

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS  
PRESENTACIÓN DE CASO**Adrenomielloneuropatía, fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.****Reporte de un caso****Adrenomyeloneuropathy, X-linked adrenoleukodystrophy phenotype. A Case Report**Alberto Juan Dorta-Contreras<sup>I</sup>, Cristóbal González-Losada<sup>II</sup>, Daisy Wainshtok-Tomás<sup>III</sup>

<sup>I</sup>Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Bioquímica. Profesor titular e Investigador titular. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana. Cuba. [adorta@infomed.sld.cu](mailto:adorta@infomed.sld.cu)

<sup>II</sup>Estudiante 5to. año de Medicina. Alumno ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana. Cuba. [chriss.losada@gmail.com](mailto:chriss.losada@gmail.com)

<sup>III</sup>Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Profesora auxiliar. Hospital Docente Clínico-Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". La Habana. Cuba. [daisyw@infomed.sld.cu](mailto:daisyw@infomed.sld.cu)

**Cómo citar este artículo:**

Dorta-Contreras A, González-Losada C, Wainshtok-Tomás D. Adrenomielloneuropatía, fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Reporte de un caso. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. 2018 [consultado ];17(1): 39-47. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2000>

**Recibido: 8 de abril de 2017.****Aprobado: 29 de enero de 2018.****RESUMEN**

**Introducción:** La adrenomielloneuropatía es una enfermedad peroxisomal, con patrón de herencia ligada al sexo. Es una variedad fenotípica de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, esta última es también causa de insuficiencia adrenal. La adrenomielloneuropatía no pura cursa con insuficiencia adrenal. El diagnóstico de la enfermedad se hace por dosificación de ácidos grasos de cadena muy larga en suero. Para el diagnóstico de los fenotipos se emplean datos

clínicos, anamnesis, datos de laboratorio y de imagen.

**Objetivo:** Presentar un caso de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, fenotipo adrenomielloneuropatía, evaluado por reibergrama.

**Presentación del caso:** Se presenta un caso de adrenomielloneuropatía e insuficiencia adrenal en un paciente masculino de 4 años de evolución, el cual ha sido hospitalizado en el Hospital Clínico-

Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez” de La Habana, Cuba, en 2016 por un proceso respiratorio. Se diagnosticó adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, para identificar las variantes fenotípicas se tuvieron en cuenta los exámenes de laboratorio, técnicas imagenológicas, método clínico y una adecuada anamnesis.

**Conclusiones:** El reibergrama puede contribuir al diagnóstico diferencial entre los fenotipos de la

ADL-X y a la comprensión de la respuesta neuroinmunológica en esta enfermedad tal y como se demuestra en este caso.

**Palabras claves:** Adrenomieloneuropatía, ácidos grasos de cadena muy larga, reibergrama, insuficiencia adrenal, adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

### ABSTRACT

**Introduction:** Adrenomyeloneuropathy is a peroxisomal disease with a sex-linked pattern of inheritance. It is a phenotypic variety of X-linked adrenoleukodystrophy; this last one is also a cause of adrenal insufficiency. Non-pure adrenomyeloneuropathy occurs with adrenal insufficiency. The diagnosis of the disease is made by dosing very long chain fatty acids in serum. Clinical data, anamnesis, laboratory exams and imaging data are used for the diagnosis of phenotypes.

**Objective:** To present a case of X-linked adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy phenotype, evaluated by Reibergram.

**Case presentation:** We present a case of adrenomyeloneuropathy and adrenal insufficiency in a male patient of 4 years of

evolution who was admitted to “Dr. Miguel Enríquez” Clinical and Surgical Hospital, Havana, Cuba, 2016 because he was suffering from a respiratory process. The diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy was made. Laboratory exams, imaging techniques, the clinical method, and an adequate anamnesis were taken into account to for the identification of phenotypic variants.

**Conclusions:** Reibergram can contribute to the differential diagnosis between ADL-X phenotypes and the understanding of the neuroimmunological response in this disease, as it is demonstrated in this case.

