

CASO CLÍNICO

Adrenoleucodistrofia: Reporte de Caso

Adrenoleukodystrophy: Case Report

Carlos de la Fuente Hidalgo¹ Judy Melissa Piscocoya Moncada²

RESUMEN

Es una enfermedad peroxisomal ligada al cromosoma X, de carácter recesivo, clínicamente heterogénea, que va desde la forma cerebral infantil severa hasta personas asintomáticas, la cual se caracteriza por niveles elevados de ácidos grasos saturados de cadena larga, es decir, >C22:0, en particular gangliósidos y fracciones de éster de colesterol debido a la falta de acyl-CoA sintetasa, déficit provocado por una mutación en el gen ABCD1. El aumento de la concentración de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en el plasma afecta básicamente la mielina, médula espinal, nervios periféricos, corteza adrenal y testículos. Su incidencia es de 1: 17000 varones, pudiendo presentarse en distintas etapas de la vida e incluso en mujeres portadoras y suele constituir una enfermedad de difícil diagnóstico debido a su presentación clínica. **Palabras Clave:** Adrenoleucodistrofia, ácidos grasos de cadena larga.

SUMMARY

Is a peroxisomal disorder X-linked recessive, clinically heterogeneous, ranging from the severe childhood cerebral form to asymptomatic persons characterized by elevated levels of saturated very long chain fatty acids, i.e., >C22:0, particularly in ganglioside and cholesterol ester fractions due the lack of acyl-CoA synthase deficiency caused by a mutation in the ABCD1 gene. The increased concentration of very long chain fatty acids (VLCFAs) in plasma affects mainly myelin, spinal cord, peripheral nerves, adrenal cortex and testis. Its incidence is 1: 17000 men and can occur at different stages of life and even in female carriers, is often a difficult disease to diagnose because its clinical presentation. **Key Words:** Adrenoleukodystrophy, very long chain fatty acids

INTRODUCCIÓN

Es probable que Haberfeld y Spieler (1910) describieran el primer paciente con lo que ahora conocemos como Adrenoleucodistrofia (X-ALD) quien se desarrolló de forma normal hasta los 6 años y cuyo hermano mayor murió de una enfermedad similar; constituyendo probablemente el único X-ALD caso de los tres pacientes descritos por Paul Schilder en 1913 que fue quien proporcionó una

descripción neuropatológica detallada, y condujo a la designación del cuadro como "enfermedad de Schilder" (1,4). Siemerling and Creutzfeldt, autores del reporte de un nuevo caso en el año 1923, nombraron al cuadro como "Bronzekrankheit und Encefalitis Sklerosierende" que significa "Enfermedad de Addison y encefalitis esclerosante" debido a la combinación única de insuficiencia suprarrenal primaria con un proceso desmielinizante inflamatorio que afecta a los hemisferios cerebrales. El nombre de "adrenoleucodistrofia" fue introducido por Michael Blaw 1970 y ahora se utiliza por lo general (4). Igarashi y col. (1976) y Moser y col. (1981) encontraron grandes cantidades de ésteres de colesterol y ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGCML) en muestras de tejido cerebral, tejido suprarrenal, fibroblastos, células sanguíneas, y especialmente en el plasma de pacientes con ALD-X, un descubrimiento de importancia crucial para la identificación de los mismos (5).

CASO CLÍNICO

Se trata de un niño de 7 años, nacido por parto eutócico, a término, sexo masculino, con peso y talla dentro de parámetros normales, cuya única intercurencia en relación al trabajo de parto fue un tiempo de ruptura de membranas de aproximadamente 16 horas, motivo por el cual permaneció en UCI sus 5 primeros días de vida, luego de lo cual fue dado de alta sin mayor complicación

¹ Médico Pediatra del Complejo Hospitalario San Pablo

² Interna de Medicina del Complejo Hospitalario San Pablo, Universidad de Trujillo

reportada, datos no informan sepsis.

