

Revisión

Enfermedades peroxisomales. Estado actual

R. PALENCIA

Neuropediatra. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid

RESUMEN

Los peroxisomas son estructuras subcelulares que contienen numerosos enzimas –más de 40– que intervienen en diversos procesos metabólicos, entre los que destacan la síntesis de peróxido de hidrógeno, la oxidación de ácidos grasos, la formación de ácidos biliares, de lípidos y de colesterol, así como en la degradación de las prostaglandinas.

El fallo de las funciones peroxisomales origina trastornos que se clasifican en dos grupos: grupo 1 cuando existe una pérdida de varias funciones peroxisomales y grupo 2 cuando se afecta una sola función. En el primer grupo se incluyen el síndrome de Zellweger clásico, la adrenoleucodistrofia neonatal, el síndrome de Refsum infantil y la condrodistrofia rizomélica puntata. Las principales entidades del grupo 2 son la adrenoleucodistrofia ligada a X y la enfermedad de Refsum clásica (del adulto).

Debe sospecharse esta patología en pacientes con dismorfia craneofacial, anomalías auditivas y visuales, retraso psicomotriz, hepatomegalia, trastornos del comportamiento y retraso del crecimiento.

Para el diagnóstico, tras la sospecha clínica, es de utilidad la determinación de los ácidos grasos de cadena muy larga y es posible la detección prenatal de la mayoría de estas situaciones.

El tratamiento de los procesos del grupo 1 es sintomático y en los del grupo 2 se emplea terapéutica dietética y trasplante de médula ósea, mientras que otras medidas, como

los inmunosupresores no han proporcionado resultados satisfactorios.

Palabras clave: Aceite de Lorenzo; Adrenoleucodistrofia; Peroxisoma; Zellweger; Refsum

ABSTRACT

Peroxisomes are subcellular structures which contains numerous enzymes –more than 40– that take part in several metabolic processes, among which the synthesis of peroxide of hydrogen, the oxidation of the fatty acids, the formation of biliary acids, lipids and cholesterol are remarkable.

The failure of the functions of peroxisomes gives rise to disorders that are classified in two groups: group 1 when the loss of several functions of peroxisomes are noticed and group 2 when an only function is affected. In the first group we can include the classic Zellweger's syndrome, the neonatal adrenoleukodystrophy, the children's Refsum's syndrome and the rhizomelic chondrodysplasia punctata. The main variables in group 2 are the adrenoleukodystrophy bound to X and the classic Refsum's disease.

This pathology must be suspected in the patients suffering from craniofacial dysmorphism, auditory and visual anomalies, psychomotor retarded patients and these who are hepatomegaly, behavioural disorders and stunted growth.

After the clinical suspicion, the determination of the very

Correspondencia: R. Palencia. Colón 8-4º A. 47005 Valladolid. palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Septiembre 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

TABLA I. REACCIONES METABÓLICAS QUE ACONTECEN EN LOS PEROXISOMAS

Reacción	Consecuencia metabólica
Oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML)	Exceso de AGCML en tejidos y plasma
Oxidación de ácido pipecólico	Exceso de ácido pipecólico en plasma y orina
Oxidación de ácido pristánico	Exceso de ácidos fitánico y pristánico en plasma
Oxidación beta de la cadena lateral de colesterol	Acúmulo de ácidos dihidrocolestánico y trihidrocolestánico
Primeras dos fases de la síntesis éter/lípido	Disminución o ausencia de niveles de plasmalógeno en todos los tejidos

long chain fatty acids is very useful and it is possible to detect prenatally most of these situations.

The treatment of processes in group 1 is symptomatic and in group 2 dietetic therapeutics and bone marrow's transplantation is used, whereas other measures such as the immunosuppressants haven't supplied satisfactory results.

Key words: Adrenoleukodystrophy; Lorenzo's oil; Peroxisomes; Zellweger; Refsum.

INTRODUCCIÓN

Desde la primera descripción de una enfermedad humana por alteración de los peroxisomas⁽¹⁾ se han identificado diversos trastornos originados por disfunciones peroxisomales hereditarias. Su frecuencia excede de 1/20.000 y su expresión clínica es muy variable, con afectación del sistema nervioso en la mayoría de los casos⁽²⁻⁴⁾.

El peroxisoma es una organela subcelular delimitada por una membrana única, con gran capacidad oxidativa –toma su nombre del papel que tiene en la síntesis de peróxido de hidrógeno– y está presente en todas las células, excepto en el eritrocito maduro, y destaca especialmente en el hígado donde puede ocupar del 1,5 al 2% del volumen celular parenquimatoso. Su diámetro promedio es de 500 nm, si bien en el cerebro son más pequeños –en torno a los 150 nm–⁽⁵⁾.

Se han localizado más de 40 enzimas en el peroxisoma, y en ellos se incluyen los que intervienen en la producción de peróxido de hidrógeno, en la oxidación de ácidos grasos, en la formación de ácidos biliares, biosíntesis de lípidos y colesterol, degradación prostaglandinas, oxidación de etanol, oxidasa del ácido pipecólico, así como la aminotransferasa de la alanina-glioxilato. Asimismo, desempeñan un importante papel en la formación de glicerolípidos, cono-

cidos como plasmalógenos, y algunas reacciones, como la síntesis de colesterol y la oxidación de ácidos grasos, tienen lugar también en otras organelas⁽⁶⁻⁸⁾.

Los peroxisomas proliferan por fisión. Las lipoproteínas destinadas a la formación de la membrana de dichas organelas y la matriz son sintetizadas en ribosomas libres y penetran en el citoplasma para ser “orientadas” o “incorporadas” en la organela preexistente. Muchas de las proteínas de la matriz poseen una secuencia de incorporación de tres aminoácidos (serina-leucina-lisina) situada en la terminal carboxilo de la proteína y sin dicha secuencia no pueden llegar al peroxisoma; otras proteínas de la membrana utilizan sucesiones o secuencias de “orientación” o “incorporación” aún no identificadas. Además, la incorporación de estas proteínas requiere la presencia de un receptor en la membrana peroxisómica y algunos trastornos de la biogénesis del peroxisoma pueden estar en relación con los defectos de dichos receptores de membrana.

Algunas reacciones metabólicas (Tabla I) acontecen de manera predominante o exclusiva en los peroxisomas y en los pacientes con trastornos peroxisomales existe una deficiencia estas reacciones⁽⁹⁾.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PEROXISOMALES

A pesar de la diversidad de anomalías clínicas y bioquímicas que se presentan en estas enfermedades, se ha hecho un intento de clasificarlas en dos grupos (Tabla II):

Grupo 1

Incluye a las enfermedades peroxisomales generalizadas, con un trastorno de la biogénesis de los peroxisomas.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PEROXISOMALES**Grupo 1: Pérdida de múltiples funciones peroxisomales**

Síndrome de Zellweger clásico
 Adrenoleucodistrofia neonatal
 Enfermedad de Refsum infantil
 Condrodistrfia rizomélica punctata
 Fenotipo clásico
 Fenotipo atípico
 Trastornos peroxisomales no clasificados

Grupo 2: Pérdida de una función peroxisomal

Condrodisplasia rizomélica punctata
 Adrenoleucodistrofia (ALD) ligada-X
 Pseudo ALD neonatal
 Síndrome pseudo-Zellweger
 Acidemia trihidroxicolestanoica
 Aciduria mevalónica
 Enfermedad de Refsum clásica
 Aciduria glutárica tipo III
 Hiperoxaluria tipo I
 Acatalasemia

En ellas no se detectan peroxisomas en el hígado y, por ello, existe un déficit generalizado de las enzimas peroxisomales, con la consiguiente pérdida de varias de sus funciones. En este grupo se incluyen el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal (ALD N) y la enfermedad de Refsum infantil. El mismo defecto bioquímico puede ser responsable de cualquiera de ellas.

