

# Adrenoleucodistrofia ligada al X en ocho casos colombianos

Olga Echeverri P., Eugenia Espinosa G., Hugo Moser W.,  
Olga Peña S., Luis Barrera A.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** la adrenoleucodistrofia ligada al X es una enfermedad peroxisomal causada por un defecto en el gen ABCD1, el cual ocasiona acumulación en el suero, la corteza adrenal y la sustancia blanca del sistema nervioso central, de ácidos grasos saturados de cadena larga. La clínica se caracteriza por deterioro neurológico e insuficiencia adrenal.

**OBJETIVO:** presentar los hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos de ocho pacientes con esta afección.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Entre 25 pacientes atendidos en el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo entre 200-2004; se identificaron mediante valoración neuropediátrica, resonancia magnética cerebral y estudios bioquímicos de arilsulfatasa y hexosaminidasa, ocho casos de adrenoleucodistrofia ligada al X. En todos los casos se realizó determinación de niveles de ácidos grasos de cadena larga mediante cromatografía de gases y en algunos con espectroscopia de masa.

**RESULTADOS:** el rango de edad fue 5-26 años, la clínica heterogénea, incluso con un paciente asintomático. Dos pacientes presentaron disfunción adrenal y uno adrenoleucodistrofia.

**CONCLUSIONES:** este defecto metabólico es de baja prevalencia, clínica diversa y evolución variable. Los estudios metabólicos facilitan la confirmación de los casos y la identificación de los portadores (*Acta Neurol Colomb 2005;21:299-305*).

**PALABRAS CLAVES:** adrenoleucodistrofia, resonancia magnética cerebral.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** X linked adrenoleucodystrophy is a congenital peroxisomal disease caused by a defect in the ABCD1 gene. Saturated very long chain fatty acids are accumulated in serum, adrenal cortex and central nervous system white matter. Progressive neurological dysfunction and adrenal insufficiency characterize the clinical spectrum.

**OBJECTIVE:** to present clinical, radiological and biochemical results in eight patients seen in our facilities.

**MATERIAL AND METHODS:** we saw 25 patients at our Congenital Metabolic Disorders Institution in Bogotá-Colombia from 200 to 2004. With neuropediatrics evaluation, magnetic resonance image and biochemical assays we identified eight cases of X linked adrenoleucodystrophy, confirmed by serum levels of very long chain fatty acids in all cases and by spectroscopy in three.

**RESULTS:** age range from 5 to 26 years old. Clinical picture was heterogeneous, one patient was asymptomatic, Two patients had adrenal insufficiency and other had adrenoleucodystrophy.

**CONCLUSIONS:** these metabolic disorders have a very low prevalence and its clinical picture is heterogeneous. Determination of saturated very long chain fatty acids are needed (*Acta Neurol Colomb 2005;21:299-305*).

**KEY WORDS:** adrenoleucodystrophy, cerebral magnetic resonance.

---

**Recibido: 11/10/05. Revisado: 12/10/05. Aceptado: 18/12/05.**

Olga Yaneth Echeverri Peña, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia. Eugenia Espinosa García, Servicio de Neuropediatría. Hospital Militar Central. Bogotá. Colombia. Hugo Moser, Peroxisomal Diseases Laboratory. Kennedy Krieger Institute. Baltimore. USA. Olga Mercedes Peña Serrato, Luis Alejandro Barrera Avellaneda, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Luis Alejandro Barrera. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 # 43- 82. Edificio No. 53. Lab. 305.A. Bogotá. Colombia. Teléfono: 57-1-3208320 extensiones 4099-4125. Telefax: 57-1-3384548. e-mail: abarrera@javeriana.edu.co

---

## INTRODUCCIÓN

Los peroxisomas son organelos intracelulares que participan en la síntesis de fosfolípidos y ácidos biliares, en el metabolismo de fitanato, pipercolato, glicolato y en la oxidación de prostaglandinas y ácidos grasos de cadena larga (1). Cualquier alteración bioquímica en éste último grupo, conlleva a la generación de enfermedades como la adrenoleucodistrofia ligada al X, donde hay presencia de peroxisomas de estructura

normal, pero con un defecto funcional de una o más de las enzimas localizadas en éstos organelos (1,2).