**Keywords:** adrenomyeloneuropathy, very long chain fatty acids, Reibergram, adrenal insufficiency, X-linked adrenoleukodystrophye.

### INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) es una enfermedad causada por una mutación del gen ABCD1 (ATP-Binding Cassette transporter subfamily D member1) localizado en Xq28, el cual codifica para una proteína transportadora peroxisomal, la ALDP

(adrenoleukodystrophy protein), la cual está involucrada en el transporte de ácidos grasos de

cadena muy larga (AGCML) del citoplasma al lumen peroxisomal para ser degradados por  $\beta$ -oxidación.<sup>1-3</sup>

Clínicamente puede presentarse como diferentes fenotipos, de los cuales la

adrenomieloneuropatía (AMN) y la variedad cerebral infantil de ALD-X son las más frecuentes.<sup>4</sup> La insuficiencia adrenal, puede presentarse con o sin alteraciones neurológicas.<sup>2</sup> Se estima que la prevalencia de la ALD-X es de 3,5/100 0001 y la incidencia de 1/17 000 recién nacidos<sup>1</sup> En varones con ADL-X, el fenotipo AMN, tiene una frecuencia de aparición de 40-45% y la enfermedad de Addison un 10%.<sup>1</sup>

La fisiopatología de la AMN, se relaciona directamente con la acumulación de los AGCML. La lesión espinal consiste en la pérdida de vainas de mielina. Son variables las lesiones nerviosas periféricas y aparentemente no hay pérdida neuronal.<sup>5</sup>

La proteína ALDP se localiza solo en la corteza de las glándulas suprarrenales y no en la médula. Así, la acumulación de AGCML en la membrana citoplasmática altera su estructura y modifica la función de los receptores de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). También se

produce un secuestro de colesterol en forma de ésteres de AGCML, lo que disminuye su disponibilidad como precursor para la síntesis de hormonas esteroideas.<sup>5,6</sup>

El diagnóstico puede ser confundido con esclerosis múltiple, Para el diagnóstico de la AMN se emplean datos clínicos, epidemiológicos y el estudio de los AGCML.<sup>1,5,7</sup>

La ALD-X ya ha sido reportada en Cuba,<sup>8</sup> sin embargo, la variedad AMN no pura,<sup>5</sup> es decir, con insuficiencia adrenal no se ha reportado con anterioridad. Tampoco se había estudiado la respuesta neuroinmunológica evaluada por reibergrama. Sin embargo, Reiber<sup>9</sup> ha reportado estudios neuroinmunológicos, evaluados por reibergrama, de la ADL-X fenotipo cerebral infantil.

La ALD-X es causa infrecuente de insuficiencia adrenal y alteraciones neurológicas y por ello es muchas veces mal diagnosticada.

## OBJETIVO

Presentar un caso de ALD-X, fenotipo adrenomieloneuropatía, evaluado por reibergrama.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta un caso de AMN e insuficiencia adrenal en un paciente masculino de 4 años de evolución, quien ha sido hospitalizado en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez" de La Habana, Cuba, en 2016.

Paciente masculino de 55 años de edad, tez blanca, con antecedentes de accidente vascular encefálico a los 45 años, del cual se recuperó completamente. Seis años después debutó con un cuadro de hipotensión arterial y alteraciones de la pigmentación de la piel que fue diagnosticado como una enfermedad de Addison,

para la cual fue tratado con fludrocortisona acetato. A partir de este momento, comenzó a

instaurarse una hipoacusia severa del oído izquierdo.

Un año más tarde, presentó un nuevo evento caracterizado por debilidad muscular y adormecimiento de ambos miembros inferiores e incontinencia urinaria, cuadro que es clasificado como una paraparesia ligeramente progresiva.

A los 3 años de estos sucesos, la agudización de la debilidad en los miembros inferiores le dificultaba la marcha, y le obligaba a estar todo el

tiempo en cama. Es en ese momento que presentó manifestaciones respiratorias: falta de aire, tos húmeda con flemas amarillo-verdosas y fiebre de 38°C con escalofríos y resistente a la dipirona.

