimas. Esto podría indicar que éstas podrían ser causadas por mutaciones alélicas; o que pudieran no ser alélicas ni complementarias después de la fusión, por la ausencia de los peroxisomas preexistentes.

Heikoop y otros (1992) estudiaron la relación entre 10 pacientes con manifestaciones clínicas de RCDP, por análisis de complementación después de fusión de células somáticas. Bioquímicamente 9 tenían una deficiencia parcial de acil-CoA:dihidroxiacetona fosfato acil-transferasa (DHAP-AT); y déficit de la síntesis de plasmalógenos, del catabolismo del ácido fitánico, y de la maduración de la enzima peroxisomal 3-oxoacetyl-CoA tiolasa. La fusión de fibroblastos de estos 9 pacientes con fibroblastos de enfermos de S. de Zellweger, resultó en la restauración de la actividad de DHAP-AT, biosíntesis de plasmalógenos y fluorescencia punteada después del marcado de la tiolasa peroxisomal con un anticuerpo monoclonal. No se observó complementación después de la fusión de diferentes combinaciones de las líneas celulares de los 9 pacientes de RCDP, lo cual sugiere que ellos pertenecen a un

mismo grupo singular. El décimo paciente fue caracterizado bioquímicamente por una deficiencia de DHAP-AT con alteración de la biosíntesis de plasmalógenos. La maduración y localización de la tiolasa peroxisomal fue normal, además la fusión de fibroblastos de este paciente con fibroblastos de los otros 9 resultó complementaria, como indicó la restauración de la síntesis de plasmalógenos. En conclusión Heikoop sostiene que hay al menos 2 genes diferentes en el fenotipo clínico de RCDP.

Adrenoleucodistrofia ligada a X, ALD-X

a) Nombres alternativos y símbolos: Enfermedad de Addison y esclerosis cerebral. Adrenomieloneuropatía; AMN. Enfermedad de Siemerling-Creutzfeldt; Enfermedad bronceada de Schilder; Encefalitis periaxial difusa de Schilder; Leucodistrofia melanodérmica.

b) Mapa genético: locus Xq28

La adrenoleucodistrofia es un trastorno hereditario ligado a X, que se produce secundariamente a una mutación en el gen de ABCD1, como resultado de lo cual hay un defecto de la betaoxidación peroxisomal y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en todos los tejidos del organismo. Los principales tejidos afectados por este trastorno son la corteza adrenal, la mielina del SNC, y las células de Leydig de los testículos.

La ABCD1 es una ATPasa transportadora de membrana, de la misma categoría que otras proteínas transportadoras, como el CFTR (Regulador transmembrana de fibrosis quística) y la MDR (resistencia multidrogas).

La adrenoleucodistrofia se presenta a distintas edades y con diferentes manifestaciones clínicas, dependiendo su gravedad de la magnitud de sus manifestaciones neurológicas. Moser y otros (2000) establecieron que hay 7 fenotipos, que incluyen: la forma cerebral infantil; la adrenomieloneuropatía; la forma cerebral adulta; la forma adolescente; la forma adrenal sin manifestaciones neurológicas; la forma asintomática; y la forma hétérocigota.

Moser y otros (1991) reportaron que su laboratorio ha identificado más de 900 hemicigotas y 1000 hétérocigotas, aproximadamente el 50% de los hemicigotas tenían una forma rápidamente progresiva de la enfermedad en la infancia o adolescencia; en 25% de los varones, una paraparesia lentamente progresiva fue el cuadro clínico singular; ocasionalmente se presentó como enfermedad de Addison sin compromiso neurológico aparente; y en aproximadamente 15% de los hétérocigotas se desarrolló una paraparesia moderadamente severa.

Van Geel y otros (1994), exploraron los parientes de 30 pacientes bien conocidos por el grupo holandés ALD/AMN, y clasificaron el fenotipo de 77 varones afectados, encontrando que 35 (46%), tenían adrenomieloneuropatía, y 24 (31%), tenían la forma cerebral infantil o adolescente. Estos porcentajes difieren significativamente de los relatos previos, en los cuales el 25-28% de los pacientes habían desarrollado AMN, y 53-57% la forma cerebral infantil o adolescente.

Kirk y otros (1998), basados en datos epidemiológicos obtenidos por el ALD Referral Center en Adelaida (Australia), comprendiendo el período de 15 años anteriores, comparando el número de casos de ALD identificados con el número de nacidos vivos en dicho período, calcularon una incidencia de 1.6 por cada 100.000 nacidos vivos, ligeramente más alto que el 1.1:100.000 de un análisis similar en los Estados Unidos (Moser y otros, 1995) y considerablemente más alto que el 1:200.000 estimado en Holanda. De los 95 varones afectados estu-

diados por Kirk (1998), 51 tenían adrenoleucodistrofia cerebral, 24 tenían adrenomieloneuropatía, 15 tenían solo E. de Addison, y 5 permanecían asintomáticos al momento de ser examinados. De los 60 pacientes estudiados por Ruiz y otros (1998), 33% tenían la forma cerebral infantil y la forma cerebral adolescente, 16% la forma cerebral adulta, 27% la adrenomieloneuropatía, 12% la E. de Addison solamente, y 12% estaban asintomáticos.

Bezman y Moser (1998) revisaron la frecuencia relativa de los fenotipos en 388 pacientes procedentes de Estados Unidos y Canadá, en quienes el genotipo y fenotipo de cada varón afectado era conocido. Esta determinación en cada varón, eliminaba el sesgo en la investigación introducido en otras series, en las cuales el status ALD no era conocido. Cuando el probando era excluido, la aparición fenotípica fue: 33% con forma cerebral infantil, 26% con adrenomieloneuropatía, 14% Addison solamente, 13% asintomática, 4% adolescente y 2% adulta cerebral.

Bezman y otros (2001) determinaron que la frecuencia mínima de hemicigotas en Estados Unidos sería de 1:42.000 y que hemicigotas más héterocigotas juntos sería de 1:16.800.

La forma de presentación clínica puede variar dentro de una misma familia. Un varón puede tener la forma de presentación infantil, y por otra parte su hermano puede tener la forma adulta. Ni la mutación genética, ni el grado de afectación bioquímica predicen la forma fenotípica.

O'Neill y otros (1982) estudiaron un grupo familiar en el cual 14 miembros estaban afectados, con una combinación variable de manifestaciones neurológicas y adrenales. Las anomalías fueron identificadas por aumentos en el contenido de ácido hexanoico (C26:0) en fibroblastos de piel cultivados, y una relación de ácidos grasos C26/C22 anormal, esta última relación sin embargo no era proporcional a la severidad de la enfermedad, la duración, o carácter del síndrome neurológico.

En una familia relatada por O'Neill (1980, 1982), la enfermedad de Addison sin manifestaciones neurológicas fue la expresión de la adrenoleucodistrofia en los varones, y la paraplejia espástica con trastornos esfinterianos en las mujeres portadoras.

Willems y otros (1990), mostraron que pacientes con ALD y AMN del mismo pedigré tenían idénticos haplotipos, demostrando que no eran causados por mutaciones alélicas diferentes.

Di Rocco y otros (2001), sostuvieron que los fenotipos discordantes en 3 pares de gemelos monocigóticos con ALD, estudiados por ellos, no indicaban que estuviesen involucradas otras modificaciones genéticas en la determinación de las alteraciones del Sistema Nervioso Central; sino que podría tratarse de factores ambientales, cuya identificación sería muy importante para prevenir la degeneración del SNC en esta enfermedad.

Forma cerebral infantil de adrenoleucodistrofia

Es la presentación clásica de ALD, y es la forma descrita originalmente por Siemerling y Creutzfeldt en 1923, y hasta que fue posible hacer el diagnóstico bioquímico, la única forma reconocida como adrenoleucodistrofia.

La enfermedad habitualmente se manifiesta al comienzo con trastornos de conducta como falta de atención; hiperactividad y labilidad emocional. A menudo se hace aparente por dificultades en la escuela y va progresando con síntomas visuales, dificultades en la

discriminación auditiva e incoordinación motora. Una vez que aparecen las manifestaciones neurológicas, la evolución de la enfermedad es rápidamente trágica y el niño entra a menudo en un estado vegetativo en 1 ó 2 años.