Grupo 2

Trastornos, que incluyen alrededor de una docena de entidades, en los que existe pérdida de sólo una función peroxisomal.

GENÉTICA

Todas las enfermedades peroxisomales, con excepción de la adrenoleucodistrofia ligada a X (ALD X), son de herencia autosómica recesiva.

Los genes que intervienen en la síntesis de los peroxisomas se conocen como PEX⁽¹⁰⁾: PEX1 (proteína AAA), PEX2 (IPMP35), PEX5 (receptor para PTS1), PEX6 (AAA ATPasa), PEX12 (IPMP40); además, existen otros para el receptor

PTS-2 responsables de la condrodistrfia. En pacientes con enfermedades peroxisomales se han identificado mutaciones, en al menos 10 genes⁽¹¹⁾. Los PEX codifican unas proteínas denominadas peroxinas⁽¹²⁾, la mayoría de las cuales se localizan en la membrana peroxisomal. La selección de las proteínas destinadas a entrar en los peroxisomas depende de dos peroxinas que actúan como receptores diana de las señales peroxisomales: la PTS-1 y la PTS-2, las cuales están compuestas de una secuencia corta de aminoácidos. Se han descrito mutaciones en PTS-1 en pacientes con el síndrome de Zellweger y con adrenoleucodistrofia neonatal⁽¹³⁾. En pacientes con síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil⁽¹⁴⁾ se encuentran mutaciones en el gen PEX1 –que codifica una proteína que interacciona con el receptor PTS-1–, mientras que las mutaciones en el gen PEX7, con formación de peroxisomas carentes de enzimas codificados por PTS-2, necesarios para la síntesis de plasmalógenos lipídicos y la oxidación del ácido fitánico, originan la condrodistrfia rizomélica punctata⁽¹⁵⁾.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con enfermedades peroxisomales muestran gran variedad en sus manifestaciones, si bien suelen estar afectados desde el nacimiento y presentan un cuadro con hipotonía, retraso psicomotor, fallo del crecimiento, hepatomegalia y dismorfia facial⁽¹⁶⁾. Los tres síndromes fundamentales que se presentan en las enfermedades peroxisomales de comienzo infantil son: síndrome predominantemente malformativo –como sucede en el síndrome de Zellweger o en la condrodistrfia rizomélica punctata–, síndrome con preferentes manifestaciones neurológicas –por ejemplo la adrenoleucodistrofia neonatal– y síndrome con predominio de manifestaciones hepatodigestivas, como sucede en la enfermedad de Refsum infantil⁽¹⁷⁾. El síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal asocian trastornos de la migración neuronal.

Las principales manifestaciones clínicas que deben hacer pensar en una enfermedad peroxisomal se recogen en la tabla III⁽¹⁸⁾ y los síntomas más característicos, en relación con la edad del paciente, se exponen en la tabla IV.

Es posible que fenotipos clínicamente similares pueden corresponder a alteraciones bioquímicas diferentes, como

TABLA III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD PEROXISOMAL

Dismorfia craneofacial	Retraso psicomotor
Sordera	Disfunción neurológica severa
Anomalías oculares	Hepatomegalia
Neuropatía periférica	Retraso del crecimiento
Trastornos del comportamiento	

sucede con la condrodysplasia rizomélica punctata, entidad que se asocia con, al menos, cuatro alteraciones bioquímicas distintas o con un único defecto; al contrario, el mismo defecto bioquímico puede originar fenotipos muy distintos, como ocurre con el síndrome de Zellweger y la enfermedad de Refsum infantil.

Los pacientes con síndrome de Zellweger rara vez sobreviven después de la infancia, mientras que los afectados de adrenoleucodistrofia neonatal y de enfermedad de Refsum infantil tienen una vida más larga.

PRINCIPALES SITUACIONES

Trastornos del grupo 1

Estas situaciones se heredan por un mecanismo autosómico recesivo y tienen una incidencia de 1/25.000-50.000 personas. Las tres principales entidades son, como ya se ha señalado, el síndrome de Zellweger, la ALD N y la enfermedad de Refsum infantil.

Los tres fenotipos se relacionan con el mismo genotipo⁽¹⁹⁾. El síndrome de Zellweger es la forma más grave, la enfermedad de Refsum infantil la de menor severidad y la ALD N es de gravedad intermedia⁽²⁰⁾. Algunos consideran que estas tres enfermedades son parte de un espectro continuo, con distinta gravedad, por lo que se sugiere⁽²¹⁾ hablar de síndrome de Zellweger y sus variantes; la amplia difusión que tienen sus nombres hace que describamos de manera separada cada situación

Síndrome hepato-cerebro-renal de Zellweger

Estos pacientes, por su importante afectación neurológica y su fenotipo peculiar, pueden diagnosticarse ya al nacer. Destaca la hipotonía generalizada, letargia y frecuentes convulsiones, que, junto al retraso psicomotor, se relaciona con un trastorno de la emigración neuronal⁽²²⁻²⁷⁾. Las fontane-

TABLA IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES SEGÚN LA EDAD

Recién nacido
- Hipotonía, reactividad pobre
- Encefalopatía, convulsiones
- Dismorfia craneofacial
- Anomalías esqueléticas (calcificaciones punteadas, acortamiento proximal de extremidades)
Primeros seis meses
- Fallo del crecimiento
- Trastornos digestivos, hipocolesterolemia
- Hepatomegalia, ictericia, fallo hepático
- Osteoporosis
- Anomalías visuales (retinopatía, cataratas, displasia del nervio óptico)
De 6 meses a 4 años
- Manifestaciones neurológicas
- Retraso psicomotor
- Afectación visual y auditiva
- Fallo del crecimiento
- Osteoporosis
Por encima de los 4 años
- Trastornos del comportamiento
- Deterioro intelectual
- Desmielinización de la sustancia blanca
- Afectación auditiva y visual
- Neuropatía periférica, trastornos de la marcha

las están muy abiertas y existe una hepatomegalia, quistes renales y anomalías óseas (punteado en las rótulas: condrodistrofia punctata)⁽²⁶⁾.

La supervivencia de estos pacientes es muy corta y el fallecimiento se produce en los seis primeros meses (en casos menos severos pueden llegar a sobrevivir hasta los 2 años). El locus génico se sitúa en 7q11.23.