En el momento del ingreso, mantenía el cuadro anterior y al examen físico se constató mucosas hipocoloreadas y húmedas. Piel con cambios tróficos dados por pigmentación oscura y descamación en ambos miembros inferiores. En el aparato respiratorio se halló murmullo vesicular disminuido globalmente, con estertores húmedos de tipo crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares y frecuencia respiratoria de 32 respiraciones por minuto.

En el examen neurológico se constató una paraplejía con nivel motor dorsal medio. Fuerza muscular de los miembros superiores preservada (4/5 MRC), miembros inferiores (0/5 MRC), con hipotonía de ambos miembros inferiores e hipotrofia de los músculos interóseos de ambas manos. Hiperreflexia osteotendinosa de ambos miembros superiores y arreflexia en los miembros inferiores. No presentó clonus ni signo de Hoffman con anestesia superficial y profunda con nivel lesional en D5 y Babinski bilateral. No signos meníngeos no cerebelosos.

En los pares craneales presentó alteraciones de la rama coclear del octavo par craneal izquierdo (hipoacusia neurosensorial izquierda, maniobra de Weber lateralizada a la izquierda, Rinne y Schwabach acertado en ese oído).

El estudio de la sangre reveló una hemoglobina de 88 g/L, con conteo de plaquetas de 130 X 10<sup>9</sup>/L y una velocidad de sedimentación globular de 90mm/h. El conteo de leucocitos fue de 5,9 x 10<sup>9</sup>/L, con diferencial de 24% para los linfocitos, 66,9% de neutrófilos y 8,7% de mixtos. La química

sanguínea mostró la urea en 18.23 mmol/L, creatinina en 167 µmol/L y ácido úrico en 553 µmol/L. El paciente con una temperatura de 37 °C tenía el pH en 7,34, la pCO<sub>2</sub> en 30.7 mmHg y pO<sub>2</sub> en 155.9 mmHg; el ion potasio en 5.5 mmol/L y el sodio en 120 mmol/L.

La proteína C reactiva fue positiva. El test de serología para la sífilis (VDRL), para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antígeno de superficie para la hepatitis B y anticuerpos específicos para la hepatitis C resultaron negativos.

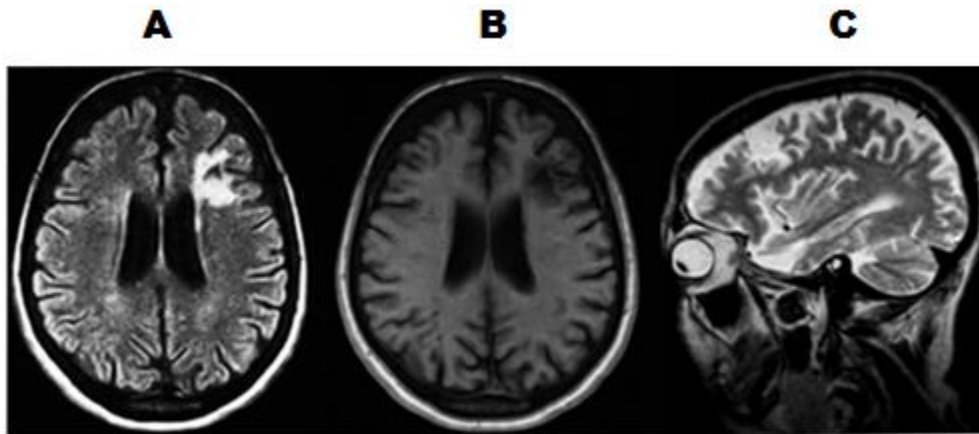
La radiografía de tórax pósterio-anterior mostró tórax de aspecto enfisematoso con acentuación de la trama broncovascular hilar basal bilateral. Opacidades mal limitadas, de tamaño variable, en ambos campos pulmonares.