Antecedentes Maternos: Primigesta, con adecuado número de controles prenatales y embarazo llevado sin complicaciones, ausencia de patologías previas diagnosticadas.

Antecedentes Paternos: Varón, sin descendencia ni patología previa diagnosticada.

Antecedentes Familiares: No consanguinidad ni endogamia. Hermanos: Hijo único. Se niega enfermedades neurológicas en la familia.

Llevó un desarrollo, crecimiento y modo de vida normales hasta aproximadamente 3 meses antes de cumplir los 7 años; es decir, 8 meses antes de su diagnóstico definitivo, momento en que cuadro inicia su expresión con discreta hipotonía en miembros superiores.

Tres meses más tarde se presenta inestabilidad a la deambulación y labilidad emocional; al cabo de un mes se asocia pérdida de capacidad de atención y casi paralelamente desviación lateral de ojo izquierdo.

Se agrega astenia, visión borrosa y agresividad ante actividades triviales, luego de lo cual se sumaría hiporexia y alteraciones en motricidad gruesa que le impedía interactuar adecuadamente.

Un mes antes de diagnóstico se presenta hipoacusia bilateral, bradilalia y acentuación de inestabilidad a la deambulación, para finalmente, y a pocos días de su diagnóstico, hacerse evidente hiperpigmentación cutánea grisácea a predominio de rostro.

Todo lo anteriormente descrito conllevó a variadas consultas médicas, acudiendo a especialistas de diversas áreas; tales como: traumatología, oftalmología, pediatría, terapias de lenguaje y psicología, quienes no otorgaban una respuesta o diagnóstico convincente; finalmente, es un neuropediatra quien avisa diagnóstico probable y ordena la realización de una Resonancia Magnética Nuclear.

Examen Físico contemporáneo a diagnóstico en Junio del 2009:

PC: 54 cm (P98)	Peso: 28 Kg	FC: 96 lat/min
FR: 24 resp/min	Tº: 37°C	PA: 84/62 mmHg

Funciones superiores limitadas, con pobre iniciativa, abstracción y memoria. Lenguaje disártrico, bradipsiquia y bradilalia.

Motilidad de úvula disminuida, disminución de la motilidad y fuerza en lengua.

Fondo de ojo normal, pupilas reactivas a la luz.

Presenta incoordinación motora en las cuatro extremidades, con torpeza en la motricidad fina y gruesa. Dismetría moderada a las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla.

Tono muscular discreto aumento del tono muscular en miembros inferiores, aunque hay presencia de hiperlaxitud articular en manos.

Reflejo rotuliano y aquiliano positivos bilaterales, Babinski bilateral.

No signo de Hoffman ni palmomentoniano.

Signo de Romberg negativo, marcha tambaleante con aumento de la base de sustentación y ataxia de tronco.

Exámenes Auxiliares 01/06/2009:

Estudio Hormonal:

ACTH: dosaje basal: 113.8 pg/ml (VN: < 46.0).

Cortisol plasmático (a.m.): 15.4 (VN: 6.2 – 26.0) microg/dl.

Cortisol plasmático (p.m.): 7.3 (VN: 2.3 – 12.3) microg/dl.

Testosterona libre: 0.90 pg/ml. Androstenediona: 41 ng/dl

17- OH progesterona: 0.40 ng/ml.

DHEA-SO4: 47 (VN: 50-300) ng/ml

EEG: lentificado con presencia de ondas theta, no paroxístico.

Potenciales Evocados Visuales (PEV): Dentro del rango normal.

Potenciales Evocados Auditivos del tallo cerebral (PEAT): Dentro del rango normal.

Electromiografía y velocidad de conducción nerviosa (EMG y VCN): Con Velocidades de conducción nerviosa dentro de rango inferior normal.

Resonancia Magnética Nuclear Cerebral: Signos de desmielinización profusa a predominio parietooccipital compatible con Adrenoleucodistrofia.