Adrenoleucodistrofia neonatal (ALD N) y síndrome de Refsum infantil

En estas dos situaciones los rasgos dismórficos pueden ser leves o bien no aparecer (desde luego son más discretos que en el síndrome de Zellweger). El retraso psicomotor es menos intenso que en el síndrome de Zellweger o incluso puede faltar⁽²⁸⁾ y los hallazgos bioquímicos son menos evidentes⁽²⁹⁾. La dismorfia craneofacial es una característica

constante, aunque menos intensa que en el síndrome de Zellweger; destaca la frente alta y abombada, ojos oblicuos, epicantho interno, nariz pequeña, hipertelorismo con raíz nasal ancha, occipucio plano –puede ser prominente–, y es destacable la existencia de una fontanela anterior –en ocasiones también la posterior– muy abierta, a veces con diástasis de suturas. Las manifestaciones clínicas incluyen: deficiencia en la audición (sordera neurosensorial), degeneración pigmentaria de la retina (ceguera), con palidez papilar y retinopatía pigmentaria con electroretinograma siempre plano, hipotonía (cuando el niño es más mayor y aparece la desmielinización, la hipotonía se sigue de espasticidad), hepatomegalia con perturbación moderada de la función hepática e insuficiencia suprarrenal (más frecuente en el Zellweger y en la ALD N)^(30,31). El retraso psicomotor es constante, pueden presentarse convulsiones y se observa un retraso del crecimiento, con osteoporosis. La resonancia magnética encefálica (RM) evidencia una progresiva afectación de la sustancia blanca (leucodistrofia). El paciente suele fallecer entre los 3-5 años de edad, pero algunos se estabilizan y alcanzan el segundo o tercer decenio de la vida.

Condrodisplasia rizomélica punctata

Es una situación heterogénea por la posibilidad de la afectación de una o más funciones peroxisomales^(32,33), por lo que puede incluirse en el grupo 1 o en el grupo 2.

Fue identificada por primera vez como un trastorno peroxisomal en 1985⁽³⁴⁾ y se transmite de manera autosómica recesiva. Las anomalías bioquímicas principales son una disminución de la síntesis de plasmalógenos (con intensa deficiencia de los mismos), trastornos en la degradación del ácido fitánico (con aumento de sus niveles) y la imposibilidad de procesar la enzima 3-oxoacil-CoA tiolasa. La presencia de estas anomalías es útil para el diagnóstico prenatal⁽³⁵⁾. Otras formas de condrodisplasia punctata, como el tipo Conradi-Hunermann y las formas dominantes o las recesivas ligadas a X no presentan anomalías peroxisomales.

Los pacientes tienen una talla baja, con acortamiento desproporcionado de las porciones proximales de las extremidades, microcefalia, rasgos faciales peculiares, retraso mental profundo, cataratas e ictiosis. En los estudios radiográficos se evidencia el acortamiento de los miembros y la imagen “carcomida” de las epífisis y las hendiduras coronales de los cuerpos vertebrales⁽³⁶⁾.

Es más cuestionable la inclusión en este grupo 1 de los trastornos que se comentan a continuación.

Acidemia hiperpípecólica

Esta afección fue descrita en 1968⁽³⁷⁾ en un varón que presentaba una enfermedad degenerativa neurológica con hepatomegalia y elevación del ácido pípecólico en sangre. La aportación posterior de nuevos casos ha permitido delimitar su cuadro clínico.

Al nacer son normales y comienzan a mostrar sus manifestaciones hacia los seis meses de edad. Algunos tienen rasgos dismórficos como micrognatia, hendiduras palpebrales oblicuas, braquicefalia, cara redonda, surco simiesco, fontanela anterior amplia y pelo ralo. La hepatomegalia es constante, pero en pocos casos se presenta una insuficiencia hepática⁽³⁸⁾. El curso es rápidamente progresivo y la mayoría no sobrepasan los dos años de edad. Para algunos autores no es una enfermedad con entidad propia, sino una variante de los trastornos reseñados en las líneas precedentes.

Enfermedad de Leber (amaurosis congénita)

Hace algunos años⁽³⁹⁾ se comunicó el caso de un varón con pérdida de visión desde el nacimiento, cambios en la retina y anomalías en el electroretinograma compatibles con el diagnóstico de amaurosis congénita de Leber. El paciente no presentaba rasgos dismórficos, pero era hipotónico, hiporrefléxico y tenía un retraso muy importante en el desarrollo psicomotriz y, además, asociaba una sordera bilateral. La biopsia hepática mostró una ausencia de peroxisomas con deficiencia enzimática múltiple, similar a la encontrada en el síndrome de Zellweger. Para dichos autores algunos pacientes diagnosticados de amaurosis congénita de Leber pudieran tener un trastorno peroxisomal, pero hoy este supuesto ha sido descartado y se sabe que la neuropatía óptica de Leber se relaciona con un trastorno mitocondrial y no de los peroxisomas.

Trastornos del grupo 2

Adrenoleucodistrofia (ALD) ligada al X (ALD-X)

Su incidencia es de 1/100.000⁽⁴⁰⁾ y es la situación que se diagnostica con más frecuencia, representa el 76% de las enfermedades peroxisomales en España⁽⁴¹⁾ y afecta a todas las razas. Es importante distinguir este cuadro, de herencia

ligada a X, de la forma de ALD neonatal, que es autosómica recesiva; ambas situaciones nunca aparecen juntos en la misma familia.

La ALD-X es un trastorno neurodegenerativo con expresión fenotípica variada que se asocia con acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) –sobre todo ácido hexacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0)– en plasma, cerebro, suprarrenales y fibroblastos de la piel, junto con una disminución de la capacidad para degradar los ácidos grasos por la β -oxidación peroxisomal⁽⁴²⁾, lo que se debe a una disminución de la actividad de la acyl-CoA sintetasa peroxisomal de los VLCFA, enzima que se encuentra tanto en los microsomas como en los peroxisomas, aunque su actividad sólo está reducida en la ALD-X⁽⁴³⁾. La determinación de VLCFA en células amnióticas y vellosidades coriónicas⁽⁴⁴⁾ puede utilizarse para el diagnóstico prenatal de la enfermedad. En los pacientes con ADL-X se encontró mutación del gen que codifica la acyl-CoA sintetasa peroxisomal de los VLCFA⁽⁴⁵⁾, localizado en el brazo largo de X (X_{q28}) y más tarde identificado⁽⁴⁶⁾; tiene 21 kb y 10 exones y codifica una proteína de 745 aminoácidos, la proteína ALD (ALD P), que pertenece a la familia de las proteínas transportadoras ABC (*ATP binding cassette*)⁽⁴⁷⁾ y su función no es bien conocida. Se ha clonado la enzima humana y se ha visto que los peroxisomas de los fibroblastos de pacientes con ALD-X contienen la enzima inmunorreactiva⁽⁴⁸⁾, refutando la hipótesis previa de que la ALD P es necesaria para anclar la enzima a la membrana peroxisomal.