La adrenoleucodistrofia ligada al X, es un desorden genéticamente determinado, cuyo defecto está localizado en Xq28. Se han reportado más de 300 mutaciones responsables de la ausencia o defecto de la proteína ALD-P que compromete en primer lugar la actividad de los peroxisomas para la degradación de los ácidos

Artículo original

---

grasos de cadena muy larga (VLCFA) dando como resultado la acumulación de los VLCFA en tejidos y fluidos corporales. La enfermedad afecta también la acción de la acil-CoA sintetasa, ocasionando alteraciones en el funcionamiento de la corteza adrenal (3,4).

La incidencia se ha calculado en 1:20.000 varones nacidos vivos, lo que hace de ésta, la enfermedad más frecuente dentro del grupo de las alteraciones peroxisomales (1,4). Existen diferentes fenotipos de adrenoleucodistrofia según la edad de inicio y el sexo. Las más frecuentes son: la adrenomieloneuropatía 40-45% y la forma infantil cerebral 35%; otras formas menos comunes son: la forma del adolescente 4-7%, la cerebral del adulto 2-5%, la que cursa con enfermedad de Addison 2%, la forma olivopontocerebelar 1-2%, y algunas formas asintomáticas (5,6).

Clínicamente los pacientes de X-ALD presentan un amplio espectro de signos y síntomas, destacándose el deterioro cognoscitivo y neurológico progresivo. La enfermedad suele aparecer con trastornos del comportamiento y dificultades escolares. En la infancia tardía, se observa pérdida de habilidades adquiridas, seguida de falta de coordinación y alteraciones visuales y auditivas; los casos graves progresan rápidamente asociándose a convulsiones y demencia. La mayoría de los pacientes en etapa terminal presentan estado vegetativo (2, 6,7) Se ha sugerido la existencia de un gen modificador que puede ser el responsable de la aparición de diferentes fenotipos de la entidad en una misma familia (3,4).

El 15% de las mujeres heterocigotas presentan las primeras manifestaciones de la enfermedad en la tercera década de la vida con síntomas que semejan esclerosis múltiple progresiva y/o adrenomieloneuropatía (1,2).

Algunos pacientes son prácticamente asintomáticos, por lo cual es necesario realizar estudios de función adrenal y buscar en forma exhaustiva síntomas sutiles de mieloneuropatía (6,8-10).

En el tratamiento se debe considerar desde el principio la corrección de la función suprarrenal mediante sustitución de esteroides. La administración de ácidos grasos monoinsaturados reduce la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga

llegando incluso a normalizar su nivel después de cuatro semanas.

Se han ensayado sin éxito varios esquemas de tratamiento, dentro de los cuales está el uso de trioleato de glicerol como fuente de ácido oleico, el de aceite de RAPS o el de aceite de Lorenzo (1, 11-12). Otra alternativa terapéutica que se ha usado es el trasplante de médula ósea, cuyos resultados no han sido satisfactorios (13-16). Actualmente se está tratando el manejo con trasplante de células hematopoyéticas sin que se conozcan aun los resultados a largo plazo, también se inició un estudio multicéntrico colaborativo con 4-fenil-butirato (17), este estudio no ha finalizado. Algunos trabajos recientes están encaminados al desarrollo de técnicas de terapia génica para esta enfermedad (18,19).

En este trabajo se presentan ocho casos de un total de 25 pacientes colombianos remitidos al Instituto de errores innatos del metabolismo (IEIM) durante los años 2000 a 2004 con sospecha clínica de leucodistrofia, en los cuales se ha confirmado el diagnóstico de X-ALD mediante la determinación de VLCFA.