Se diagnosticó bronconeumonía bacteriana, explicando así las manifestaciones respiratorias, el cuadro febril, los hallazgos al examen físico del aparato respiratorio y los complementarios como la proteína C reactiva positiva, la eritro acelerada y el resultado de la radiografía de tórax.

El tratamiento se realizó acorde al protocolo establecido en el centro médico para dicha enfermedad. Protocolo: Cefuroxima (750 mg) por vía endovenosa, 1 bulbo cada 8 horas durante 7 días; Azitromicina (500 mg) por vía oral, 1 tableta diaria por 5 días. Se mantuvo tratamiento con fluodrocortisona acetato para la insuficiencia adrenal.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de LABCEL y el Hospital Clínico-Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". Los métodos seguidos cumplieron las normas del Comité de Ética Médica de las instituciones previamente mencionadas y se obtuvo el consentimiento informado del paciente.

Se procede a realizar estudios especiales con el fin de identificar la causa del cuadro neurológico. Se realizó resonancia magnética nuclear de cráneo en equipo Panorama 0.23T Power con técnica Flair axial, T1 axial y T2 sagital donde se observa imagen hipointensa en T1 (Figura 1-A), hiperintensa en T2 (Figura 1-B) y Flair (Figura 1-C)



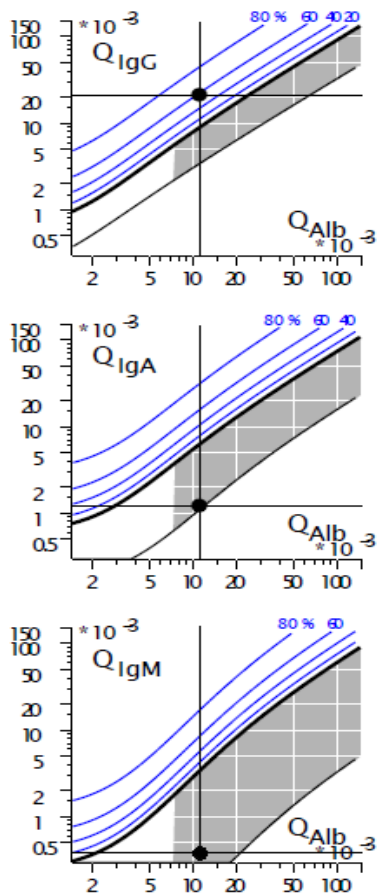
La electromiografía de los miembros inferiores fue compatible con un cuadro de neuropatía periférica axonal difusa, sugiriendo daño axonomielínico.

Se le realizó una punción lumbar, arrojó líquido cefalorraquídeo de aspecto opalescente, viscoso, con Pandy positivo con dos cruces con proteinorraquia de 0,4 g/L, sin células y glucorraquia normal. El criptolátex y la tinta china fueron negativos para *Cryptococcus neoformans*, no se obtuvo crecimiento bacteriano en los cultivos de agar sangre y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue negativa para

que se localiza la zona limítrofe del lóbulo frontal y parietal izquierdo con el aspecto de lesión vascular antigua que debe estar en relación con accidente vascular encefálico (AVE) isquémico antiguo reportado en datos clínicos. No se definen otras alteraciones craneoencefálicas.

herpesvirus (virus del Herpe simple 1 y 2, Varicela-Zoster, Epstein-Barr y Citomegalovirus) y para retrovirus (HTLV-I).

El estudio neuroinmunológico, evaluado por reibergrama, mostró un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central. Se advierte patrón de síntesis intratecal de una sola inmunoglobulina, la IgG, con una fracción intratecal de 58%. Además, se puede apreciar disfunción de la barrera sangre/LCR con un valor de Albúmina de 11,11 x10<sup>-3</sup> superior a 8x10<sup>-3</sup> el cual es el valor de referencia para los pacientes mayores de 40 y menores de 60 años. (Figura 2).