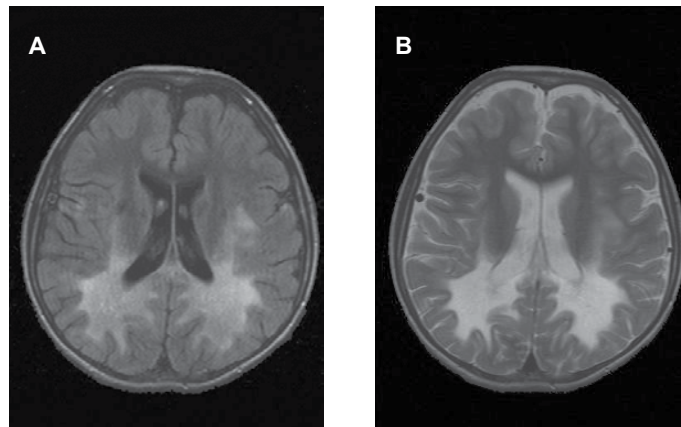


IMAGEN 1. A: Imagen hipointensa de localización parietooccipital en T1. **B:** Imagen hiperintensa de la misma localización en T2. Apréciase la distribución en alas de mariposa característica.

TABLA N° 1. Valores de análisis de ácidos grasos de cadena muy larga en el paciente

Ácido Graso	Valores del paciente	Controles Normales (\pm 1DS)
C26:0	0,880	0,23 \pm 0,09 μ g/ ml
C26:1	0,280	0,18 \pm 0,09 μ g/ ml
Ácido Pitánico	0,240	< 3,00 μ g/ ml
Ácido Pristánico	0,020	< 0,3 μ g/ ml
C22:0	12,62	20,97 \pm 6,27 μ g/ ml
C24:0	21,93	17,59 \pm 5,36 μ g/ ml
C22:1	0,320	1,36 \pm 0,79 μ g/ ml
C24/C22	1,738	0,84 \pm 0,10 μ g/ ml
C26/C22	0,070	0,01 \pm 0,004 μ g/ ml

Especialista en Genética a donde fue derivado indica la realización de Dosaje de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCL) el cual reporta datos compatibles con enfermedad peroxisomal: Adrenoleucodistrofia.

Estudio Genético Molecular, reporta el siguiente hallazgo:

ABCD1→2262 G→A
p: Ala 626 Thr

Es decir, la existencia de una mutación en el gen ABCD1, específicamente en el nucleótido 2262 de la cadena de ADN, en donde guanina (G) se ve reemplazada por adenina (A). Esta mutación se refleja en el cambio del aminoácido 626 que en vez de Alanina se expresa como Treonina, generando la deficiencia proteica característica de este trastorno. Dicha mutación fue hallada en condición de novo en la madre del paciente, tal como se representa a continuación:

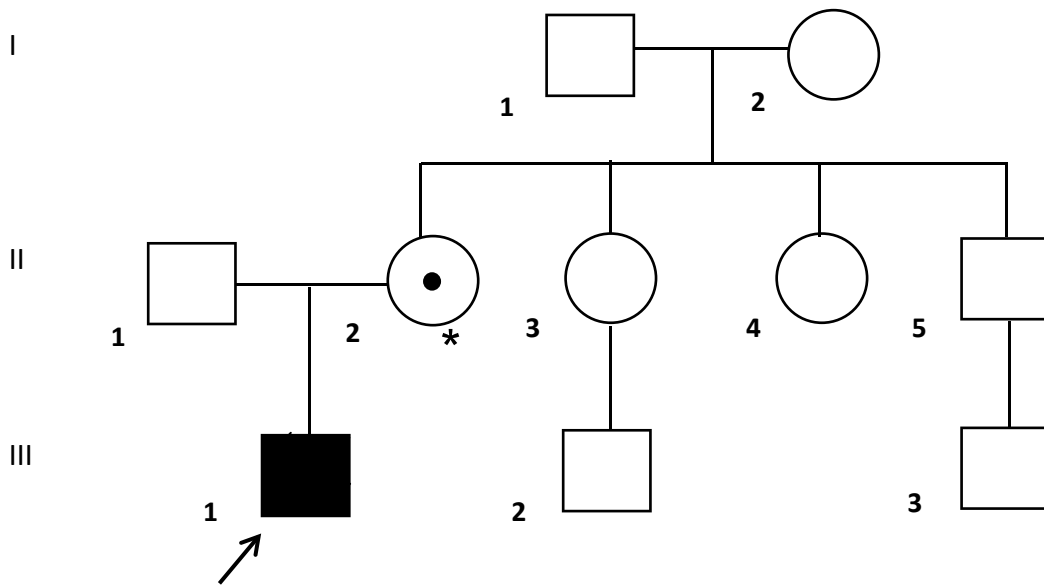


IMAGEN 2. Pedigree familiar de 3 generaciones. Flecha indica posición del paciente. Asterisco denota posición de madre portadora de mutación de novo

Una vez establecido el diagnóstico certero de Adrenoleucodistrofia en su forma cerebral infantil, el paciente inició tratamiento dirigido a la insuficiencia suprarrenal, prevención y tratamiento de episodios periódicos de convulsiones tónico clínicas generalizados y manejo neuroprotector; estableciéndose su esquema terapéutico en: 25 ml NaCl, 1,175 mg de alprazolam, 18 mg de ácido valproico, 900 mg de carbamazepina y 15 mg de Hidrocortisona por día, con ajustes respectivos en base a eventualidades. Cabe resaltar que por iniciativa familiar, el paciente consumió 30 ml de aceite de Lorenzo diariamente por 5 meses, luego de lo cual fue suspendido debido a no observarse mejoría.

DISCUSIÓN

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad ligada al cromosoma X, secundaria a una mutación en el gen ABCD1 que origina un defecto en la beta oxidación peroxisomal con la consecuente acumulación de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGCML), en especial de ácido hexacosanoico (26:0) y ácido tetracosanoico (24:0), en todos los tejidos del cuerpo, principalmente en corteza suprarrenal, mielina del sistema nervioso central, y células de Leydig en los testículos⁽⁶⁾.

La mitad de las mutaciones identificadas no son recurrentes. Las mutaciones causales reportadas incluyen: mutaciones de sentido equivocado (~62%), mutaciones por cambio en el marco de lectura (~22%), mutaciones sin sentido (~10%), cambios por deleciones e inserciones (~3%) y grandes deleciones (~3%). Alrededor de un 93% de individuos que representan los casos índices han heredado la mutación ABCD1 de un padre y a lo sumo, un 7% de las personas con adrenoleucodistrofia tienen mutaciones de novo. Además, las mujeres portadoras tienen un 50% de probabilidad de transmitir la mutación ABCD1 en cada embarazo⁽⁷⁾, que fue precisamente lo que ocurrió en el caso presentado, ya que se ubicó la mutación de novo en la madre y ésta fue transmitida a

su único hijo varón, producto de su primer y único embarazo.

Las mutaciones sin sentido han mostrado mayor porcentaje de presentación en los estudios de genética molecular desde estudios realizados hace poco más de una década como Takano H. y col.⁽⁸⁾ quienes encontraron un 69%, es decir 18 de 26 casos, presentaron mutaciones de sentido equivocado así como estudios posteriores como el Pan H. y col.⁽⁹⁾ en donde se hallaron 32 distintas mutaciones en 34 pacientes; siendo un 62,5%, es decir 20 de 32 casos, las correspondientes a mutaciones del tipo antes mencionado.

Se sabe además, que existe una falta de correlación entre el genotipo y fenotipo de mutaciones idénticas con variaciones en expresiones de leves a graves de la enfermedad, lo cual indica que factores adicionales podrían jugar un papel importante en su progresión, al actuar como modificadores genéticos^(8,10).