El acúmulo de VLCFA es considerado como el responsable del daño del sistema nervioso, de los testículos y de la corteza suprarrenal, aunque no está bien aclarado el mecanismo exacto de producción del daño neurológico. Se piensa que en ello están implicados mecanismos inmunológicos, ya que en las lesiones de las variantes cerebrales del niño y del adolescente se encuentran acúmulos de mononucleares perivasculares, compatibles con una respuesta inmune celular, y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra un aumento del índice de IgG en cerca del 30% de los pacientes. Se ha sugerido que al principio se produce una degradación de la mielina debido a su inestabilidad por un exceso de VLCFA, seguida de una reacción inflamatoria que la destruye. En contraste con las formas cerebrales, los infiltrados inflamatorios son escasos en la adrenomieloneuropatía. No existe evidencia de una relación entre la intensi-

dad de los trastornos bioquímicos y el fenotipo clínico, pero sí se ha establecido la relación entre la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y los niveles de ácidos grasos.

El diagnóstico de la ALD-X debe de considerarse en pacientes con hiperactividad y déficit de atención, sobre todo cuando asocia síntomas de demencia, incoordinación y afectación visual o auditiva⁽¹⁸⁾. Los potenciales evocados están alterados y se ha descrito una afectación selectiva de la vía dolorosa⁽⁴⁹⁾. Asimismo, se destaca la necesidad de medir los niveles de VLCF en los varones con enfermedad de Addison idiopática para descartar ALD-X⁽⁵⁰⁾.

La clasificación de los diferentes fenotipos de la ALD-X es arbitraria, se basa en la edad de comienzo y en los principales órganos afectados y se distinguen al menos 6 fenotipos⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Los dos más frecuentes (constituyen alrededor del 75% de todos los casos) son la forma cerebral infantil y la adrenomieloneuropatía. Casi 2/3 de los varones con manifestaciones neurológicas tienen también insuficiencia suprarrenal manifiesta o subclínica, que puede preceder, ser simultánea o seguir al comienzo de los síntomas neurológicos y muestran, asimismo, una insuficiencia testicular subclínica y, a veces, alteraciones típicas en el pelo. Las principales variantes se comentan a continuación.

Adrenoleucodistrofia cerebral infantil

Esta forma se caracteriza por una desmielinización cerebral rápidamente progresiva⁽⁵⁴⁾ y su comienzo se sitúa entre los 3-10 años de edad⁽⁵⁵⁾. Los pacientes se desarrollan normalmente hasta los tres-cuatro años de edad o más tarde. Las manifestaciones iniciales⁽⁵⁶⁾ son: hiperpigmentación cutánea, avidez por la sal, trastornos del comportamiento, disminución del rendimiento escolar, pérdida de visión y afectación de la discriminación auditiva; en ocasiones los primeros síntomas de la enfermedad se atribuyen a un déficit de la atención, con o sin hiperactividad. En los meses siguientes se añaden convulsiones, tetraplejía espástica y demencia. La mayoría de los pacientes fallecen en los 2-3 años siguientes al comienzo del cuadro neurológico, si bien en algunos casos la supervivencia es más prolongada, en situación de vida vegetativa. El 80% de los afectados muestran desmielinización en la RM, sobre todo en la sustancia blanca occipital periventricular.

El patrón de deterioro cognitivo en niños con esta forma cerebral de ADL es similar al que se observa en adul-

tos con demencia en el curso de enfermedades desmielinizantes⁽⁵⁷⁾.

Antes de disponer de las pruebas bioquímicas y de la RM, esta entidad se confundía con la leucodistrofia metacromática, la ceroidlipofuscinosis, la leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) o con la panencefalitis esclerosante subaguda de van Bogaert.

Adrenoleucodistrofia cerebral del adolescente

Es una forma menos frecuente que la anterior, con clínica de inicio similar, pero con comienzo entre los 10-11 años de edad.

Adrenoleucodistrofia cerebral del adulto

Es una variante muy rara cuya clínica se confunde, a menudo, con psicosis paranoide, esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos.

Adrenomieloneuropatía (AMN)

Es la segunda forma –en algunos países la primera– más frecuente de adrenoleucodistrofia. Comienza a partir de la tercera década de vida (hacia los 25-30 años), con evolución lenta durante varios decenios. Se afecta principalmente la médula espinal y origina una paraparesia espástica progresiva, asociada con frecuencia a trastornos de la sensibilidad vibratoria en piernas, junto a una incontinencia de esfínteres; se ha descrito una lumbalgia como síntoma inicial de AMN⁽⁵⁸⁾. En ocasiones se hace el diagnóstico erróneo de esclerosis múltiple o paraparesia espástica hereditaria. Los estudios de velocidad de conducción nerviosa y el EMG son compatibles con una polineuropatía axonal sensitivo-motora. Aunque en fases avanzadas llegan a ser impotentes, en las primeras etapas son fértiles y pueden procrear hijos que, por el tipo de herencia, son sanos –las hijas son portadoras obligadas–. Un 40-50 % de los pacientes con AMN tienen manifestaciones de afectación cerebral (formas cerebrales), como se evidencia con la RM y en las pruebas de función cortical⁽⁵⁹⁾. La expectativa de vida probablemente es normal, a menos que desarrollen una desmielinización cerebral, o si no se diagnostica la insuficiencia suprarrenal y permanece sin tratar.

Fenotipo sólo Addison (insuficiencia adrenal aislada)

Algunos pacientes tienen exclusivamente una insuficiencia de la corteza suprarrenal aislada, que se traduce por

cansancio, hipotensión y bronceado difuso o localizado en la piel. Los estudios de laboratorio evidencian un incremento de la concentración de hormona adrenocorticotropa (ACTH), con niveles bajos de cortisol en plasma y el riesgo de desarrollar una afectación neurológica es muy probable. Es necesario tener en cuenta que la enfermedad de Addison en niños puede preceder a las manifestaciones neurológicas progresivas de la ADL y es posible que los adolescentes y los adultos que tengan sólo el fenotipo de Addison, lleguen a mostrar, con posterioridad, la adrenomieloneuropatía.

Pacientes asintomáticos o presintomáticos

Algunos casos, identificados sobre todo en los estudios para despistar casos familiares, pueden no presentar alteraciones neurológicas o endocrinológicas, incluso si muestran afectación cerebral en la RM o RM espectroscópica. El riesgo de que estos individuos desarrollen manifestaciones neurológicas es real, aunque algunos permanecen asintomáticos hasta pasados los 60 años.

Formas atípicas

En muy raras ocasiones los pacientes con ALD-X muestran síntomas que recuerdan a la atrofia olivo-ponto-cerebelosa o a una degeneración espinocerebelosa. La localización unilateral de las manifestaciones neurológicas no excluye la ALD-X. Ocasionalmente se han descrito casos en los que las manifestaciones iniciales se relacionan con la insuficiencia gonadal.

Entre el 20 y el 50% de los heretocigotos pueden presentar síntomas neurológicos que semejan a la adrenomieloneuropatía. Comienzan hacia la cuarta década de vida, pero su progresión es más lenta. Con la RM se encuentran alteraciones en el 20% de los heterocigotos.