## MÉTODOS Y MATERIALES

Inicialmente todos los pacientes fueron sometidos a valoración clínica por neuropediatría, luego se les practicaron estudios de neuroimágenes por resonancia magnética cerebral y espectroscopia por resonancia magnética; algunos de los casos fueron evaluados con resonancia magnética de columna y tomografía axial computarizada.

Se establecieron los niveles de arilsulfatasa A y hexosaminidasas para la mayoría de los pacientes y en todos los casos se evaluaron los niveles de VLCFA utilizando la técnica de cromatografía de gases con espectroscopia de masas descrita por Lagerstedt y Col en 2001 (3,20). Se practicaron estudios neurofisiológicos según la sintomatología de cada uno de los pacientes y a todos ellos se les realizó estudio de la función adrenal.

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Caso 1.** Paciente masculino de 24 años de edad, con cuadro clínico de un año de evolución,

---

inició con trastorno de la marcha y progresó a paraparesia espástica de predominio proximal (Tabla 1). Los potenciales evocados evidenciaron compromiso medular en los cordones posteriores, las neuroconducciones demostraron poliradiculoneuropatía mixta de predominio motor y axonal en las cuatro extremidades, la resonancia magnética (RM) de columna evidenció discopatía degenerativa en L4-L5, L5-S1 y T12-L1, con hernias en L4-L5 y L5-S1; cinco meses después se encuentran comprometidos C3-C4, RM de sistema nervioso central de cerebro (SNC) evidenció alteración de la sustancia blanca periventricular a los cuernos posteriores de los ventrículos laterales y en el esplenio del cuerpo calloso. Los potenciales evocados auditivos revelaron lesión en el cerebro medio inferior; el primer análisis metabólico descartó una deficiencia de arilsulfatasa A, por lo cual se decidió realizar VLCFA encontrando un nivel elevado de C26:0 y de las relaciones de C24/22 y C26/22 (Tabla 2), que confirmó el diagnóstico de adrenomieloneuropatía.

El estado portador de la madre del paciente se confirmó por estudio de los niveles de VLCFA sin embargo, no fue posible realizar el estudio en ningún otro miembro de la familia

**Caso 2.** Escolar masculino de nueve años, sano hasta los cuatro cuando presentó “episodio de meningitis bacteriana”. A los siete años presentó crisis convulsiva tónico clónica generalizada asociada a fiebre. A los nueve años se evidenció pérdida de visión acompañada de disminución de las habilidades motoras gruesas; con posterior pérdida del habla y alteración de la marcha. El examen neurológico evidenció hipertonia de miembros inferiores, fuerza muscular disminuida con predominio de miembros inferiores y reflejos músculo tendinosos disminuidos en las cuatro extremidades (Tabla 1). La RM evidenció leucoencefalopatía con desmielinización en áreas occipitales bilaterales y tractos cortico-espinales. Los potenciales visuales evidenciaron alteración de la vía visual con compromiso retino cortical. En la tabla 2 se muestran los valores alterados de C26:0 y de las relaciones de C24/22 y C26/22, confirmando la sospecha diagnóstica de X-ALD. No se pudo realizar estudio a la familia.

**Caso 3.** Escolar masculino de 10 años. La enfermedad comenzó a los cuatro años con disminución de la agudeza visual. Un mes más tarde se evidenció pérdida de la agudeza auditiva. Presentó infecciones a repetición y alteraciones del estado de conciencia por desequilibrio electrolítico. A los seis años se presentó alteración de la marcha y deterioro de las funciones cognitivas. A los nueve años presentó pigmentación de la piel. Los potenciales evocados visuales evidenciaron alteración en la conducción de estímulos simples corticales en ambos ojos sugiriendo compromiso de fibras nerviosas bilaterales. La RM cerebral evidenció alteración de sustancia blanca principalmente de las regiones parieto-occipitales bilaterales. La impresión diagnóstica de adrenoleucodistrofia ligada a X, se confirmó mediante el estudio de VLCFA (Tabla 2). No se logró realizar estudio a la familia.