La adrenoleucodistrofia presenta una incidencia global de 1:17,000, incluyendo homocigotos y heterocigotos que son con frecuencia sintomáticos^(4,11). Actualmente, en el Perú son muy pocos los casos confirmados y conocidos con este trastorno.

La presentación clínica es muy variada, teniéndose entre sus fenotipos principales: La forma cerebral infantil que se presenta en ~35% de los pacientes afectados, se manifiesta con mayor frecuencia entre las edades de cuatro y ocho años, tal como sucedió con nuestro paciente. En un principio se asemeja al trastorno de déficit de atención o hiperactividad, luego sobreviene el deterioro progresivo de la cognición, conducta, visión, audición y función motora; incluso a menudo conducen a una total discapacidad en aparente estado vegetativo dentro de los siguientes dos años conllevando a la muerte en periodos variables desde ese momento ^(1,7). Actualmente, nuestro paciente ha perdido total dominio de independencia a pesar de cuidados extremos y personalizados y es su audición en deterioro progresivo lo único que aún lo mantiene conectado con su entorno.

El segundo fenotipo, adrenomielopatía (AMN), se manifiesta con mayor frecuencia en la segunda década de la vida con paraparesia progresiva, trastorno de esfínteres, disfunción sexual, y, a menudo, deterioro de la función adrenocortical, cuadro que progresa durante décadas y se presenta en ~40% a 45% de los pacientes afectados. El tercer fenotipo, "la enfermedad de Addison único", se presenta con insuficiencia suprarrenal primaria entre la edad de dos años y la edad adulta, más comúnmente a la edad de 7.5 años, sin evidencia de anormalidad neurológica; sin embargo, algún grado de discapacidad neurológica (más comúnmente AMN) se desarrolla más tarde ⁽⁷⁾. Aproximadamente el 20% de las mujeres que son portadoras desarrollan manifestaciones neurológicas que se asemejan a AMN, pero tienen un comienzo tardío (edad \geq 35 años) y una enfermedad más leve que los varones afectados ⁽⁷⁾.

Es de importancia mencionar que la presentación clínica puede variar dentro de una misma familia. Un paciente varón puede tener la forma infantil de la enfermedad y su hermano podría tener la forma adulta. Es evidente que ni la mutación genética ni el nivel de anormalidad bioquímica predicen la presentación fenotípica ⁽⁶⁾; Takano H. y col. ⁽⁸⁾ concluyeron por hallazgos de genética molecular que no existen diferencias en expresión fenotípica entre mutaciones de sentido equivocado que conservaran el producto del mismo aminoácido frente a los que produjeran uno distinto.

El diagnóstico de Adrenoleucodistrofia se basa en la presentación clínica ⁽⁷⁾; sin embargo se requiere también de otras pruebas tal como el análisis de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma, examen que permite identificar individuos afectados y brinda asistencia en la captación de indi-

viduos portadores, ya que valores normales no excluye esta última condición ⁽⁶⁾. La resonancia magnética nuclear también posee gran utilidad, pues en el 80% de individuos con afectación cerebral esta herramienta de imagen muestra un compromiso amplio y bilateral que incluye área periventricular y sustancia blanca de los lóbulos occipital y parietales posteriores. La RMN presenta la ventaja de ubicar la desmielinización desde estadios tempranos, correlacionar con precisión la relación estructura vs función y definir las zonas de desmielinización a medida que la enfermedad progresa. Histopatológicamente, el centro de la lesión está caracterizada por la pérdida casi completa de axones y mielina, acompañada de astrogliosis atenuada e inflamación de células perivasculares ^(12, 13). Finalmente una prueba genética molecular es la que confirmaría el compromiso del gen ABCD1, incluso se presume que es más de una variación genética la responsable de la modulación fenotípica; así han sido muchos los genes sugeridos como candidatos a modificadores sumados naturalmente a variables ambientales ⁽¹⁴⁾. El caso presentado contó en primera instancia con Resonancia Magnética Nuclear cerebral, examen que dio las primeras luces al diagnóstico correcto, seguido del análisis de ácidos grasos de cadena muy larga y el estudio genético molecular que serían quienes finalmente confirmarían el diagnóstico y permitieran ubicar en su ascendencia la mutación causante de este trastorno.