Es una entidad que se caracteriza por una desmielinización rápidamente progresiva de la sustancia blanca cerebral, y por definición limitada a los niños que son normales al nacer; y cuyas manifestaciones ocurren antes de los 10 años, siendo la edad promedio de comienzo los 7 años aproximadamente.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es generalmente el primer estudio diagnóstico, y muestra como patente característica, una afectación de la sustancia blanca parieto-occipital en un 80% de los pacientes, de los lóbulos frontales en el 12%; y después de administrar sustancia de contraste intravenoso, la aparición de una guirnalda formada por acumulación del contraste que rodea a las lesiones hipodensas, correspondiendo a la zona donde la intensa infiltración perivascular, interrumpe la barrera hematoencefálica (Moser, 2000).

Adrenomieloneuropatía

Budka y otros (1976), reportaron un caso que ellos interpretaron como una variante de adrenoleucodistrofia en el adulto. En esa época los genetistas sostenían que esta forma sería la consecuencia de una mutación alélica, pero la variación del fenotipo dentro de las mismas familias fue luego demostrada. El cuadro neurológico consistía en una paraplejía espástica. Era característica la ausencia de afectación cerebral difusa y la afectación de la corteza suprarrenal particularmente interesada.

Griffin y otros (1977), y Schaumburg y otros (1977), describieron una variante que ellos llamaron adrenomieloneuropatía, en la cual el hipogonadismo estaba presente en todos los casos estudiados apropiadamente, la insuficiencia adrenal comenzaba en la infancia, y una paraparesia progresiva en la tercera década. Los signos neurológicos incluían neuropatía periférica, impotencia y trastornos esfinterianos.

Van Geel y otros (2001) estudiaron la evolución de la enfermedad en adultos. Ellos estudiaron retrospectivamente 129 hombres, con un seguimiento de 10.1 +/- 5 años. Entre 32 pacientes asintomáticos, 16 (50%) desarrollaron algún compromiso neurológico, y entre 68 hombres con AMN sin compromiso cerebral, 13 (19%) desarrollaron desmielinización clínicamente aparente. Este estudio tiene mucha importancia desde el punto de vista de la clasificación fenotípica, en la investigación de otros factores modificantes, y para el desarrollo y evaluación de nuevas terapias.

Insuficiencia adrenal

Laureti y otros (1996), realizaron determinaciones de ácidos grasos de cadena muy larga en 14 pacientes (rango de edad: 12-45 años al momento de ser examinados), previamente tenían el diagnóstico primario de insuficiencia suprarrenal idiopática. En 5 de ellos, se encontraron niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga, pero en ninguno fueron encontrados anticuerpos antipararrenales. A través de tests electrofisiológicos y RMN, se determinó que 2 tenían ALD cerebral, 1 AMN con afectación cerebral, y 2 tenían AMN preclínica.

Desde que la insuficiencia adrenal puede preceder por largo tiempo a las manifes-

taciones neurológicas, y tal vez pueda ocurrir sola, debe tenerse cuidado en interpretar la E. de Addison ligada a X como una entidad separada.

El síndrome acalasia-Addison, que parece ser autosómico recesivo, es otro ejemplo de compromiso adrenal y neurológico.

Héterocigotas

Las mujeres portadoras pueden desarrollar paraparesia espástica con dificultades intestinales y vesicales. Esto parece relacionarse parcialmente con la edad.

Heffungs y otros (1980) observaron esclerosis cerebral y E. de Addison, en una niña de 14 años previamente sana, hermana de un muchacho afectado.

O'Neill y otros (1982) relataron en una familia afectada, la presencia de paraplejia espástica con trastornos esfinterianos, como forma de expresión en mujeres héterocigotas (ver antes).

Hershkovitz y otros (2002) relataron el caso de una niña de 8,5 años quien presentó un deterioro progresivo del rendimiento escolar y desmielinización difusa de la sustancia blanca cerebral en los lóbulos frontales, ella era sospechosa de heterocigosidad por tener 2 tíos maternos con ALD. Tenía niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga. Las determinaciones de DNA en la paciente y su madre mostraron una inserción de citosina en el codón 515 (515insC) del gen ABCD, resultando en una estructura alterada de la proteína, con una pérdida de la reactividad del 99% para la ALDP (proteína de transporte), en los fibroblastos analizados. Los análisis citogenéticos mostraron una delección a nivel de Xq27.2-qter. Ambos padres eran normales. Ella recibió un trasplante de médula ósea de una hermana normal, y a los 18 meses del mismo el cuadro permanecía estable. Hershkovitz recomendó realizar estudios citogenéticos en el 1% de los héterocigotas que muestran evidencias de afectación cerebral.

Signos bioquímicos

Una importante contribución fue la de Igarashi y otros (1976). Ellos encontraron que los ésteres del colesterol en el cerebro y en las suprarrenales de estos pacientes, tenían una alta proporción de ácidos grasos de entre 24-30 átomos de carbono, cuando la longitud normal es de menos de 20. Este hecho puede interferir con la formación de mielina en el SNC y en la esteroidogénesis en las suprarrenales.

La ALD ligada a X se caracteriza, por la acumulación de ácidos grasos saturados no ramificados con una longitud de cadena de 24-30 átomos de carbono, principalmente hexacosanoato (C26:0), en los ésteres de colesterol de la sustancia blanca cerebral, en la corteza suprarrenal, y en ciertos esfingolípidos del cerebro. La acumulación también ocurre en fibroblastos cultivados y este hecho puede ser usado para el diagnóstico, incluso en estudios prenatales, y también para el estudio de los mecanismos básicos de la enfermedad. (Moser y otros, 1980).

Parece ser que el defecto es en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga. En forma semejante a la E. de Refsum, en la cual los ácidos grasos de origen dietético se acumulan por deficiencia de las enzimas que participan en su catabolismo, en la ALD esta

acumulación provendría al menos en parte, de las grasas de origen exógeno (Moser, 1980). Estos hechos sugieren que la modificación dietética podría ser beneficiosa en la ALD.

Los trabajos de Hashmi y otros (1986), y de Singh y otros (1988), sugerirían que el defecto básico en la ALD ligada a X, sería la deficiente actividad de la lignoceroil-CoA ligasa.

Singh (1988), y Lazo y otros (1988), presentaron datos demostrativos de que la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en ALD era el resultado de la deficiencia de la actividad de la lignoceroil-CoA ligasa. Previamente se había pensado que la misma ligasa fuera responsable de la activación de C16:0 (ácido palmítico) y C24:0 (ácido lignocérico), pero datos posteriores determinaron que se trataba de enzimas diferentes.

Wanders y otros (1987, 1988) interpretaron los resultados de sus trabajos como indicativos de que el defecto básico en la ALD ligada a X, reside en la enzima peroximal sintetasa de acil-CoA de ácidos grasos de cadena muy larga, enzima que también está presente en los microsomas.

Estudios posteriores han arribado a distintas conclusiones. El defecto no estaría en una enzima, sino en una proteína ABCD1, que juega un rol importante como proteína de transporte.

La betaoxidación de los ácidos grasos ocurre a través de vías dependientes de la carnitina en la mitocondria y vías no dependientes de la carnitina en el peroxisoma. McGuinness y otros (2003) mostraron que la proteína transportadora ALDP, puede facilitar la interacción entre peroxisomas y mitocondrias, lo cual estaría alterado en la ALD ligada a X.

Patogenia

Ho y otros (1995) sostienen que la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga, especialmente el C26:0 (ácido hexanoico), produce cambios en la estructura y función de la membrana celular y podría explicar las manifestaciones neurológicas de los pacientes con ALD. Ellos estudiaron la interacción del ácido hexanoico marcado con C13, por espectroscopía RMN, en modelos de membranas, con albúmina sérica bovina, comparando los efectos del ácido hexacosanoico con los de aquellos ácidos grasos típicos de la dieta, mostrando los efectos disruptivos sobre la membrana celular de la acumulación de ácido hexanoico impidiendo el transporte de seroalbúmina.

Federico y otros (1988) agregaron la presencia de factores autoinmunes en la patogénesis de ALD, con la descripción de un hombre de 53 años de edad, con signos de desmielinización de la sustancia blanca cerebral, y evidencia de múltiples trastornos inmunológicos, incluyendo tiroiditis autoinmune, anticuerpos contra mucosa gástrica y anticuerpos contra músculo liso. El líquido cefalorraquídeo mostraba un notable incremento de IgG con algunas bandas oligoclonales en el punto isoelectrónico alcalino, característico de los procesos autoinmunes.