**Figura 2.** Reibergramas o diagramas de las razones de Reiber para IgG, IgA e IgM. Se basan en la relación hiperbólica entre la razón albúmina ( $Q_{Alb} = \text{Albúmina LCR} / \text{Albúmina suero}$ ) y las razones de inmunoglobulinas ( $Q_{Igs} = \text{Igs LCR} / \text{Igs suero}$ ). La línea hiperbólica más fuerte señala el límite entre la fracción de inmunoglobulina derivada de la sangre y la fracción sintetizada en el SNC. Si el punto se sitúa por encima de la curva más fuerte, existe síntesis intratecal de IgA, IgM o IgG, según el caso. Las líneas de puntos son líneas percentiles que indican las diferentes fracciones intratecales (FI) en un tanto por ciento (%) que indica el porcentaje de inmunoglobulina sintetizada localmente. También el reibergrama brinda información sobre la barrera sangre-LCR; la primera barra vertical ( $Q_{Alb} = 5$ ) indica el límite superior normal hasta los 15 años, la segunda ( $Q_{Alb} = 6,5$ ), hasta los 40 años y la tercera ( $Q_{Alb} = 8$ ), hasta los 60 años. Valores superiores a estos, de acuerdo con la edad, indican una disfunción de la barrera sangre-LCR.<sup>10</sup>

Se mantuvo el tratamiento con fluodrocortisona acetato para la insuficiencia adrenal.

Los criterios neuroinmunológicos, imagenológicos y electrofisiológicos orientan hacia una posible polineuropatía con implicación adrenal. Se descartan la mielitis transversa y esclerosis múltiple por los resultados de los complementarios y la lenta evolución del proceso. Llama la atención el antecedente de la madre con cuadro neurológico similar sin alteraciones adrenales, lo cual hace sospechar un componente genético asociado. En tal sentido, se plantea la posibilidad de una enfermedad peroxisomal y se indica determinación en suero

de AGCML.

La determinación de AGCML en suero no se realiza actualmente en Cuba por lo que la muestra fue enviada al exterior a un laboratorio privado en Canadá gracias a gestiones personales de los familiares. El resultado fue enviado al Hospital “Dr. Miguel Enríquez” que corroboró una enfermedad peroxisomal. Fue necesaria la utilización de técnicas clínicas, de laboratorio e imagenológicas para confirmar el fenotipo dada la no disponibilidad en nuestro medio de las técnicas genéticas específicas. Se establece así diagnóstico de ALD-X, fenotipo adrenomielineuropatía.

## DISCUSIÓN

La AMN puede presentarse como una forma clínica de la ADL-X pura<sup>5</sup> o asociada a la insuficiencia adrenal.<sup>2,5</sup> Estos fenotipos o formas clínicas se clasifican en función de la edad de aparición, la evolución de los síntomas y el tipo de afectación del sistema nervioso.<sup>5,7,11,12</sup>

Para el diagnóstico de la ALD-X es necesario la determinación en suero de AGCML (ácido hexacosanoico (C26:0), del ácido lignocérico (C24:0) y la relación de ellos con el ácido behénico (C22:0).<sup>11</sup> Es importante también una anamnesis profunda, particularizando en historia familiar positiva, además de los criterios de laboratorio e imagen, que junto a la evaluación clínica permiten identificar los fenotipos.<sup>13</sup> En este caso, la determinación de AGCML en suero fue contrastante con una enfermedad peroxisomal.

La insuficiencia adrenal había sido previamente diagnosticada por clínica, laboratorio e imágenes. El cuadro de AMN es característico de la edad adulta, entre la segunda y cuarta décadas. Tiene un inicio insidioso y su evolución es lenta. El cuadro neurológico se asemeja a una paraparesia espástica progresiva, con pérdida de la sensibilidad e incontinencia urinaria, lo que generalmente confunde el diagnóstico con paraparesia espástica familiar o esclerosis múltiple.<sup>5</sup>

La AMN evolucionó a lo largo de 3 años con una progresión lenta, diagnosticada en primera instancia como una paraparesia lentamente progresiva, con toma de la sensibilidad y pérdida del control del esfínter vesical.