Aproximadamente el 70% de los pacientes varones con Adrenoleucodistrofia presentan insuficiencia adrenocortical primaria incluso antes del inicio de síntomas neurológicos; así, en pacientes afectados, la terapia de reemplazo hormonal es mandatoria y efectiva, siendo la dosis de glucocorticoides la misma usada en otras formas de insuficiencia adrenal primaria ⁽¹⁵⁾. Dubey y col. ⁽¹⁶⁾ hallaron una alta prevalencia de insuficiencia adrenocortical no reconocida en niños varones asintomáticos con adrenoleucodistrofia, concluyendo que sus efectos pueden ser prevenidos con un monitoreo cuidadoso que permita un inicio terapéutico temprano, sugiriendo incluso el beneficio del tamizaje neonatal.

El uso de Aceite de Lorenzo ha sido controversial durante años, el fundamento de su beneficio sería la reducción de ácidos grasos de cadena muy larga y con ello su rol positivo en la evolución clínica ⁽¹⁵⁾. Han sido variados los estudios que concluyen en su falta de utilidad; sin embargo, Moser y col. ⁽¹⁷⁾ hallaron que la disminución del ácido hexacosanoico obtenida con el consumo de Aceite de Lorenzo presentó asociación con un riesgo disminuido de

desarrollar anomalías cerebrales en RMN, recomendando su uso en pacientes varones asintomáticos con forma infantil y RMN normal. El ácido valproico ha sido propuesto por su rol neuroprotector, Fourcade y col⁽¹⁸⁾ hallaron en pacientes con adrenoleucodistrofia, tratados a lo largo de 6 meses, una reversión del daño oxidativo proteico en las células mononucleares de sangre periférica otorgándole utilidad prometedora.

Es el trasplante de células hematopoyéticas el único tratamiento eficaz para Adrenoleucodistrofia a largo plazo, habiéndose concluido en grandes estudios como el de Mahmood y col⁽¹⁹⁾ y Peters y col⁽²⁰⁾ en su beneficio para pacientes con adrenoleucodistrofia en su forma cerebral infantil en estadios tempranos.

Nuestro paciente ha recibido los mejores cuidados posibles para mantener una adecuada calidad de vida dentro de lo posible, lo que incluye tratamiento farmacológico múltiple, terapia física y respiratoria constantes, es claro que la opción de trasplante de células hematopoyéticas se encontró alejada debido al estadio de enfermedad en el que se encuentra.

COMENTARIO

En el Perú, se considera un muy reducido número de casos de Adrenoleucodistrofia, esto podría deberse al reflejo de una baja incidencia real; así

como a los obstáculos que se presentan para llegar a su diagnóstico, entre los que destacan: la variada expresión clínica, dificultad en el acceso y disponibilidad a las pruebas confirmatorias para todos los estratos sociales y la posición alejada que muestra la Adrenoleucodistrofia como candidata a opción diagnóstica de primera mano.