Diagnóstico y tratamiento

Moser y otros (1981), desarrollaron un método serológico para la detección de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), proveyendo un procedimiento útil para el diagnóstico de los individuos afectados y de ayuda para la identificación de los portadores. Moser y otros (1999) relataron los resultados del estudio realizado con este procedimiento,

el más ampliamente utilizado para el diagnóstico de ALD ligada a X y otros desórdenes peroxisomales, en 3.000 pacientes y 29.000 controles. Los niveles de VLCFA estaban elevados al nacimiento, y el ensayo era altamente seguro en los hemocigotas. 85% de los heterocigotas tenían niveles elevados, pero los resultados normales no excluyen el estado de portador. Una variedad de desórdenes peroxisomales, incluyendo S. de Zellweger y otros defectos enzimáticos simples de la beta-oxidación peroxisomal, tenían elevación de VLCFA, pero se podían diferenciar de ALD por sus características clínicas¹.

Moser y Moser (1999) suministraron una interesante discusión sobre el diagnóstico prenatal de ALD ligada a X. Ellos llegan a la conclusión de que la determinación de los niveles de VLCFA en amniocitos y células de las vellosidades coriónicas cultivadas, el procedimiento más usado para el diagnóstico prenatal, es confiable; siempre y cuando se valore el riesgo de los resultados falsos negativos, realizando los subcultivos en medios adecuados. El procedimiento puede ser complementado por ensayos de la oxidación de VLCFA, y bajo ciertas circunstancias análisis inmunocitoquímicos para la expresión de ALDP. Los análisis de mutaciones son los procedimientos de diagnóstico más confiables, cuando la naturaleza de la mutación en las familias de alto riesgo es conocida.

Inoue y otros (1996) encontraron oxidación anormal del ácido lignocérico en 19 de 19 pacientes de ALD y en 3 de 3 mujeres heterocigotas portadoras obligadas. Entre 10 mujeres con riesgo de ser portadoras, 3 con niveles normales de VLCFA tenían anormal oxidación de ácido lignocérico. Inoue y cols, sugieren que estos procedimientos combinados pueden asegurar la detección de portadores de ALD.

Boehm y otros (1999) desarrollaron un test diagnóstico con DNA, amplificando el gen de ALD.

Lachtermacher y otros (2000) notaron que un muy pequeño porcentaje (0,1%) de varones afectados tenían niveles *border-line* de C26:0 plasmático y 15% de mujeres portadoras obligadas tenían niveles normales. La detección de mutaciones en estas familias es por lo tanto fundamental para una inequívoca determinación del status genético. Lachtermacher y otros (2000) describieron un método rápido para la detección de mutaciones de ALD ligado a X. El método está basado en análisis PCR-SSCP (*Polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism*). Usando este método ellos encontraron mutaciones ALD ligada a X en 30 grupos familiares, incluyendo 15 que no habían sido reportadas anteriormente.

Kolodny (1987) sostiene que los individuos asintomáticos con el gen de la adrenomieloneuropatía, así como los pacientes con el trastorno y los heterocigotas, pueden beneficiarse de una combinación de ácido oleico y dieta restringida en VLCFA. La acción de los ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico (C18:1) o el ácido erúico (C22:1), reduciría la producción de VLCFA, por competición por las enzimas elongadoras de los microsomas.

En un ensayo abierto (Aubourg y otros, 1993), sobre 14 hombres con adrenomieloneuropatía, 5 mujeres heterocigotas sintomáticas, y 5 niños (edad media: 13 años), con adrenomieloneuropatía preclínica, tratados con ácido oleico y erúico (gliceril trierucato, gliceril trioleato, "aceite de Lorenzo") no se encontraron evidencias de beneficios relevantes. Se encontró trombocitopenia asintomática en 6 pacientes.

Poulos y otros (1994) examinaron la composición de ácidos grasos post-mortem, en el cerebro e hígado de pacientes con adrenoleucodistrofia, que habían recibido aceite de

Lorenzo por 9 meses. Ahí hubo mejoría en la composición de los ácidos grasos en el plasma y en el hígado, pero no en el cerebro. Esto indica que muy poco ácido erúxico cruza la barrera hematoencefálica. Estos signos sugieren a los autores que la suplementación dietética con aceite de Lorenzo es de limitado valor para corregir la acumulación de VLCFA en el cerebro de pacientes con adrenoleucodistrofia.

El tratamiento con aceite de Lorenzo normaliza los niveles de VLCFA en plasma dentro de las 4 semanas del inicio, pero a pesar de este promisorio efecto bioquímico, los resultados clínicos han sido decepcionantes en los pacientes sintomáticos (Aubourg y otros, 1993).

Moser y otros (1994) reportaron un efecto positivo en pacientes cuya terapia había comenzado antes de que los síntomas neurológicos estuvieran presentes, sugiriendo que la anormalidad de los ácidos grasos tiene significado patogénico.

Moser y otros (2005) identificaron niños con ALD ligada al sexo asintomática, que tenían RMN normal y estudiaron el efecto del aceite de Lorenzo (4:1 gliceril trioleato:gliceril trierucato) en la progresión de la enfermedad. Fueron identificados 89 pacientes por la prueba de VLCFA plasmática, usada para el screening en familias de alto riesgo, y todos fueron tratados con aceite de Lorenzo y restricción grasa moderada. Los VLCFA plasmáticos y el estado clínico fueron seguidos por 6.9 +/- 2.7 años. De los 89 niños, 74% tuvieron resultados normales al examen neurológico y al examen RMN, 24% desarrollaron anomalías en RMN y 11% desarrollaron anomalías neurológicas y RMN. Moser (2005) concluye que la reducción del ácido hexacosanoico, lograda con el aceite de Lorenzo en niños con ALD ligada a X; estuvo asociada con reducción del riesgo de desarrollar anomalías RMN. Ellos recomiendan terapia con aceite de Lorenzo en niños asintomáticos de ALD ligada a X, que tienen RMN cerebral normal.

La experiencia con otros pacientes ALD, de Rizzo y otros (1989) indicaría que el ingreso excesivo de grasas (30%-35% del total de calorías), puede contrarrestar o anular el efecto reductor del aceite de Lorenzo sobre el C26:0.

Aquellos pacientes que desarrollan anomalías RMN progresivas deberían ser considerados para trasplante de stem cell hematopoyéticas (HSCT), siguiendo lo recomendado por Peters y otros (2004).

La función suprarrenal debe ser monitorizada desde que el 80% de los pacientes asintomáticos con ALD tienen evidencias de insuficiencia (Dubey y otros, 2005), y la terapia hormonal de reemplazo estará indicada por el laboratorio bioquímico.

Aubourg y otros (1990), lograron revertir los signos neurológicos y neuro-radiológicos tempranos, en un niño de 8 años que recibió trasplante de médula ósea (BMT) de su hermano gemelo. Malm y otros (1997) relataron su experiencia con trasplante de médula ósea en 3 niños con ALD. Ellos concluyen que la BMT debe ser tenida en cuenta muy tempranamente en niños sin síntomas pero con signos de desmielinización, si hay donante adecuado disponible.

Por la evidencia circunstancial de que factores inmunológicos intervienen en las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en ALD, Naidu y otros (1988), administraron ciclofosfamida por 5 a 10 días a 4 pacientes con ALD infantil y a 1 paciente con la forma cerebral adulta. La velocidad de progresión de los signos neurológicos en los 4 pacientes con ALD infantil, no fue diferente a la de los 167 pacientes no tratados seguidos previamente.

Peters y otros (2004), revisaron los resultados en 126 niños con ALD ligada a X,

quienes recibieron trasplante de células hematopoyéticas entre 1982 y 1999. Se evaluaron y analizaron en forma completa, los datos de 98 niños con la forma cerebral infantil. Se estimó que la supervivencia de 5-8 años fue del 56%. La principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad, la colonización de células del donante ocurrió en 86% de los pacientes, desmielinización en los lóbulos parieto-occipitales hubo en el 90%, generando déficit visuales y auditivos en muchos niños. Peters y otros (2004), concluyen que los niños con enfermedad en estadio temprano, se benefician del trasplante de células hematopoyéticas, mientras que los que están en un estadio avanzado, pueden ser candidatos para otras terapias experimentales.

Hiperpipecolatemia

Nombres alternativos: *Acidemia hiperpipecólica*

El nombre de acidemia hiperpipecólica, se aplicó inicialmente a pacientes que presentaban una gran elevación de ácido pipecólico.

Gatfield y cols (1968), encontraron en un niño con un trastorno neurológico degenerativo y hepatomegalia, elevadas concentraciones sanguíneas de ácido pipecólico y leve aminoaciduria generalizada. Siendo el ácido pipecólico un intermediario en el catabolismo del aminoácido lisina, como este paciente no mostraba alteración en el clearance de creatinina, indicaba con toda evidencia que la vía catabólica principal de la lisina no era a través del ácido pipecólico. La necropsia mostró extensa desmielinización del sistema nervioso central.