La RMN de cráneo del paciente mostró lesiones que resultaron contrastantes con un accidente vascular encefálico antiguo. No se apreciaron otras lesiones de la sustancia gris y/o blanca.

Según se ha reportado, se ha constatado cambios morfológicos en las mitocondrias neuronales sin pérdida neuronal aparente, pero los cambios cerebrales vistos en imágenes se presentan en 45% de los casos terminales de este fenotipo.<sup>5</sup>

La electromiografía de los miembros inferiores mostró daño axonomielínico periférico, lo que sugirió una polineuropatía desmielinizante axonal.

La AMN afecta la médula espinal y produce una axonopatía distal con pérdida de axones y bandas de mielina. Afecta principalmente los tractos, grácil y corticoespinal,<sup>5,14</sup> lo que explica los trastornos neurológicos encontrados en este caso.

La respuesta inmune dentro del SNC tiene la característica de que se ausenta el cambio o switch que se produce de clase IgM a clase IgG en la respuesta inmune sistémica. Esta diferencia ha permitido establecer patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas mayores que caracterizan el proceso neuroinflamatorio según su etiología.<sup>14</sup>

Como se comentó anteriormente, la acumulación de AGCML es la base patogénica de la ADL-X, la cual genera una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos, astrocitos y macrófagos reactivos que reconocen los AGCML como antígenos. Esta respuesta inflamatoria destruye la mielina y las células productoras de la misma,<sup>13</sup> sin embargo, el fenotipo AMN puro cursa con ninguna o escasa respuesta inflamatoria<sup>5</sup> quizás debido a que como en la insuficiencia adrenal, la saturación de AGCML induzca apoptosis<sup>6</sup> y/o interacción con las bandas de mielina y provoque una alteración en esta sustancia.

En este caso, se advierte síntesis intratecal de IgG,

con una fracción intratecal de 58%, que indica un proceso inflamatorio importante en el sistema nervioso central según mostró el reibergrama. No se presentó síntesis intratecal de IgA e IgM, lo cual es típico en muchas enfermedades neurodegenerativas.<sup>9,10</sup>

Los resultados del reibergrama sugieren que puede existir una respuesta inflamatoria en los pacientes con AMN, a pesar de que esta variante se ha asociado con la ausencia o “escasa” respuesta inflamatoria, a diferencia de lo descrito en las formas cerebrales.<sup>5</sup>

El reibergrama tiene la particularidad de permitir cuantificar la respuesta inmune humoral de las clases mayores de inmunoglobulinas, discriminando la fracción encontradas en el LCR resultantes de la simple difusión de la sangre de las que han sido sintetizadas en el SNC.<sup>15</sup>

Estudios similares en ALD-X, variedad cerebral infantil, reportan síntesis intratecal de IgA,<sup>9</sup> una diferencia significativa desde punto de vista neuroinmunológico, con los resultados del caso expuesto, lo cual podría interpretarse como un posible patrón que tributaría para el diagnóstico diferencial entre fenotipos confirmados de ADL-X, aunque para esto sería imprescindible evaluar con esta herramienta más casos.

También se evidenció disfunción de la barrera sangre/LCR contrastante con una pérdida de la selectividad en la difusión molecular de proteínas de la sangre al LCR. En un grupo de pacientes estudiados con ADL-X variedad cerebral infantil más de 50% cursó con una disfunción ligera de la barrera sangre/LCR [9] lo que coincide con lo encontrado en este caso.

Cronológicamente primero se estableció la insuficiencia adrenal y posteriormente, pasados algunos años, inicia el cuadro neurológico

correspondiente a la AMN.