**Caso 4.** Escolar masculino de 12 años con historia de dos años de evolución de alteraciones del comportamiento, hiperactividad y dificultades escolares. Seis meses más tarde estos síntomas se asociaron con dificultades en la marcha por inestabilidad y caídas frecuentes, posteriormente presentó alteraciones de la visión.

Al examen clínico se detectaron alteraciones en las funciones cognitivas, atrofia óptica bilateral, marcha atáxica con dismetría y disdiadococinesia e hiperreflexia músculo tendinosa generalizada (Tabla 1). No había historia familiar. La RM evidenció leucoencefalopatía simétricas por desmielinización en regiones periventriculares y occipitales bilaterales. Se realizó RM por difusión evidenciándose desmielinización aguda en áreas occipitales bilaterales. Los potenciales visuales mostraron alteración bilateral de la vía visual por daño cortical. Se realizó dosificación de arilsulfatasa A en leucocitos la cual fue normal, posteriormente se solicitó cuantificación de VLCFA y se confirmó el diagnóstico de X-ALD.

**Casos 5 y 6.** Paciente de cinco años masculino cuya historia reportó pérdida visual acompañada de estrabismo y problemas de localización visión-espacial, deterioro de las funciones cognitivas

**TABLA 1.** PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

| Signos y síntomas            | caso 1 | caso 2 | caso 3 | caso 4 | caso 5 | caso 6 | caso 7 | caso 8 |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Edad de Diagnostico (años)   | 24     | 9      | 9      | 12     | 6      | 10     | 5      | 26     |
| Coma                         |        | X      |        |        | X      | *      | X      |        |
| Convulsiones                 |        | X      | X      | X      | X      | *      |        |        |
| Debilidad muscular           | X      | X      |        |        | X      | *      |        | X      |
| Deterioro auditivo           |        | X      | X      | X      | X      | *      | X      |        |
| Deterioro visual             | X      | X      | X      | X      | X      | *      | X      |        |
| Dificultad en el aprendizaje |        | X      | X      |        | X      | *      |        |        |
| Dificultades para el habla   |        |        | X      | X      | X      | *      |        |        |
| Estrabismo                   |        |        | X      |        | X      | *      |        |        |
| Hiperactividad               |        | X      |        |        | X      | *      |        |        |
| Incontinencia urinaria       |        |        |        | X      | X      | *      |        |        |
| Incoordinación               | X      | X      | X      | X      | X      | *      |        |        |
| Perdida de habilidades       |        | X      | X      | X      | X      | *      | X      | X      |
| Trastornos de comportamiento |        |        | X      | X      |        | *      |        | X      |
| Trastornos de marcha         | X      | X      | X      | X      | X      | *      |        |        |
| Insuficiencia adrenal        |        |        |        |        |        |        | X      |        |

\*El paciente del caso 6 no presentaba ninguna característica clínica en el momento del diagnóstico, el análisis de VLCFA fue realizado por ser hermano del paciente caso 5, dentro del estudio familiar para buscar un posible donador para trasplante de médula ósea.

que conllevaron mal rendimiento escolar; estos síntomas se asociaron con alteraciones de la marcha y dificultades en motricidad fina y gruesa. La RM reveló hipointensidad en la sustancia blanca con predominio occipital, en la espectroscopia por resonancia magnética se observó aumento del pico de colina. Se realizó estudio para descartar deficiencia de arilsulfatasa A y se confirmó la existencia de X-ALD con la medición de VLCFA (Tabla 2). El paciente presentó rápido deterioro neurológico. Se descartó la posibilidad de realizar un trasplante de médula ósea y se opta por mantener terapias de apoyo y sustitutiva para la insuficiencia adrenal.