Un segundo caso fue presentado por Thomas y otros (1975). Se trataba de un varón, que en forma semejante al primero tenía hepatomegalia y retardo mental intenso, nistagmo con disminución de la agudeza visual, atrofia de la papila y cambios retinianos, muriendo a los 2 años. El ácido pipecólico en el suero tenía una concentración de 4-5 mg/100 y fueron detectadas trazas en la orina.

Posteriormente fueron presentados 3 casos: el de Arneson y otros (1982), una niña que mostró las características clínicas del S. de Zellweger, con aumento del ácido pipecólico en plasma y orina, con un clearance reducido tras una sobrecarga con ácido pipecólico; y 2 hermanos presentados por Burton y otros (1981), cuyos signos recordaban al S. de Zellweger, aunque la microscopía electrónica mostraba la presencia de peroxisomas hepáticos.

Moser (1998), sostiene que la mayoría de los pacientes con hiperpipecolatemia, incluyendo el caso de Thomas y colaboradores (1975), son parte de una continuidad: Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, y E. de Refsum infantil. Algunos casos están relacionados con niveles altos de ácido fitánico y pristánico, y representarían un desorden peroxisomal genéticamente diferente, todavía no totalmente definido; en otros casos la hiperpipecolatemia puede reflejar una enfermedad hepática o renal de origen no genético. Moser (1998) sostiene, por lo tanto, que es incierto que exista la hiperpipecolatemia como un defecto aislado determinado genéticamente.

Enfermedad de Refsum

a) Nombres alternativos. Símbolos: *Enfermedad de Refsum clásica, deficiencia de ácido fitánico oxidasa, heredopatía atáctica polineuritifórmis, neuropatía hereditaria moto-*

ra y sensorial IV, HMSN IV, HMSN 4

b) Mapa genético: locus 10pter-p11.2, 6q22-q24.

La enfermedad de Refsum clásica es causada por mutación del gen que codifica la fitanoil-CoA hidroxilasa (PAHX, o PHYH), y del gen que codifica la peroxina-7 (PEX7).

Descrita por el médico noruego Sigvald Refsum en 1949, se produce por déficit en la oxidación del ácido fitánico.

Los signos característicos de la E. de Refsum clásica son: retinitis pigmentosa, poli-neuropatía y ataxia cerebelosa, es frecuente también observar cambios en el ECG, y también en algunos casos sordera neurisensorial, ictiosis y cambios óseos.

Leys y otros (1989), reportaron 2 hermanos quienes presentaron en la tercera década de la vida, severa falla cardíaca como manifestación predominante; ambos tenían retinitis pigmentaria con falta de respuesta en el electroretinograma, anosmia, y acortamiento bilateral del 4º metatarsiano, pero no tenían cataratas ni sordera, y uno de ellos tenía una leve ptosis bilateral.

Se ha descrito histológicamente una polineuritis intersticial hipertrófica y degeneración de los núcleos y fibras en el tronco cerebral.

Esta condición, considerada actualmente como un trastorno del metabolismo lípido, con acumulación en los tejidos, de un ácido graso no habitual; el 3,7,11,15-tetrametil-hexadecanoico (ácido fitánico), el cual ha sido identificado en el plasma, y en depósitos grasos en hígado, riñones y otros órganos.

Estudios isotópicos indican que una pequeña cantidad de ácido fitánico proviene de la síntesis endógena, pero que el defecto metabólico implica su degradación. En estos pacientes el fitol exógeno, procedente de la clorofila, es fácilmente convertido en ácido fitánico. Los pacientes y fibroblastos cultivados procedentes de los mismos muestran una baja oxidación de ácido fitánico marcado con C14, pero una oxidación normal de ácido pristánico, que es el primer producto de la degradación del ácido fitánico. (Steinberg y otros, 1967).

El defecto reside en la enzima que cataliza la alfaoxidación del ácido fitánico con la pérdida de 1 átomo de carbono.

Eldjarn y otros (1966) afirmaron que con una dieta libre de clorofila y de alimentos que pudieran contener fitol, ácido fitánico o sus precursores; el ácido fitánico podría ser reducido en la sangre y mejorar el cuadro clínico.

La plasmaféresis efectuada una o dos veces por mes es muy efectiva en remover el ácido fitánico del cuerpo, y permite una mayor liberalización de la dieta, mientras se detiene la progresión de los signos clínicos (Gibberd y otros, 1979, Moser y otros, 1980).

Según Jansen y colaboradores (1997), el ácido fitánico acorta su cadena en 1 átomo de carbono, por alfaoxidación, transformándose en ácido pristánico y dióxido de carbono; el ácido pristánico a su vez puede ser degradado por betaoxidación, produciendo 3 moléculas de acetil-CoA, 3 de propionil-CoA, y 1 de isobutiril-CoA. Los pacientes con E. de Refsum tienen deficiente alfaoxidación de ácido fitánico marcado con C14, mientras que la posterior betaoxidación de ácido pristánico es normal.

Watkins y otros (1994) encontraron que el ácido fitánico necesita ser activado a su éster con CoA, fitanoil-CoA antes de poder ser oxidado, y Mihalik y otros (1995) han identificado la actividad de una enzima (fitanoil-CoA hidroxilasa) en peroxisomas de hígado de ratas, por la cual la fitanoil-CoA es convertida en 2-hidroxi-fitanoil-CoA.

Jansen y otros (1997) no detectaron actividad de fitanoil-CoA-hidroxilasa en hígado de pacientes de E. de Refsum, y sobre la base de estos hallazgos, afirman que la E. de Refsum puede ser clasificada como un verdadero trastorno peroxisomal.

Mihalik y otros (1997) observaron que una disminución de la actividad de la oxidación de ácido fitánico fue también encontrada en células humanas con ausencia del gen PEX7 para el receptor peroxisomal de tipo 2 (PTS2), sugiriendo que el defecto enzimático en la E. de Refsum estaría centrado en el PTS2.

Adrenoleucodistrofia autosómica neonatal

a) Nombres alternativos y símbolos: *Adrenoleucodistrofia neonatal*, NALD.

b) Mapa genético: locus Cr.1, 22q11.21; 12p13,3; 7q21-q22; 2p15.

Este desorden es causado por mutación en el gen PXR1 del receptor de PTS1 (peroxisomal targeting signal 1), o del gen de la peroxina 1 (PEX1), y también ha sido observado en mutaciones del gen de la peroxina 10 (PEX10), de la peroxina 13 (PEX13), y de la peroxina 26 (PEX26) (Dodt y otros, 1995).

Este desorden presenta menos rasgos dismórficos que el S. de Zellweger, pero puede presentar convulsiones y retardo psicomotor, pero la evolución es más lenta correspondiendo a un grado grave o más profundo con la edad, por el avance progresivo de la leucodistrofia. Casi siempre hay hepatomegalia, deterioro de la función hepática y degeneración pigmentaria de la retina. A pesar de la afectación suprarrenal no es habitual que presente una E. de Addison franca.

Benke y otros (1981) relataron 2 casos, hermano y hermana, con similares signos faciales, convulsiones desde el nacimiento, retardo del desarrollo neurológico que comenzó alrededor del año, y muerte súbita asociada con infecciones respiratorias antes de los 3 años. Meses antes de la muerte se notó bronceado de la piel en el varón, y en la niña los niveles de cortisol sanguíneo no subieron luego de la administración de ACTH endovenoso. En la necropsia ambos pacientes mostraron atrofia de las suprarrenales y cambios degenerativos en la sustancia blanca del neuroeje. Uno de los niños al nacimiento tenía cataratas polares. Los cambios craneofaciales característicos eran: dolicocefalia, frente alta prominente, esotropía, pliegues epicánticos, puente nasal ancho, paladar ojival, implantación baja de las orejas, y anteversión de las narinas. La niña estaba tan afectada como el varón, haciendo improbable la herencia ligada a X.

Moser (1981), también sospecha que la forma neonatal de adrenoleucodistrofia es heredada de forma autosómica recesiva, siendo la incidencia semejante en varones y en mujeres.

La forma neonatal de ALD está claramente diferenciada de la forma ligada a X de la infancia y del adulto (ALD, AMN), y también del S. de Zellweger, aunque presenta muchos signos clínicos y bioquímicos semejantes, incluyendo la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), principalmente ácido hexanoico (C26:0).