Alrededor del 20% de las mujeres heterocigotas presentan un síndrome neurológico similar a la AMN, aunque en ellas es menos frecuente la afectación cerebral⁽⁶⁰⁾. La exploración clínica de las mujeres portadoras de adrenoleucodistrofia evidencia signos discretos de afectación neurológica en algunos casos, con alteración de los potenciales evocados motores y somatosensitivos en todos los casos, y anomalías de la RM en la mayoría⁽⁶¹⁾.

No existe correlación entre la presencia o intensidad las manifestaciones suprarrenales y el tipo o intensidad de la

clínica neurológica e incluso entre los hermanos afectados puede haber distintos fenotipos.

Enfermedad de Refsum clásica (del adulto)

Se debe a una deficiencia de fitanoil-coenzima A hidroxilasa⁽⁶²⁾, que permite la oxidación de ácido fitánico a pristánico⁽⁶³⁾. El comienzo se sitúa entre los 5-40 años y cursa con trastornos cutáneos, oftalmológicos y neurológicos. Se inicia con ceguera nocturna –retinitis pigmentaria–, marcha inestable, neuropatía periférica, síntomas cerebelosos –ataxia, temblor, nistagmo, signo de Romberg) y, más tarde, se añade sordera e ictiosis. En el LCR existe una hiperproteínorraquia y el electrocardiograma (ECG) puede mostrar trastornos de la conducción.

Se ha descrito una forma atípica de enfermedad de Refsum con ausencia de catalasa (hallazgo no presente en la forma clásica) y acidemia pipercolica en un paciente con retraso psicomotor y acortamiento del metacarpo y metatarso⁽⁶⁴⁾.

Hiperoxaluria

Surge a causa de una deficiencia de la aminotransferasa de alanina glioxilato peroxisómica⁽⁶⁵⁾ y cursa con depósitos de ácido oxálico y con insuficiencia renal progresiva.

Acatasemia

No afecta al sistema nervioso y gran parte de los pacientes son asintomáticos.

Defectos enzimáticos aislados de la oxidación beta de ácidos grasos peroxisómicos

Se han descrito tres trastornos en los que se evidencia un defecto en alguna de las tres enzimas que intervienen en la vía de la oxidación de los ácidos grasos peroxisómicos: deficiencia de acil-C₆A oxidasa –también conocida como pseudo ALD N–, deficiencia enzimática bifuncional y deficiencia de 2-oxoacil-C₆A tiolasa –asimismo conocida como síndrome pseudo Zellweger–. Estos síndromes tienen un fenotipo que se asemeja al de la ALD N o al síndrome de Zellweger, de los que es imposible diferenciar sólo por la exploración física. Los estudios bioquímicos sí que permiten una exacta catalogación y muestran alteraciones que se limitan a los ácidos grasos de cadena muy larga y a los productos intermedios de ácidos biliares, en tanto que son normales –a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de

Zellweger o en la ALD N– los niveles de plasmalógeno, ácido fitánico y ácido pipercolico.

La diferencia fundamental respecto a los trastornos de la biogénesis de peroxisomas es que, en estos defectos enzimáticos aislados, la estructura del peroxisoma se conserva y por eso los peroxisomas suelen tener un tamaño mayor de lo normal⁽⁶⁶⁾.

Otros trastornos de descripción en épocas recientes⁽⁶⁷⁾ necesitan un mejor conocimiento para su exacta clasificación.

DIAGNÓSTICO

La posibilidad de una enfermedad peroxisomal debe considerarse ante un paciente con las manifestaciones clínicas reseñadas. Con independencia de la clínica y de la edad de comienzo, la mayoría de estas enfermedades pueden despistarse con el registro del electrorretinograma y los potenciales evocados visuales y auditivos del tronco, que casi siempre están alterados. En el estudio metabólico general es posible detectar la excreción urinaria de ácido pipercolico, hiperoxaluria y aciduria mevalónica. La mayoría de los trastornos peroxisomales con afectación neurológica cursan con exceso de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, de sus iniciales en inglés), por lo que su determinación en plasma es un buen método diagnóstico⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾, aunque a veces su elevación es discreta; no obstante, la determinación de los VLCFA tiene sus limitaciones y es normal en ocho de los trastornos peroxisomales, entre ellos la condrodysplasia punctata rizomélica⁽⁴⁴⁾ y se estima que hay un 15% de falsos negativos en las mujeres heterocigóticas para ALD-X⁽⁷²⁾. Los compuestos cuya determinación se utiliza para el diagnóstico de estas situaciones son los detallados en la tabla V⁽¹⁷⁾.

Es posible realizar el diagnóstico prenatal de todas las enfermedades peroxisomales, mediante el empleo de la misma técnica diagnóstica que para el caso índice; asimismo, puede efectuarse en biopsia directa –o cultivada– de corion, en los casos del grupo 1, mientras que la ALD X requiere el estudio en amniocitos cultivados (se han comunicado errores con el estudio de las vellosidades)⁽⁷³⁾.

En la ALD X puede realizarse un diagnóstico de portadoras mediante el estudio de VLCFA en suero y en fibro-

TABLA V. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES

Plasma

VLCFA (cociente c26:0/c22:0 y c26:1/c22:0; ácido fitánico y pristánico y cociente pristánico/fitánico; THCA y DHCA y cocientes THCA/CA y DHCA/CDCA; ácido pipercolico, pasmalógenos y PUFAS)

Orina

Acidos orgánicos y ácido pipercolico

Hematíes

Plasmalógenos y PUFAS

Fibroblastos

Biosíntesis de plasmalógenos, DHAPAT, Alcil-DHAP, VLCFAS

Hígado

Proteínas peroxisomales, inclusiones trilamelares, lípidos insolubles

VLCFA= *Acidos grasos de cadena muy larga*; THCA= *Acido trihidroxicolestanoico*; DHCA= *Acido dihidroxicolestanoico*; CDCA= *Acido quenodeoxicólico*; DHAPAT= *Dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa*; DHAP= *Dihidro-xiacetona fosfato*; PUFA= *Acidos grasos poliinsaturados*; DHA= *Acido docohexaenoico*

blastos. Un 15% de las mujeres heterocigotas obligadas no muestran alteración de dichos ácidos grasos y en estos casos el estudio de ácido dexosirribonucleico (ADN) puede facilitar el diagnóstico⁽⁷⁴⁾. En las demás enfermedades peroxisomales sólo es posible el diagnóstico de portadoras en los casos en los que se conozca la peroxina que está deficitaria y su mutación, ya que no es posible efectuarlo mediante la determinación de los metabolitos alterados⁽⁴¹⁾.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El tratamiento de las situaciones del grupo 1 es esencialmente sintomático. Frente a las convulsiones se administran anticonvulsivantes y la vitamina K es útil en los trastornos hemorrágicos relacionados con la hepatopatía. Los individuos menos afectados pueden beneficiarse del ácido docosaheptaenoico (DHA) o de ácidos biliares. El DHA es un ácido graso altamente insaturado (6 dobles enlaces y 22 átomos de carbono) y es un producto fisiológico, ya que