Al realizar el estudio familiar del caso descrito se encontró que un hermano de 11 años tenía elevación de VLCFA en niveles diagnósticos de X-ALD (Tabla 2). El paciente presentaba un examen físico y neurológico normal, las imágenes de RM cerebral fueron normales

al igual que la espectroscopia por RM, y la valoración neuropsicológica, por lo que se decidió monitorear periódicamente la función adrenal y realizar resonancia magnética cerebral.

**Caso 7.** Escolar masculino con desarrollo psicomotor normal hasta los siete años cuando presentó disminución de la agudeza auditiva, dificultades en el equilibrio y disminución de la fuerza (Tabla 1). Dos meses después comenzó pérdida progresiva de la visión hasta ceguera total a los ocho años, simultáneamente se presentó compromiso del lenguaje y la marcha. A los nueve años y medio presentó cuadriplejía con dependencia completa. La RM mostró compromiso de sustancia blanca de predominio en lóbulo parietal, temporo-occipital y periventricular, se descartó deficiencia de arilsulfatasa A y se confirmó X-ALD, mediante cuantificación de VLCFA (Tabla 2).

**TABLA 2.** RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE VLCFA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

| Nombre del paciente | Edad    | C26:0<br>(vr: 0.22 ± 0.08) | Relación C24/C22<br>(vr: 0.84 ± 0.08) | Relación C26/C22<br>(vr: 0.01 ± 0.01 ) |
|---------------------|---------|----------------------------|---------------------------------------|--|
| Caso 1              | 24 años | 1.145                      | 1.923                                 | 0.107                                  |
| Caso 2              | 9 años  | 0.740                      | 1.971                                 | 0.072                                  |
| Caso 3              | 5 años  | 1.370                      | 1.735                                 | 0.107                                  |
| Caso 4              | 12 años | 1.320                      | 2.198                                 | 0.121                                  |
| Caso 5              | 10 años | 0.971                      | 1.751                                 | 0.089                                  |
| Caso 6              | 6 años  | 0.970                      | 1.851                                 | 0.167                                  |
| Caso 7              | 9 años  | 0.970                      | 1.851                                 | 0.167                                  |
| Caso 8              | 26 años | 1.010                      | 1.774                                 | 0.060                                  |

Nota: todos los datos son expresados en µg/ml

El estudio familiar reveló la existencia de una hermana, por línea materna, con valores de VLCFA compatibles con estado portador de ALD, de igual manera se confirmó el estado portador de la madre y se descartó la presencia de la enfermedad en un hermano menor.

**Caso 8.** Paciente masculino de 26 años, quien presentó cuadro clínico de un año de evolución, con pérdida de fuerza muscular y trastornos de marcha. Al examen se evidenció compromiso motor y de sensibilidad profunda, se realizó estudio de resonancia magnética de médula espinal informada como mielopatía lumbar L1. Se descartó patología infecciosa y déficit de B12. Seis meses más tarde consultó por aumento de la dificultad en la marcha; se evidenció incremento de la pigmentación de la piel, el estudio de cortisol fue diagnóstico de enfermedad de Addison. Con impresión diagnóstica de adrenomieloneuropatía se solicitaron ácidos grasos de cadena muy larga y resonancia magnética de SNC. Los valores obtenidos en el análisis de VLCFA fueron confirmatorios de adrenomieloneuropatía. La resonancia magnética cerebral y la espectroscopia por resonancia magnética fueron normales.

## DISCUSIÓN

En Colombia el estudio de las enfermedades

neurodegenerativas desde el punto de vista bioquímico es aún incipiente, pero se está sistematizando y afinando hasta el punto de que cerca de un 30% de los pacientes que se nos han remitido con diagnóstico de adrenoleucodistrofia, corresponde bioquímicamente a dicha enfermedad.

El IEIM ha completado los estudios paraclínicos necesarios y con la colaboración del Kennedy Krieger Institute ha realizado la confirmación bioquímica de los pacientes.