Los niveles son normales en los padres, mientras que en ALD ligada a X son intermedios en las mujeres heterocigotas (portadoras).

Kelley y Moser (1984) informaron que el ácido pipecólico sérico estaba elevado, a menudo muy intensamente, en pacientes con NALD, pero no en los pacientes con ALD ligada a X, o con adrenomielseuropatía, o en niños y adultos normales, o en niños con cirro-

sis o con desórdenes neurodegenerativos. Estos signos supondrían una disfunción peroxisomal generalizada, relacionándolos con el S. de Zellweger. Cambios quísticos en los riñones, y anomalías esqueléticas como agrandamiento de las fontanelas y calcificaciones cartilaginosas, pueden aparecer a veces en el S. de Zellweger pero no en NALD. Sin embargo la diferenciación es confusa por el hecho de que se han visto casos de NALD que no tenían peroxisomas hepáticos (Partin y McAdams, 1982), lo cual se considera patognomónico del S. de Zellweger, mientras que 2 hermanos con muchos signos clásicos de S. de Zellweger tenían niveles elevados de VLCFA y ácido pipercolico, pero con peroxisomas hepáticos normales (Burton y otros, 1981).

Chen y otros (1987), encontraron que a pesar de la ausencia de la enzima bifuncional enoil-CoA hidratasa/ 3-hidroxiacetyl-CoA deshidrogenasa, su mRNA puede ser demostrado en fibroblastos de NALD, lo que sugiere que la proteína enzimática es rápidamente degradada en el citoplasma, antes de su entrada en los peroxisomas. En el S. de Zellweger también son deficientes la acil-CoA oxidasa y la beta-cetotiolasa, y todas estas 3 enzimas son sintetizadas en polirribosomas libres y transportadas a los peroxisomas.

Comentario

Las enfermedades de los peroxisomas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que, aunque raros, provocan grave invalidez y la muerte es el resultado habitual en su historia natural. A pesar de los grandes avances logrados en el conocimiento de los mecanismos básicos, en el esclarecimiento de las anomalías bioquímicas y la genética molecular, la patogénesis, y el diagnóstico de estos trastornos, todavía no tenemos a disposición de los terapeutas, tratamientos eficaces que permitan detener el avance de la enfermedad cuando la misma cursa en su período de estado.

En el caso de la ADL ligada a X, se ha podido avanzar en los últimos años en tratamientos eficaces al poder realizar el diagnóstico en forma precoz, antes de la aparición de signos clínicos y/o de manifestaciones neurorradiológicas (RMN), lo cual se limita por ahora, a las investigaciones en las familias de los probandos.

Entre los tratamientos que permiten estabilizar la progresión de la enfermedad, contamos con el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), (ver antes Peters y otros, 2004), los tratamientos sustitutivos con esteroides son de utilidad en los pacientes que presentan signos de insuficiencia suprarrenal, además también se ha avanzado con el tratamiento dietético.

El tratamiento HSCT está indicado en los niños que presentan la ALD ligada a X de forma cerebral temprana, precozmente ante la aparición de los primeros síntomas. No está indicado el tratamiento con HSCT en pacientes con gran deterioro neurológico, que incluso acelera la evolución de la enfermedad.

El estudio de Moser y colaboradores (ver antes Moser y otros.2005), que siguió la evolución de 89 niños seleccionados de familias de alto riesgo, tratados con aceite de Lorenzo, a los cuales se les realizó exámenes neurológicos, análisis de VLCFA, y RMN seriadas; revela la utilidad de este tratamiento cuando se realiza antes de la aparición de los síntomas, además los pacientes mayores de 6 años siguieron asintomáticos durante el curso del estudio, cuando la edad de aparición de los primeros síntomas es alrededor de los 7 años.

Tal como propone Moser corresponde tratar a todos los pacientes asintomáticos con

evidencias bioquímicas de ALD ligada a X, para detener el avance de la enfermedad, hasta que pase la edad de riesgo de desarrollar la forma cerebral infantil de la enfermedad.

El *screening* neonatal permitiría la detección temprana de la enfermedad y el tratamiento con aceite de Lorenzo en los niños afectados, permitiendo además estudiar el efecto del tratamiento dietético sobre los otros fenotipos de la enfermedad.

Con respecto a los trastornos de la biogénesis peroxisomal solo podemos intuir posibles tratamientos genéticos en el futuro, sobre la base de los estudios de complementación realizados y de un mayor conocimiento de los mecanismos de importación en el peroxisoma.

En el tratamiento de enfermedades como el S. de Zellweger, o como la *Condrodisplasia Calcificans Punctata Rizomélica*, la dificultad reside en que el mayor deterioro se produce durante la gestación, no siendo posible por el momento un tratamiento prenatal.

Mayores posibilidades terapéuticas ofrecen la E. de Refsum infantil y la Adrenoleucodistrofia Neonatal, dado su fenotipo un poco más benigno que permite el manejo por un equipo multidisciplinario que logra a veces una mejoría considerable, y en algunos casos hasta les permite valerse por sí mismos. Se ha recurrido también en estos casos a la dieta con la reducción de la ingesta de grasas y también a la administración de plasmalógenos en forma de alcohol batílico.

Dado el déficit en el contenido de ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6n3) en sangre, cerebro, retina y otros tejidos de pacientes con desórdenes de biogénesis peroxisomal, se han tratado algunos pacientes con S. de Zellweger y otros desórdenes peroxisomales con un derivado altamente purificado del mismo (etil-éster de DHA); habiéndose obtenido mejorías clínicas significativas, de la función hepática, síntesis de plasmalógenos, en los índices C26:0/C22:0 y C26:1/C22:0, y signos RMN de remielinización cerebral (Martínez y otros, 1999).

Recibido: 03/01/07. Aceptado: 27/02/07

NOTA

¹ Moser (1993) hizo una reseña del film "Lorenzo's oil", una narración en la ficción de una familia buscando tratamiento para un enfermo de ALD ligada a X, que aflige en este caso a un niño llamado Lorenzo Odone. Moser sostiene que la sobreexposición pública que el suceso pudo lograr con la película, inventó conflictos entre los padres y el "medical establishment", presentando una incorrecta y maliciosa descripción de la United Leukodystrophy Foundation, en la cual el "Dr. Nicolai" recreado en el film por Peter Ustinov, "copiaba" la apariencia de Moser, hablando con remarcable pedantería y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Aikawa, J.; Chen, W. W.; Kelley, R. I.; Tada, K.; Moser, H. W.; Chen, G. L. "Low-density particles (W-particles) containing catalase in Zellweger syndrome and normal fibroblasts", en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1991. Vol. 88, pp. 10084-10088
- Arneson, D. W.; Tipton, R. E.; Ward, J. C. "Hyperpipecolic acidemia: ocurrence in an infant with clinical findings of the cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome", en *Arch. Neurol.* 1982. Vol. 39, pp. 713-716.
- Aubourg, P.; Feil, R.; Guidoux, S.; Kaplan, J. C.; Moser, H. W.; Kahn, A.; Mandel, J. L. "The red-green visual pigment gene region in adrenoleukodistrophy" en *Am. J. Hum. Genet.* 1990. Vol. 46. pp. 459-469.