El paciente presentado pasó por una serie de posibilidades diagnósticas durante varios meses, acudió a médicos de distintas especialidades a medida que se iba presentando un nuevo síntoma y es justamente el evitar esta demora en llegar al diagnóstico la razón para dar a conocer su caso. Si bien es cierto la evolución clínica habría progresado de forma similar con un diagnóstico previo, debe tenerse en cuenta que la ubicación de la mutación en la familia de un paciente podría hallar casos aún no sintomáticos, prestar beneficios en el campo de consejería genética y brindar una mejor calidad de vida desde sus inicios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger J, Gärtner J. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochimica and Biophysica Acta* 2006; 1763 (12): 1721-1732.
- Vachalova I, Chandoga J, Petrovic R, Copikova-Cudrakova D, Sykora M, Traubner P. Adrenoleukodystrophy – a new mutation identified. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108 (10-11): 462-466.
- Soardi F, Mangue Esquiaveto-Aun A, Gil Guerra J, Valente de Lemos-Marini S, Palandi de Mello M. Phenotypic variability in a family with x-linked adrenoleukodystrophy caused by the p.Trp132Ter mutation. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54(8):738-43.
- Moser H, Raymond G, Dubey P. Adrenoleukodystrophy - New Approaches to a Neurodegenerative Disease. *JAMA.* 2005; 294:3131-3134.
- Valadares E.R., Trindade A.L.C., Oliveira L.R., Arantes R.R., Daker M.V., Viana B.M., Haase V.G., Jardim L.B., Lopes G.C. y Godard A.L.B. Novel exon nucleotide deletion causes adrenoleukodystrophy in a Brazilian family. *Genetics and Molecular Research.* 2011; 10 (1): 65-74.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: # 300100: World Wide Web URL: <http://omim.org/>
- Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [Updated 2012 Apr 19]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
- Takano H, Koike R, Onodera O, Sasaki R, Tsuji S. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of 29 unrelated Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol.* 1999; 56(3):295-300.
- Pan H, Xiong H, Wu Y, Zhang YH, Bao XH, Jiang YW, Wu XR. ABCD1 gene mutations in Chinese patients with X-linked. *Pediatr Neurol.* 2005; 33(2):114-20.
- Singh I, Singh A, Contreras M. Peroxisomal Dysfunction in Inflammatory Childhood White Matter Disorders: An Unexpected Contributor to Neuropathology. *J Child Neurol.* 2009; 24(9): 1147-1157.
- Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007; 68(6):403-11.

12. Van der Voorn J. y col. Correlating Quantitative MR Imaging with Histopathology in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 481– 89.
13. Ferrer I, Aubourg P, Pujol A. General Aspects and Neuropathology of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathology.* 2010; 20 (4): 817–830.
14. Maier E. X-linked adrenoleukodystrophy phenotype is independent of ABCD2 genotype. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 377: 176–180.
15. Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and Future Pharmacological Treatment Strategies in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (8):687-92.
16. Dubey P, Raymond G, Moser A, Kharkar S, Bezman L, Moser H. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr.* 2005; 146(4):528-32.
17. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, Jones RO, Loes DJ, Melhem ER, Dubey P, Bezman L, Brereton NH, Odone A. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol.* 2005; 62(7):1073-80.
18. Fourcade S., Ruiz M., Guilera C., Hahnen E., Brichta L., Naudi A., Portero-Otín M., Dacremont G., Cartier N., Wanders R., Kemp S., Mandel J. L., Wirth B., Pamplona R., Aubourg P. y Pujol A. Valproic acid induces antioxidant effects in X-linked adrenoleukodystrophy. *Human Molecular Genetics.* 2010; 19 (10): 2005-2014.
19. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(8):687-92.
20. Peters C., Charnas L. R., Tan Y., Ziegler R. S., Shapiro E. G., DeFor T., Grewal S. S., Orchard P. J., Abel S. L., Goldman A. I., Ramsay N. K., Dusenbery K. E., Loes D. J., Lockman L. A., Kato S., Aubourg P.R., Moser H. W. y Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004; 104: 881-888

Correspondencia: Dr. Carlos de la Fuente Hidalgo
Complejo Hospitalario San Pablo
Av. El Polo 798, Surco, Lima - Perú

Correo electrónico: delafontaine55@yahoo.com

Recibido: 10.10.12

Aceptado: 20.02.13