De un total de 25 pacientes clasificados clínicamente con una sospecha inicial de leucodistrofia ratificada posteriormente por los resultados de los estudios imagenológicos, ocho correspondieron bioquímicamente a X-ALD.

En uno de los individuos estudiados, completamente asintomático (caso 6, Tabla 2), hermano del paciente 5, severamente afectado, las imágenes diagnósticas fueron normales, en tanto que sus parámetros bioquímicos fueron marcadamente anormales. Este individuo ha empezado a presentar alteración adrenal seis años después.

En varios casos no fue posible realizar la confirmación final por cuantificación de VLCFA de forma inmediata por lo que se realizó primero determinación de enzimas como arilsulfatasa A y hexosaminidasas séricas, cuyos resultados fueron normales en todos los casos, mientras que los

---

resultados de la cuantificación de VLCFA fueron claramente indicativos de X-ALD.

En tres de los pacientes fue posible realizar estudios de espectroscopia por resonancia magnética ratificando el diagnóstico establecido con el aumento significativo del pico correspondiente a colina (3, 8-10).

El promedio de evolución de los síntomas en los casos analizados por nosotros es de un año, la edad de presentación estuvo alrededor de los ocho años de edad con un solo caso de presentación en la edad adulta. No encontramos ningún caso de adrenoleucodistrofia neonatal, el paciente que presentó sintomatología más temprana fue el caso cinco, cuyo cuadro clínico se inició a los cuatro años con alteración de la función visual. La forma de presentación inicial de la enfermedad varió desde los trastornos comportamentales y de marcha, hasta compromiso visual o auditivo en diferentes grados de severidad.

La velocidad de deterioro igualmente fue muy variada, dos de los pacientes evolucionaron rápidamente al estado vegetativo y fallecieron en el término de un año. Tres pacientes incluyendo el de presentación adulta, presentan actualmente un cuadro clínico estable con un deterioro lentamente progresivo.

Solo encontramos un caso de adrenomielo-neuropatía cuya evolución clínica fue rápida. Dos casos cursaron con enfermedad de Addison y en uno de ellos fue fulminante.

Estos hallazgos están de acuerdo con los datos reportados en la literatura ya descrita anteriormente, según los cuales existen diferentes fenotipos de la adrenoleucodistrofia según la edad de inicio y el sexo.

En todos nuestros pacientes se realizó resonancia magnética como primer estudio imagenológico, evidenciando en todos los casos compromiso de sustancia blanca, con afección bilateral en áreas occipitales con zonas de desmielinización y compromiso de los tractos cortico espinales; estos hallazgos concuerdan con los datos obtenidos de la literatura donde se describe que la RM es el examen neuroimagenológico de elección (2,9).

Se realizó estudio a los miembros de la familia de tres de nuestros pacientes, en la primera familia estudiada (casos 5 y 6) sólo se analizó al hermano mayor del caso índice como parte de los estudios para un posible tratamiento por trasplante de medula ósea, encontrándose niveles patológicos en los VLCFA sin que hasta ese momento presentara ninguna sintomatología clínica. En el caso uno, analizando los niveles de VLCFA, se confirmó el estado portador de la madre del paciente. En el caso siete se descartó la enfermedad en un hermano menor del paciente, a la vez que se confirmó el estado portador de la madre y de una hermana por línea materna.

Ninguno de los familiares estudiados presentaba sintomatología clínica. Estos datos son llamativos si tenemos en cuenta que según lo reportado por otros autores, las mujeres heterocigotas suelen ser asintomáticas, aunque pueden presentar en la adolescencia mielopatía moderada, mieloneuropatía moderada a severa con compromiso cerebral tardío e insuficiencia adrenal aislada. En general las formas de heterocigotos corresponden al 15% de las mujeres e inician los síntomas en la tercera década de la vida con esclerosis múltiple progresiva y adrenomielo-neuropatía (2,4, 6).