es componente fundamental de las membranas celulares, en especial de la retina y del cerebro. Se sintetiza en el hígado a partir del ácido linoleico y el peroxisoma interviene en una de las etapas de su síntesis. En los pacientes con síndrome de Zellweger y otras enfermedades peroxisomales los niveles de DHA están disminuidos en cerebro, retina y plasma y, por ello, se piensa que su administración puede ser útil en estos enfermos. El empleo de su derivado etil éster (DHA EE) es inocuo y corrige la deficiencia en los hematíes, con mejoría del cuadro clínico, por lo que se debe comenzar su administración lo más precoz posible, antes de que el daño sea irreversible (a dosis de 100-500 mg/día, que se ajustará a la edad y a la respuesta bioquímica)⁽⁷⁵⁾; no es necesario asociar una dieta pobre en grasa. También el ácido ursodeoxicólico disminuye los niveles de productos intermedios de ácidos biliares y tiene capacidad para evitar la lesión hepática. Aunque todavía no se han obtenido resultados plenamente satisfactorios, se comienza a definir la base molecular de estos trastornos y, sin duda, este conocimiento permitirá mejorar las estrategias terapéuticas específicas en un futuro quizá no lejano.

En los pacientes del grupo 2 es esencial valorar, de forma periódica, la disfunción suprarrenal, que se tratará, cuando sea necesario, con el correspondiente aporte hormonal, aunque este tratamiento no mejora la afectación neurológica, si bien previene la incapacidad y la muerte por crisis adisonianas⁽⁷⁶⁾. Para intentar paliar las manifestaciones neurológicas se efectúa tratamiento dietético. Cuando se comprobó que la administración oral de C26:0 permitía su llegada hasta el cerebro del enfermo, se pensó que el acúmulo de ácidos grasos sería, al menos en parte, de origen dietético, y, por ello, se creyó que la reducción de productos ricos en VLCFA en la dieta, disminuiría sus concentraciones en plasma. Con posterioridad se evidenció que el ácido oleico (C18:1), un ácido graso monoinsaturado –así como el ácido erúxico (C22:1)–, actúan inhibiendo el sistema de alargamiento de los ácidos grasos, interfiriendo las síntesis de VLCFA. Al combinar la restricción grasa con el suplemento oral de gliceroltrioleato (ácido oleico en forma triglicérida, o GTO) es posible reducir los niveles plasmáticos de VLCFA en cerca del 50%⁽⁷⁷⁾. Después se añadió trierucato de glicerol (ácido erúxico –C22:1– en forma triglicérida, GTE) y se logró un descenso muy llamativo de las concentraciones plasmáticas de C26:0, que se normalizaron en un mes

en la mayoría de los pacientes⁽⁷⁸⁾. La combinación de GTO y GTE se conoce como “aceite de Lorenzo” (preparado que no es fisiológico), como homenaje a Lorenzo Odone –su caso sirvió como argumento de una película–, un paciente de la forma infantil de la ALD-X, cuyos padres ayudaron a desarrollar el tratamiento dietético^(46,79); así se iniciaron tratamientos con el aceite de Lorenzo y cientos de pacientes continúan con él. Esta dieta normaliza los niveles plasmáticos de VLCFA (y hay certeza que el exceso de VLCFA contribuye a la patogenia de la enfermedad)⁽⁵²⁾, pero los niveles de VLCFA no se correlacionan con el grado de afectación neurológica y por ello su determinación no es un marcador válido para valorar su efecto terapéutico⁽⁸⁰⁾. Aunque algunos estudios señalaban que esta dieta puede enlentecer la progresión de los síntomas clínicos y retrasar la edad del fallecimiento⁽⁵¹⁾, posteriormente se comprobó que las esperanzas eran excesivas⁽⁴⁶⁾ y trabajos más recientes⁽⁸⁰⁾ refieren que, tras emplearse durante más de 10 años, todavía hoy no se tiene la certeza de su eficacia. Por ello, en la actualidad, tras estudios controlados en los que se ha visto que el deterioro neurológico continúa –como ya se ha comentado– en la mayoría de los pacientes⁽⁸¹⁾, algunos autores⁽⁸²⁾ tratan de explicar esta falta de eficacia sobre el deterioro neurológico por la imposibilidad del aceite de la dieta para alcanzar el cerebro, lo que, junto a cerca del 55% de incidencia de efectos adversos (la trombopenia es uno de ellos), hace que se proponga que no se utilice de manera rutinaria el aceite de Lorenzo (que, como ya se ha señalado, no es un producto fisiológico) en los pacientes que ya tengan manifestaciones neurológicas⁽⁸³⁾, limitándose su empleo a los enfermos con ALD-X aún asintomáticos.

El acúmulo de los linfocitos alrededor de los vasos hace pensar que las células procedentes de la médula ósea penetrarán en el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes con ADL ligada a X, lo que sugirió la utilidad del trasplante de médula ósea. El trasplante, sin embargo, sólo es eficaz si se realiza precozmente, cuando la afectación neurológica sea leve y se cuente con un donante compatible^(84,85) y se ha referido⁽⁸⁶⁾ una supervivencia de alrededor del 60% cuando el trasplante es familiar. Es necesario reconocer los signos precoces de la enfermedad en los niños todavía asintomáticos que se diagnostican en los estudios de familias afectadas, para lo que se considera efectiva la combinación de estudios radiológicos (RM) y neuropsicológicos.

Los intentos terapéuticos con inmunosupresores como la ciclofosfamida (sola o asociada a prednisona) no han modificado la evolución de la forma cerebral infantil. La plasmaféresis disminuye los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga pero no detiene el progreso de la enfermedad. También se han empleado los gangliósidos, con los que se refirió mejoría en el curso evolutivo de la enfermedad.

El clofibrato y la L-carnitina no son útiles y es dudosa la eficacia de la pentoxifilina, utilizada en los casos avanzados. Los resultados con inmunoglobulinas por vía intravenosa son contradictorios y el β -interferón no es de utilidad⁽⁸⁷⁾. También se han hecho ensayos con la talidomida, aunque no hay confirmación de su eficacia.

Algunos autores⁽⁸⁸⁾ han señalado que la lovastatina normaliza los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga en la ADL X, pero otros⁽⁸⁹⁾ no confirman estos resultados.

En los trastornos con fenotipo medio (ALD N, enfermedad de Refsum infantil) se propone el empleo de fármacos que inducen la proliferación de peroxisomas, como el 4-fenil butirato⁽⁹⁰⁾.

La identificación del gen de la ADL ha despertado la esperanza de que en el futuro pueda ensayarse una terapéutica genética con transferencia del gen⁽⁹¹⁾.

Para el tratamiento de la enfermedad de Refsum clásica es de utilidad el empleo de dieta pobre en fitol, que debe mantenerse toda la vida.