- Aubourg, P.; Mosser, J.; Douar, A. M.; Sarde, C. O.; Lopez, J.; Mandel, J.L. "Adrenoleukodistrophy gene: unexpected homology to a protein involved in peroxisome biogenesis. *Biochimie*", 1993, Vol. 75, pp. 293-302.
- Barth, P. G.; Wanders, R. J. A.; Schutgens, R. B. H.; Staalman, C. R. "Variant rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) with normal plasma phytanic acid: clinico-biochemical delineation of a subtype and complementation studies" en *Am. J. Med. Genet.* 1996, Vol. 62, pp. 164-168.
- Benke, P. J.; Reyes, P. F.; Parker, J. C. Jr. "New form of adrenoleukodistrophy" en *Hum. Genet.* 1981, Vol. 58, pp. 204-208.
- Boehm, C. D.; Cutting, G. R.; Lachtermacher, M. B.; Moser, H. W.; Cong, S. S. "Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodistrophy". En *Molec. Genet. Metab.* 1999, Vol. 66, pp. 128-136.
- Bowen, P.; Lee, C, S, N; Zellweger, H.; Lindenberg, R. "A familial syndrome of multiple congenital defects" en *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1964, Vol. 114, pp. 402-414.
- Brown, F. R. III, McAdams, A. J.; Cummins, J. W.; Konkol, R.; Singh, I.; Moser, A. B.; Moser, H. W. "Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome and neonatal adreno-leukodistrophy: similarities in phenotype and accumulation of very long chain fatty acids", en *Johns Hopkins Med.J.* 1982. Vol. 151, pp. 344-351.
- Brul, S.; Westerveld, A.; Strijland, A.; Wanders, R. J. A.; Schram, A. W.; Heymans, H. S. A.; Schutgens, R. B. H.; van den Bosch, H.; Tager, J. M. "Genetic heterogeneity in the cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome and other inherited disorders with a generalized impairment of peroxisomal functions: a study using complementation analysis", *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 81, pp. 1710-1715.
- Burton, B. K.; Reed, S. P.; Remy, W. T. "Hyperpipecolic acidemia: clinical and biochemical observations in two male siblings" en *J. Pediat.* 1981. Vol. 99, pp.729-734.
- Chen, W. W.; Watkins, P. A.; Osumi, T.; Hashimoto, T.; Moser, H. W. "Peroxisomal beta-oxidation enzyme proteins in adrenoleukodistrophy: distinction between X-linked adrenoleukodystrophy and neonatal adrenoleukodystrophy" en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1987. Vol 84, pp.1425-1428.
- Dancis, J.; Hutzler, J. "The significance of hyperpipecolatemia in Zellweger syndrome" en *Am. J. Hum. Genet.* 1986. Vol. 38: pp. 707-711.
- Danks, D. M.; Tippett, P.; Adams, C.; Campbell, P. "Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: a report of eight cases with comments upon the incidence, the liver lesion, and a fault in pipecolic acid metabolism". *J. Pediat.* 1975. Vol. 86, pp. 382-387.
- Diczfalusy, U; Kase, B. F.; Alexson, S. E. H.; Bjorkhem, I. "Metabolism of prostaglandin F (2-alpha) in Zellweger syndrome: peroxisomal beta-oxidation is of major importance for in vivo degradation of prostaglandins in humans". *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88:978-984.
- Dotd, G.; Braverman, N.; Wong, .; Moser, A. B.; Moser, H. W.; Watkins, P.; Valle, D.; Gould, S. J. "Mutations in the PTS1 receptor gene, PXR1 define complementation group 2 of the peroxisome biogenesis disorders" en *Nature Genet.* 9:115-125.1995.
- Dubey, P.; Raymond, G.; Moser, A. B.; Kharkar, S.; Bezman, L.; Moser, H. W. "Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long chain fatty acid screening" en *J. Pediat.* 2005. Vol. 46, pp. 528-532.
- Eldjarn, L.; Try, K.; Stokke, O.; Munthe-Kaas, A. W.; Refsum, S.; Steinberg, D.; Avigan, J.; Mize, C. E. "Dietary effects on serum-phytanic-acid levels and on clinical manifestations in hereditary atactica polyneuritisformis" en *Lancet I.* 1966, pp. 691-693.
- Federico, A.; Dotti, M. T.; Annunziata, P.; Bonuccelli, U.; Fenzi, G.; Ciacci, G.; Malandrini, A.; Meucci, G.; Guazzi, G. C. "Adrenomyeloneurodystrophy with late cerebral involvement and evidence of a multiple autoimmune disorder" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1988, Vol. 11(suppl.2), pp. 169-172..
- Gatfield, P. D.; Taller, E.; Hinton, G. G.; Wallace, A. C.; Abdelnour, G. M.; Haust, M. D. "Hyperpipecolatemia: a new metabolic disorder associated with neuropathy and hepatomegaly: a case study" en *Canad. Med. Assoc. J.* 1968. Vol. 99:1215-1233.1968.
- Gibberd, F. B.; Page, N. G. R.; Billimoria, J. D.; Retsas, S. "Hereditary atactica polyneuritisformis (Refsum's disease) treated by diet and plasma-exchange" en *Lancet I:* 1979, pp. 575-578.
- Goldfischer, S.; Moore, G. I.; Johnson, A. B.; Spiro, A. J.; Valsamis, M. P.; Wisniewski, H. K.; Ritch, R. H.; Norton, W. T.; Rapin, I.; Gartner, L. M. "Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome" en *Clin. Genet. Science* 182:62-64.1973.
- Govaerts, L.; Monnens, L.; Tegelaers, W.; Trijbels, F.; van Raay-Selten, A. "Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: clinical symptoms and relevant laboratory findings in 16 patients. Europ" en *J. Pediat.* 1982, Vol. 139, pp. 125-128.
- Harrod, M. J. E.; Sherrod, P. S. "Warfarin embryopathy in siblings" en *Obstet. Gynec.* 1981, Vol. 57, pp. 673-676.
- Hashmi, M.; Stanley, W.; Singh, I. "Lignoceroyl-CoA ligase:enzyme defect in fatty acid beta-oxidation system

- in X-linked childhood adrenoleukodystrophy” en *FEBS Lett.*, 1986, Vol. 196, pp. 247-250.
- Heffungs, W.; Hameister, H.; Ropers, H. H. “Addison disease and cerebral sclerosis in an apparently heterozygous girl: evidence for inactivation of the adrenoleuko-dystrophy locus” en *Clin. Genet.* 1980, Vol. 18, pp. 184-188.
- Heikoop, J. C.; Wanders, R. J. A.; Strijland, A.; Purvis, R.; Schutgens, R. B. H.; Tager, J. M. “Genetic and biochemical heterogeneity in patients with the rhizomelic form of chondrodysplasia punctata—a complementation study” en *Hum.Genet.* 1992, Vol. 89, pp. 439-444.
- Hershkowitz, E.; Narkis, G.; Shorer, Z.; Moser, A. B.; Watkins, P. A.; Moser, H. W.; Manor, E. “Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in a girl with Xq27-ter deletion” en *Ann. Neurol.* 2002, Vol 52, pp. 234-237.
- Heymans, H. S. A.; Schutgens, R. B. H.; Tan, R.; van den Bosch, H.; Borst, P. “Severe plasmalogen deficiency in tissues of infants without peroxisomes (Zellweger syndrome)” en *Nature*, 1983, Vol. 306, pp. 69-70.
- Heymans, H. S. A.; Oorthuys, J. W. E.; Nelck, G.; Wanders, R. J. A.; Schutgens, R. B. H. “Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder” (Letter). En *New Eng. J. Med.* 1985, Vol. 2, pp. 187-188.
- Ho, J. K.; Moser, H. W.; Kishimoto, Y.; Hamilton, J. A. “Interactions of a very long chain fatty acid with model membranes and serum albumin: implications for the pathogenesis of adrenoleukodystrophy” en *J. Clin. Invest.* 1995, Vol. 96:1455-1463.
- Igarashi, M.; Schaumburg, H. H.; Powers, J.; Kishimoto, Y.; Kolodny, E. H.; Susuki, K. “Fatty acid anomaly in adrenoleukodystrophy” en *J. Neurochem.* 1976, Vol 26, pp. 851-860.
- Inoue, K.; Susuki, Y.; Yajima, S.; Shimozawa, N.; Tomatsu, S.; Orii, T.; Kondo, N. “Carrier identification of X-linked adrenoleukodystrophy by measurement of very long chain fatty acids and lignoceric acid oxidation” en *Clin.Genet.* 1996, Vol. 50, pp. 348-352.
- Jansen, G. A.; Waterham, H. R.; Wanders, R. J. A. “Molecular basis of Refsum disease: sequence variations in phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7)” en *Hum. Mutat.* 2004, Vol. 23, pp. 209-218.
- Jansen, G. A.; Wanders, R. J. A.; Watkins, P. A.; Mihalik, S. J. “Phytanoyl-CoA hydroxylase deficiency—the enzyme defect in Refsum’s disease. (Letter)” En *New Eng. J. Med.* 1997. Vol. 337, pp. 133-134.
- Kelley, R. I.; Moser, H. W. “Hyperpipecolic acidemia in neonatal adrenoleukodystrophy” en *Ann. J. Med. Genet.* 1984, Vol. 19, pp. 791-795.
- Kolodny, E. H. “The adrenoleukodystrophy-adrenomyeloneuropathy complex: is it treatable?” en (Editorial) *Ann. Neurol.* 1987, Vol. 21, pp. 230-231.
- Lachtermacher, M. B. R.; Seuanez, H. N.; Moser, A. B.; Moser, H. W.; Smith, K. D. “Determination of 30 X-linked adrenoleukodystrophy mutations, including 15 not previously described” en *Hum. Mutat.* 2000, Vol. 15, pp. 348-353.
- Laureti, S.; Casucci, G.; Santeusano, F.; Angeletti, G.; Aubourg, P.; Brunetti, P. “X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison’s disease in young adult male patients” en *J. Clin. Endocr. Metab.* 1996, Vol. 81, pp. 470-474.
- Lazarow, P. B.; Moser, H. W. “Disorders of peroxisome biogenesis. En: Scriver, C. R.; Beaudet, A. I.; Sly, W. S.; Valle, D. *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* New York, McGraw-Hill (6th edition). 1989, pp. 1479-1509.
- Lazarow, P. B.; Small, G. M.; Santos, M.; Shio, H.; Moser, A.; Moser, H.; Esterman, A.; Black, V.; Dancis, J. “Zellweger syndrome amniocytes: morphological appearance and a simple sedimentation method for prenatal diagnosis” en *Pediat. Res.* 1988, Vol. 24, pp. 63-67.
- Lazo, O.; Contreras, M.; Hashmi, M.; Stanley, W.; Irazu, C.; Singh, I. “Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in childhood adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy” en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1988, Vol. 85, pp. 7647-7651.
- Leys, D.; Petit, H.; Bonte-Adnet, C.; Millaire, A.; Fourrier, F.; Dubois, F.; Rousseaux, M.; Ducloux, G. “Refsum’s disease revealed by cardiac disorders (Letter)” en *Lancet* 1989, I, p. 621.
- Malm, G.; Ringden, O.; Anvret, M.; von Dobeln, U.; Hagenfeldt, L.; Isberg, B.; Knuutila, S.; Nennesmo, I.; Winiarski, J.; Marcus, C. “Treatment of adrenoleukodystrophy with bone marrow transplantation” en *Acta Paediat.* 1997, Vol. 86, pp. 484-492.
- Mayatepek, E.; Lehmann, W.; Fauler, J.; Tsikas, D.; Frolich, J. C.; Schutgens, R. B. H.; Wanders, R. J. A.; Keppler, D. “Impaired degradation of leukotrienes in patients with peroxisome deficiency disorders” en *J. Clin. Invest.* 1993, Vol. 91, pp. 881-888.
- Martínez, M.; Méndez, E. V.; García Silva, M. T; Beltrán, J. M.; Castello, F.; Pineda Marfá, M.; Mougán, I. “Tratamiento de las enfermedades peroxisomales generalizadas con el etil éster del ácido docosohexaenoico” en *Rev. Neurol.* 1999, Vol.8. N° S1, p.59.
- McGinness, M. C.; Lu, J. F.; Zhang, H. P.; Dong, G. X.; Heinzer, A. K.; Watkins, P. A.; Powers, J.; Smith, K. O.