En uno de los pacientes se realizó manejo dietario empleando lovastatina sin obtener resultados satisfactorios, este mismo paciente fue sometido a trasplante de células madres con pocos resultados y hace dos años permanece en estado vegetativo.

## REFERENCIAS

1. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. "X-Linked Adrenoleukodystrophy" In: Scriver CR., Beaudet AL., Sly WS., Valle D. eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 th. Mc Graw Hill. Medical Publishing Division. Volume II. Chapter 131 2001: 3257 - 3301.
2. Melhem ER, Barker P, Raymond G, Moser H. X-Linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical and MR imaging characteristics. *Am J Roentgenol* 1999; 173:1575-81
3. Moser A, Kreiter N, Bezman I, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3000 peroxisome disease patients and 29.000 controls. *Ann Neurol* 1999; 45: 100-110.
4. Marler JR, O'Neill BP, Forbes GS, Moser HW. Adrenoleukodystrophy (ALD): Clinical and CT features of a

childhood variant. *Neurology* 1983;33:1203-1205.

**5. Poll BT, Gootjes J, Duran M, et al.** Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: phenotypic expression in a cohort of 31 patients. *Am J Med Genet* 2004 May 1;126A:333-338.

**6. Bamiou DE, Davies R, Jones S, et al.** An unusual case of X-linked adrenoleukodystrophy with auditory processing difficulties as the first and sole clinical manifestation. *J Am Acad Audiol* 2004;15:152-160.

**7. Silveri M, De Gennaro M, Gatti C, Bizzarri C, Mosiello G, Cappa M.** Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy: symptom score and urodynamic findings. *J Urol* 2004;171(6, Part 2 Of 2):2651-2653.

**8. Valianpour F, Selhorst JJ, Van Lint LE, Van Gennip AH, Wanders RJ, Kemp S.** "Analysis of very long-chain fatty acids using electrospray ionisation mass spectrometry" *Mol. Genet Metab* 2003; 79: 189-196.

**9. Pérez JC, Charry ML, Espinosa E, Florez O, Londoño JD.** Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes pediátricos con epilepsia en el Hospital Militar Central". *Acta Neurol Colomb* 2002;18:124-131.

**10. Moser HW, Loes DJ, Melhem FR, et al.** X linked adrenoleukodystrophy overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality: a study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000; 31: 227-239.

**11. Colombo M, Cornejo V, Raimann E.** Errores Innatos en el Metabolismo del niño. Santiago de Chile. Editorial Universitaria. Universidad de Chile. 1999: 170-173.

**12. Chavez Carballo E.** Diet therapy in the treatment of neuropediatric disorders. *Rev Neurol* 2003;1-15;37:267-274.

**13. Susuki Y, Isogai K, Terramoto T, et al.** Bone marrow transplantation for the treatment of linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metabol Dis* 2000;23:453-458.

**14. Peters C, Steward CG.** "Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines." *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:229 -239.

**15. Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al.** Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881-888.

**16. Shapiro E, Krivit W, Jambaqué I, et al.** Long term effect of bone -marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000; 356: 713-718.

**17. Bugaut M, Fourcade S, Gondcaille C, et al.** Pharmacological induction of redundant genes for a therapy of X-ALD: phenylbutyrate and other compounds. *Adv Exp Med Biol* 2003;544: 281-291.

**18. Unterrainer G, Molzer B, Forss-Petter S, Berger J.** Co-expression of mutated and normal adrenoleukodystrophy protein reduces protein function: implications for gene therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000; 1;9:2609-2616.

**19. Kemp S, Wei HM, Lu JF, et al.** Gene redundancy and pharmacological gene therapy: implications for X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Med* 1998;4:1261-1268.

**20. Lagerstedt SA, Hinrichs DR, Batt SM, Magera MJ, Rinaldo P, McConnell P.** Quantitative Determination of Plasma C8-C26 Total Fatty Acids for the Biochemical Diagnosis of Nutritional and Metabolic Disorders. *Mol Gen Metabol* 2001; 73: 38-45.