En el tratamiento de la hiperoxaluria tipo I se han observado buenos resultados con el trasplante combinado de riñón e hígado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldfischer SL, Moore CL, Johnson AB, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 1973;182:62-64.
2. López Terradas JM^a. Introducción al estudio de las enfermedades peroxisomales. *Rev Neurol* 1999;28(Supl 1):S 34-S 37.
3. Moser HW. The peroxisome: nervous system rol of a previously underrated organelle. *Neurology* 1988;38:1617-1627.
4. Moser HW. Trastornos peroxisómicos. *Clin Neurol N Am* 1994;4: 683-695.
5. Moser HW. El peroxisoma: estructura, función y biogénesis. *Rev Neurol* 1999;28(Supl 1) S 37-S 39.
6. Kase BF, Björkhem I, Pedersen JI. Formation of cholic acid from

- 3 alfa,7 alfa, 12 alfa-trihydroxy-5 β cholestenic acid by rat liver peroxisomes. *J Lip Res* 1983;**24**:1560-1567.
7. Chang Y-F. Pipecolic acid pathway: the major lysine metabolic route in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;**69**:174-180.
 8. Mihalik SJ, Rhead WJ. Subcellular location and species specificity of pipecolic acid degradation in mammals. *Ped Res* 1986;**20**:332A.
 9. Percy AK, Fishman MA. Peroxisomal disorders. *Curr Neurol* 1987; 7:295-318.
 10. Subramani S. Pex genes on the rise. *Nat Genet* 1997;**15**:331-333.
 11. Moser HW. Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999;**68**:316-327.
 12. Distel B, Erdmann R, Gould SJ, Blobel G, Crane DI, Cregg JM, et al. A unified nomenclature for peroxisome biogenesis factors. *J Cell Biol* 1996;**135**:1-3.
 13. Dodt G, Braverman N, Wong C, Moser A, Moser HW, Watkins P. Mutations in the PTS 1 receptor gene, PXR1, define complementation group 2 of the peroxisome biogenesis disorders. *Nat Genet* 1995;**9**:115-125.
 14. Reubner BE, Germain-Lee E, Collins CS, Morrell JC, Ameritunga R, Moser HW, et al. Mutations in PEX1 are the most common cause of peroxisomal biogenesis disorders. *Nat Genet* 1997;**17**:445-448.
 15. Braverman N, Steel G, Obie C, Moser A, Moser H, Gould SJ, Valle D. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 1997;**15**:369-376.
 16. Rizzo WB. Peroxisome 1,2,3.... *Ann Neurol* 2000;**47**:281-283.
 17. Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM, Jakobs C, Espeel M, Roels F, et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: a series of 27 patients. *Ann Neurol* 1998;**44**:720-730.
 18. Moser HW, Raymond GV. Genetic peroxisomal disorders: Why, when, and how to test. *Ann Neurol* 1998;**44**:713-715.
 19. Poulos A, Sharp P, Whiting M. Infantile Refsum's disease (phytanic acid storage disease): a variant of Zellweger's syndrome? *Clin Genet* 1984; **26**:579-586.
 20. Moser HW. Enfermedades peroxisomales: clasificación y descripción de las anomalías bioquímicas. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1): S 45-S 48.
 21. Martínez M. Sintomatología clínica de las enfermedades peroxisomales generalizadas. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1):S 49-S 54.
 22. Volpe JJ, Adams RD. Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger. An inherited disorder of neuronal migration. *Acta Neuropathol* 1972; **20**:175-198.
 23. Arneson DW, Tipton RE, Ward JC. Hyperpipecolic acidemia: occurrence in an infant with clinical findings of the cerebrohepatorenal (Zellweger syndrome). *Arch Neurol* 1982;**39**:713-716.
 24. Govaerts L, Bakkeren J, Monnens L et al. Disturbed very long chain (C24-C26) fatty acid pattern in fibroblasts of patients with Zellweger's syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1985;**8**:5-8.
 25. Kelley RI. The cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger. Morphologic and metabolic aspects. *Am J Med Genet* 1983;**16**:503-517.
 26. Heymans HSA. Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. Clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunction. University of Amsterdam. Thesis. 1984.
 27. González de Dios J, Martínez Bermejo A, Gómez V, Carrasco J, Rodríguez Balo A, Díaz Fernández MC. Síndrome de Zellweger: prototipo de patología peroxisomal. *Rev Esp Pediatr* 1991;**47**:176-182.
 28. MacCollin M, De Vivo DC, Moser AB, Beard M. Ataxia and peripheral neuropathy. A benign variant of peroxisome dysgenesis. *Ann Neurol* 1990;**28**:833-836.
 29. Goldfischer S, Collins J, Rapin I et al. Peroxisomal defects in neonatal-onset and X-linked adrenoleukodystrophies. *Science* 1985; **227**:67-70.
 30. Aubourg P, Scotto J, Rocchiccioli F et al. Neonatal adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;**49**:77-86.
 31. Ulrich J, Herschkowitz N, Heitz PI et al. Adrenoleukodystrophy. Preliminary report of a connatal case. Light and electron microscopic, immunohistochemical and biochemical findings. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;**43**:77-83.
 32. Wanders RJA, Schumacher H, Heikoop J et al. Human dihydroxyacetone-phosphate acyltransferase deficiency: a new peroxisomal disorder. *J Inherit Metab Dis* 1992;**15**:389-391.
 33. Heymans HSA, Oorthuys JWE, Nelck G et al. Peroxisomal abnormalities in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Inherit Metab Dis* 1986;**9** (suppl 2):329-331.
 34. Heymans HSA, Oorthuys JWE, Nelck G et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder. *N Engl J Med* 1985;**313**:187-188.
 35. Hoefler S, Hoefler G, Moser AB, et al. Prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Prenat Diagn* 1988;**8**:571-576.
 36. Gilbert EF, Opitz JM, Spranger JW, et al. Chondrodysplasia punctata-rhizomelic forma: pathologic and radiologic studies of three infants. *Eur J Pediatr* 1976;**123**:89-109.
 37. Gatfield PD, Taller E, Hinton GG et al. Hyperpipecolic acidemia: a new metabolic disorder associated with neuropathy and hepatomegaly. *Can Med Assoc J* 1968;**99**:1215-1233.
 38. Challa VR, Geisinger KR, Burton BK. Pathologic alterations in the brain and liver in hyperpipecolic acidemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;**42**:627-638.
 39. Ek J, Kase BF, Reith A et al. Peroxisomal dysfunction in a boy with neurologic symptoms and amaurosis (Leber disease): clinical and biochemical findings similar to observed in Zellweger syndrome. *J Pediatr* 1986;**108**:19-24.