- “Role of ALDP (ABCD1) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy” en *Molec. Cell. Biol.* 2003, Vol. 23, pp. 744-753.
- Mihalik, S. J.; Morrell, J. C.; Kim, D.; Sacksteder, K. A.; Watkins, P. A.; Gould, S. J. “Identification of PAHX, a Refsum disease gene” en *Nature Genet.* 1997, Vol. 17, pp. 185-189.
- Moser, A. B.; Rasmussen, M.; Naidu, S.; Watkins, P. A.; McGuinness, M.; Hajra, A. K.; Chen, G.; Raymond, G.; Gordon, D.; Garnaas, K.; Walton, D. S.; Skjedal, O. H.; Guggenheim, M. A.; Jackson, L. G.; Elias, E. R.; Moser, H. W. “Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups” en *J. Pediat.* 1995, Vol. 127, pp. 13-22.
- Moser, A. B.; Singh, I.; Brown, F. R. III; Solish, G. I.; Kelley, R. I.; Benke, P. J.; Moser, H. W. “The cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome: increased levels and impaired degradation of very long-chain fatty acids and their use in prenatal diagnosis” en *New Eng. J. Med.* 1984, Vol. 310, pp. 1141-1146.
- Moser, A. B.; Moser, H. W. “The prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy” en *Prenatal Diag.* 1999, Vol. 19, pp. 46-48.
- Moser, H. W. “Lorenzo’s Oil. (Film Review)” en *Lancet* 1993, Vol. 341, p. 544.
- Moser, H. W.; Kok, F.; Neumann, S.; Borel, J.; Bergio, A.; Mostafa, S. D.; Panoscha, R.; Davoli, C. T.; Shankroff, J.; Smith, K. D. “Adrenoleukodystrophy update: genetics and effect of Lorenzo’s oil therapy in asymptomatic patients” en *Int. Pediat.* 1994, Vol. 9, pp. 196-204.
- Moser, H. W.; Loes, D. J.; Melhem, E. R.; Raymond, G. V.; Bezman, L.; Cox, C. S.; Lu, S. E. “X-linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. a study involving 372 patients” en *Neuropediatrics* 2000, Vol. 31, pp. 227-239.
- Moser, H. W.; Smith, K. D.; Watkins, P. A.; Powers, J.; Moser, A. B. “Disorders of peroxisome biogenesis” en Scriver, C. F.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 2001, pp. 3257-3301.
- Moser, H. W.; Moser, A. B.; Frayer, K. K.; Chen, W.; Schulman, J. D.; O’Neill, B. P.; Kishimoto, Y. “Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids” en *Neurology* 31:1241-1249. 1981.
- Moser, H. W.; Moser, A. B.; Kawamura, A.; Murphy, J.; Susuki, K.; Schaumburg, H.; Kishimoto, Y. “Adrenoleukodystrophy: elevated C26 fatty acid in cultured fibroblasts” en *Ann. Neurol.* 1980, Vol. 7, pp. 542-549.
- Moser, H. W.; Moser, A. B.; Naidu, S.; Bergin, A. “Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy” en *Dev. Neurosci.* 1991, Vol. 13, pp. 254-261.
- Moser, H. W.; Raymond, G. V.; Lu, S. E.; Muenz, L. R.; Moser, A. B.; Xu, J.; Jones, R. O.; Loes, D. J.; Melhem, E. R.; Dubey, P.; Bezman, L.; Brereton, N. H.; Odone, A. “Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo’s Oil” en *Arch. Neurol.* 2005, Vol. 62, pp. 1073-1080.
- Moser, H. W.; Braine, H.; Pyeritz, R. E.; Ullman, D. D.; Murray, C.; Asbury, A.K. “Therapeutic trial of plasmapheresis in Refsum disease and in Fabry disease” en *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 1980, Vol. 16(1), pp. 491-497.
- Naidu, S.; Bresnan, N. J.; Griffin, D.; O’Toole, S.; Moser, H. W. “Childhood adrenoleukodystrophy: failure of intensive immunosuppression to arrest neurologic progression” en *Arch. Neurol.* 1988, Vol. 45, pp. 846-848.
- Nakai, A.; Shigematsu, Y.; Nishida, K.; Kikawa, Y.; Konishi, Y. “MRI findings of Zellweger syndrome” en *Pediat. Neurol.* 1995, Vol. 13, pp. 346-348.
- Naritomi, K.; Hyakuna, N.; Susuki, Y.; Orii, T.; Hirayama, K. “Zellweger syndrome and a microdeletion of the proximal long arm of chromosome 7” en *Hum. Genet.* 1988, Vol. 80, pp. 201-202.
- Naritomi, K.; Izumikawa, Y.; Ohshiro, S.; Yoshida, K.; Shimozawa, N.; Susuki, Y.; Orii, T.; Hirayama, K. “Gene assignment of Zellweger syndrome to 7q11.23: report of the second case associated with a pericentric inversion of chromosome 7” en *Hum. Genet.* 1989, Vol. 84, pp. 79-80.
- O’Neill, B. P.; Moser, H. W.; Marmion, L. C. “Adrenoleukodystrophy: elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts and correlation with disease expression in three generations of a kindred” en *Neurology.* 1982, Vol. 32, pp. 540-542.
- Opitz, J. M.; Zu Rhein, G. M.; Vitale, L.; Shahidi, N. T.; Howe, J. J.; Chou, S. M.; Shanklin, D. R.; Sybers, H.; Dood, A. R.; Gerritsen, T. “The Zellweger syndrome (cerebro-hepato-renal syndrome)” en *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 1969, Vol. V(2), pp. 144-160.
- Partin, J. S.; Mc Adams, A. J. “Absence of hepatic peroxisomes in neonatal adrenoleukodystrophy” (Abstract). *Pediat. Res.* 1982, Vol. 16, p. 294A only.
- Passarge, E.; McAdams, A. J. “Cerebro-hepato-renal syndrome: a newly recognized hereditary disorder of multiple congenital defects, including sudanophilic leuko-dystrophy cirrhosis of the liver, and polycystic kidneys” en *J. Pediat.* 1967, Vol. 71, pp. 691-702.