40. Sereni C, Paturneau-Jouas M, Aubourg P, Baumann N, Fiengold J. Adrenoleukodystrophy in France: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1993;12:229-233.
41. Girós M, Ruiz M, Ribes A, Pàmpol T. Diagnóstico de las enfermedades peroxisomales en España en el periodo 1987-1997. *Rev Neurol* 1999;28(Supl 1):S 40-S 44.
42. Singh I, Moser AB, Goldfischer S, Moser HW. Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:4203-4207.
43. Wanders RJA, van Roermund CWT, van Wijland MJA, et al. 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. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:618-624.
44. Wanders RJA, Barth PG, Schutgens RBH, Heymans HSA. Peroxisomal disorders: post and prenatal diagnosis based on a new classification with flowcharts. *Int Pediatr* 1996;11:203-214.
45. Smith KD, Kemps S, Braiterman LT, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes. *Neurochem Res* 1999;29:521-535.
46. Moser HW. Lorenzo oil therapy for adrenoleukodystrophy: a prematurely amplified hope. *Ann Neurol* 1993;34:121-122.
47. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 1992;8:67-113.
48. Steinberg SJ, Kemp S, Braiterman LT, Watkins PA. Role of very-long-chain acyl-coenzyme A synthetase in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 1999;46:409-412.
49. Romaniello A, Aversa A, Cruccu G, Leandri M, Mantedi M. Selective sparing of pain pathways in a patient with adult cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2000;54:528-529.
50. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crownw EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 2002;86:185-189.
51. Moser HW, Smith KD, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR et al, eds. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p. 2325-2349.
52. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120:1485-1508.
53. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:4-14.
54. Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS et al. Adrenoleukodystrophy: a clinical and pathological study of 17 cases. *Arch Neurol* 1975;32:577-591.
55. Moser HW, Moser AB, Smith KD et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability: implications for therapy. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:645-664.
56. Mingorance Delgado A, Taberner Pérez C, Tapia Muñoz J, Martín Aguado MJ, Lloret Sempere T, Flores Serrano J. Adrenoleukodystrofia ligada al cromosoma X. A propósito de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999; 50:509-512.
57. Riva D, Bova SM, Bruzzone MG. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2000;54:1651-1655.
58. Benito-León J, Zamorano T, Martín-Peña G, Tapia MA, Álvarez-Linera J. Lumbalgia como síntoma inicial de una adrenomielopatía. *Rev Neurol* 2000;31:1167-1170.
59. Edwin D, Speedie LJ, Kolher W, Naidu S, Kruse B, Moser HW. Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyelopathy. *Ann Neurol* 1996;40:675-678.
60. Naidu S, Smith KD, Mosser AB, Moser HW. Adrenoleukodystrophy heterozygotes: neurology and genetics. *Ann Neurol* 1992;32:233.
61. Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, Oliviero A, Le Pera D, Colosimo C, et al. Neurophysiological abnormalities in adrenoleukodystrophy carriers. Evidence of different degrees of central nervous system involvement. *Brain* 1997;120:1139-1148.
62. Jansen GA, Wanders RJA, Watkins PA, Mihalik SJ. Phitanoyl-coenzyme A hydrolase deficiency - the enzyme defect in Refsum's disease. *N Engl J Med* 1997;337:133-134.
63. Mihalik SJ, Morell SJ, Kim D, et al. Identification of PAHX, a Refsum disease gene. *Nat Genet* 1997;17:185-189.
64. Baumgartner MR, Jansen GA, Verhoeven NM, Mooyer PAW, Jakobs C, Roels F, et al. Atypical Refsum disease with pipercolic acidemia and anormal catalase distribution. *Ann Neurol* 2000;47:109-113.
65. Danpure CJ. Recent advance in the understanding, diagnosis and treatment of primary hyperoxaluria type 1. *J Inherit Metab Dis* 1989;12:210-224.
66. Roels F, Espeel M, De Craemer D. Liver pathology and immunocytochemistry in congenital peroxisomal disease. A review. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:853-875.
67. Tranchant C, Aubourg P, Mohr M, et al. A new peroxisomal disease with impaired phytanic and pipercolic acid oxidation. *Neurology* 1993;43:2044-2048.
68. Bakkeren JA, Monnens LAH, Trijbels JMF, Maas JM. Serum very long chain fatty acid pattern in Zellweger syndrome. *Clin Chim Acta* 1984;138:325-331.
69. Watkins PA, McGuinness MC, Raymond GV, et al. Distinction between peroxisomal bifunctional enzyme and acyl-CoA oxidase deficiencies. *Ann Neurol* 1995;38:472-477.
70. Moser AB, Keiter N, Bezman L, Lu S, Raymondo GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3000 peroxiso-

- me disease patients and 29.000 controls. *Ann Neurol* 1999;**45**:100-110.
71. Steinberg SJ, Elcioglu N, Slade CM, Sankaralingam A, Dennis N, Mohammed SN, et al. Peroxisomal disorders: clinical and biochemical studies in 15 children and prenatal diagnosis in 7 families. *Am J Med Genet* 1999;**85**:502-510.
 72. Moser HW, Moser AB, Trojak JE, Supplee SW. The identification of female carriers for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr* 1983;**103**:54-59.
 73. Ruiz M, Coll MJ, Pàmols T, Girós M. ALDP expression in fetal cells and its application in prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenatal diagnosis* 1997;**17**:651-656.
 74. Ruiz M, Coll MJ, Pàmols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDP in Spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998;**76**:424-427.
 75. Martínez M, Vázquez E, García Silva M^aT, Beltrán JM, Castelló F, Pineda M, Mougán I. Tratamiento de las enfermedades peroxisomales generalizadas con etil éster del ácido docosahexaenoico. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1):S 59-S 64.
 76. Moser HW. Estrategias terapéuticas para las enfermedades peroxisomales. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1): S 65-S 69.
 77. Mosser AB, Borel J, Odone A et al. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol* 1987;**21**:240-247.
 78. Odone A, Odone M. Lorenzo's oil: a new treatment for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Neurosci* 1989;**5**:55-61.
 79. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989;**39**:1415-1422.
 80. Moser HW. Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**:279-280.
 81. Asano J, Suzuki Y, Yajima S et al. Effects of erucic acid therapy on Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 1994;**16**:454-458.
 82. 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. *Ann Neurol* 1994;**36**:741-746.
 83. Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JHTM, Verbeeten jr B, Wanders RJA, et als. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**:290-299.
 84. Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;**322**:1860-1866.
 85. Malm G, Ringden O, Anvret M, et al. Treatment of adrenoleukodystrophy with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 1997;**86**:484-492.
 86. Madero L, Sevilla J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la adrenoleucodistrofia ligada a X. *Rev Neurol* 2001;**33**:225-227.
 87. Korenke GC, Christen HJ, Hunneman DH, Hanefeld F. Progression of X-linked adrenoleukodystrophy under interferon-beta therapy. *J Inherited Metab Dis* 1997;**20**:59-66.
 88. Singh I, Khan M, Key L, Pai S. Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 1998;**339**:702-703.
 89. Verrips A, Willemsen MAA, Rubio-Gozalbo E, De Jong J, Smeitink JAM. Simvastatin and plasma very-long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2000;**47**:552-553.
 90. Wei H, Kemp S, Mc Guinness MC, Moser AB, Smith KD. Pharmacological induction of peroxisomes in peroxisome biogenesis disorders. *Ann Neurol* 2000;**47**:286-296.
 91. Moser HW. Gene therapy in neurology. *Eur Neurol* 1994;**34**:241-242.