- Pauli, R. M.; Suttie, J. W.; Mosher, D. F.; Lian, J. B. "Simultaneous occurrence of congenital deficiency of multiple vitamin K dependent coagulation factors and phenotypic features identical to the warfarin embryopathy" (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1985, Vol. 37, pp. A71.
- Peters, C.; Charnas, L. R.; Tan, Y.; Ziegler, R. S.; Shapiro, E. G.; De For, T.; Grewal, S.S.; Orchard, P. J.; Abel, S. I.; Goldman, A. I.; Ramsay, N. K. C.; Dusenbery, K. E.; Loes, D. J.; Lockman, L. A.; Kato, S.; Aubourg, P. R.; Moser, H. W.; Krivit, W. "Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: The international hemato-poyetic cell transplantation experience from 1982 to 1999" en *Blood.* 2004. Vol.104, pp. 881-888.
- Poll-The, B. T.; Skjeldal, O. H.; Stokke, O.; Poulos, A.; Demaugre, F.; Saudubray, J. M. "Phytanic acid alpha-oxidation and complementation analysis of classical Refsum and peroxisomal disorders" en *Hum. Genet.* 1989, Vol. 81, pp. 175-181.
- Poulos, A.; Gibson, R.; Sharp, P.; Beckman, K.; Grattan-Smith, P. "Very long chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy brain after treatment with Lorenzo's oil" en *Ann. Neurol.* 1994, Vol. 36, pp. 741-746.
- Poulos, A.; Singh, H.; Paton, B.; Sharp, P.; Derwas, N. "Accumulation and defective beta-oxidation of very long chain fatty acids in Zellweger's syndrome, adreno-leukodystrophy and Refsum's disease variants" en *Clin.Genet.* 1986. Vol. 29, pp. 397-408.
- Rizzo, W. B.; Leshner, R. T.; Odone, A. "Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy" en *Neurology* 1989. Vol 39, pp. 1415-1422.
- Roels, F.; Cornelis, A.; Poll-The, B. T.; Aubourg, P.; Ogier, H.; Scotto, H.; Saudubray, J. M. "Hepatic peroxisomes are deficient in infantile Refsum's disease: a cytochemical study of 4 cases" en *Am. J. Med. Genet.* 1986. Vol. 25, pp. 257-271.
- Rosenfield, R. I.; Breibart, S.; Isaacs, H.; Klevit, H. D.; Mellman, W. J. "Trisomy of chromosomes 13-15 y 17-18: its association with infantile arteriosclerosis" en *Am. J. Med. Sci.* 1962, Vol. 244, pp. 763-779.1962.
- Ruiz, M.; Coll, M. J.; Pampols, T.; Giros, M. "X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDP in Spanish kindreds" en *Am. J. Med. Genet.* 1998, Vol. 76, pp. 426-427.
- Santos, M. J.; Imanaka, T.; Shio, H.; Small, G. M.; Lazarow, P. B. "Peroxisomal membrane ghosts in Zellweger syndrome-aberrant organelle assembly" en *Science.* 1988. Vol. 239, pp. 1536-1538.
- Schram, A. W.; Strijland, A.; Hashimoto, T.; Wanders, R. J. A.; Schutgens, R. B. H.; van den Bosch, H.; Tager, M. "Biosynthesis and maturation of peroxisomal beta-oxidation enzymes in fibroblasts in relation to the Zellweger syndrome and infantile Refsum disease" en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1986, Vol. 83, pp. 6156-6158.
- Singh, I.; Lazo, O.; Contreras, M.; Hashmi, M.; Stanley, W. S. "Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in X-linked adrenoleukodystrophy" (Abstract) en *Am. J. Hum. Genet.* 1988, Vol. 43, p. A16.
- Smith, D. W.; Opitz, J. M.; Inhorn, S. L. "A syndrome of multiple developmental defects including polycystic kidneys and intrahepatic biliary dysgenesis in 2 siblings" en *J. Pediat.* 1965, Vol. 67, pp. 617-624.
- Steinberg, D.; Mize, C. E.; Avigan, J.; Fales, H. M.; Eldjarn, L.; Try, K.; Stokke, O.; Refsum, S. "Studies on the metabolic error in Refsum's disease" en *J. Clin. Invest.* 1967, Vol. 46, pp. 313-322.
- Stokke, O.; Skrede, S.; Bjorkhem, I. "Refsum's disease, adrenoleukodystrophy and The Zellweger syndrome" (Letter) en *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1984, Vol. 44, pp. 463-464.
- Thomas, G. H.; Haslam, R. H.; Batshaw, M. L.; Capute, A. J.; Neidengard, L.; Ransom, J. L. "Hyperpipecolic acidemia associated with hepatomegaly, mental retardation, optic nerve dysplasia and progressive neurological disease" en *Clin. Genet.* 1975, Vol. 8, pp. 376-382.
- van Geel, B. M.; Assies, J.; Weverling, G. J.; Barth, P. G. "Predominance of the adrenomyeloneuropathy phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy in the Netherlands: a survey of 30 kindreds" en *Neurology.* 1994, Vol. 44, pp. 2343-2346.
- Versmold, H. T.; Bremer, H. J.; Herzog, V.; Siegel, G.; Bassewitz, D. B.; Irle, U.; Voss, H.; Lombeck, I.; Brauser, B. "A metabolic disorder similar to Zellweger syndrome with hepatic acatalasia and absence of peroxisomes, altered content of redox state of cytochromes, and infantile cirrhosis with hemosiderosis" en "*Europ. J. Pediat.*" 1977, Vol. 124, pp. 261-275.
- Wanders, R. J. A.; Saelman, D.; Heymans, H. S. A.; Schutgens, R. B. H.; Westerveld, A.; Poll-The, B. T.; Saudubray, J. M.; van den Bosch, H.; Strijland, A.; Schram, A. W.; Tager, J. M. "Genetic relation between the Zellweger syndrome, infantile Refsum's disease, and rhizomelic chondrodysplasia punctata" (Letter) en *New Eng. J. Med.* 1986, Vol. 314, pp. 787-788.
- Wanders, R. J. A.; van Roermund, C. W. T.; van Wijland, M. J. A.; Nijenhuis, A. A.; Tromp, A.; Schutgens, R. B. H.; Brouwer-Kelder, E. M.; Schram, A. W.; Tager, J. M.; van den Bosch, H.; Schalkwijk, C. "X-linked adrenoleukodystrophy: defective peroxisomal oxidation of very long chain fatty acids but not of very long chain fatty acyl-CoA esters" en *Clin. Chim. Acta.* 1987, Vol. 165, pp.321-329.
- Wanders, R. J. A.; van Roermund, C. W. T.; van Wijland, M. J. A.; Schutgens, R. B. H.; van den Bosch, H.; Schram, A. W.; Tager, J. M. "Direct demonstration that the deficient oxidation of very long chain fatty acids

- in X-linked adrenoleukodystrophy is due to an impaired ability of peroxisomes to activate very long chain fatty acids” en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, Vol. 153, pp. 618-624.
- Wanders, R. J. A.; Boltshauser, E.; Steinman, B.; Spycher, M. A.; Schutgens, R. B. H.; van den Bosch, H.; Tager, J. M. “Infantile phytanic acid storage disease, a disorder of peroxisome biogenesis: a case report” en *J. Neurol. Sci.* 1990. Vol. 98, pp. 1-11.
- Wanders, R. J. A.; Brink, H. J.; van Roermund, C. W. T.; Schutgens, R. B. H.; Tager, J. M.; Jakobs, C. “Identification of pristanoyl-CoA oxidase activity in human liver and its deficiency in the Zellweger syndrome” en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. Vol. 172. pp. 490-495.
- Watkins, P. A.; Howard, A. E.; Mihalik, S. J. “Phytanic acid must be activated to phytanoyl-CoA prior to its alpha-oxidation in rat liver peroxisomes” en *Biochim. Biophys. Acta.* 1194, Vol. 1214, pp. 288-294.
- Willems, P. J.; Vits, L.; Wanders, R. J. A.; Coucke, P. J.; van der Auwera, B. J.; van Elsen, A. F.; Raymaekers, P.; van Broeckhoven, C.; Schutgens, R. B. H.; Dacremont, G.; Leroy, G. J.; Martin, J. J.; Dumon, J. “Linkage of DNA markers at Xq28 to adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy present within the same family” en *Arch. Neurol.* 1990, Vol. 47, p. 665-669.