La enfermedad de Addison como fenotipo se reserva para aquellos casos en los cuales solo se ha descrito una insuficiencia adrenal sin otros síntomas asociados a la enfermedad. La insuficiencia adrenal es frecuente en los casos de ALD-X. Generalmente aparece primero la insuficiencia adrenal y, posteriormente, la adrenomieloneuropatía, sin establecerse una relación de dependencias entre ellas.<sup>5,1</sup>

El tratamiento aún está en fase de investigación, pero se ha logrado demostrar que el uso de corticoides es necesario en la insuficiencia adrenal manifiesta. También la aplicación de una dieta estricta encaminada a la disminución de la ingesta de alimentos con AGCML y el total de calorías aportadas por lípidos.<sup>13</sup>

Después de 20 años de investigación se ha podido comprobar que la terapéutica es dependiente del fenotipo y de la edad de presentación. En tal sentido, se ha demostrado que en la forma cerebral infantil y juvenil el trasplante de progenitores hematopoyéticos es bien recomendado.<sup>1</sup>

El aceite de Lorenzo es una mezcla de glicerol trioleato/glicerol trierucato, en una proporción 4:1. Este aceite contiene precursores que compiten con los ácidos grasos saturados (C16:0, C18:0) en el proceso de elongación, lo que permite reducir los niveles de C26:0, con el fin de disminuir los niveles de AGCML. Esto no supondría una recuperación de las afectaciones neurológicas, sino un enlentecimiento de la enfermedad.<sup>5</sup>

Se determinó, por parte del equipo médico y de investigadores, no aplicarle aceite de Lorenzo a este paciente, pues la eficacia de esta mezcla lipídica no ha sido bien demostrada en el fenotipo



AMN y presenta muchas complicaciones,<sup>1,5</sup> por tanto, al evaluar riesgo/beneficio fueron mayores los riesgos de complicaciones que los beneficios

### CONCLUSIONES

El reibergrama puede contribuir al diagnóstico diferencial entre los fenotipos de la ADL-X y a la comprensión de la respuesta neuroinmunológica

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nuevas Paz L, Camayd Viera I. Determinación de ácidos grasos de cadena muy larga en suero por cromatografía gaseosa acoplada a la espectrometría de masas. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2014;8(1):19-26.
2. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. En: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al, editores. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. Capítulo 131. New York: McGraw-Hill; 2015.
3. Amorosi CA, Treslova H, Dodelson de Kremer R, Coll MJ, Dvorakova L, Oller Ramirez AM. Novel human pathological mutations. Gene symbol: ABCD1. Disease: X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Genet.* 2011; 127(4):486.
4. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 109-121.
5. Berger J, Gärtner J. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006; 1763: 1721-1732.
6. Powers JM, Schaumburg HH, Johnson AB, Raine CS, A correlative study of the adrenal cortex in adreno-leukodystrophy: evidence for a fatal intoxication with very long chain saturated fatty acids, *Invest. Cell Pathol.* 1980; 3: 353-376.
7. Marqués LourençoCH, Novelino Simão G,

que pudieran resultar de la aplicación de este aceite.

en esta enfermedad tal y como se demuestra en este caso.

- Santos AC; Marques W Jr. X-linked adrenoleukodystrophy in heterozygous female patients: women are not just carriers. *Arq Neuropsiquiatr.* [Internet]. 2012 [consultado 5 de abril de 2017]; 70 (7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012000700003>
8. Expósito Palmero O, Pérez Cruz IN, Santana Sardañas S, Val Cepero MT. Adrenoleucodistrofia X. Presentación de caso. *MEDICIEGO 2014* [consultado 5 de abril de 2017]; 20 (1). Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/125/453>
9. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating disease. Diagnostic patterns no to be missed in neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016; 74 (4): 337-350.
10. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. *Essentials in neurology and psychiatry.* *Arq Neuropsiquiatr.* 2016; 74(6):501-512.
11. Shimozawa N. Molecular and clinical findings and diagnostic flowchart of peroxisomal diseases. *Brain Dev.* 2011; 33(9):770-6.
12. Sifuentes-Moreno J, Manrique-Hurtado H, Solís-Villanueva J, Alberto Quintanilla V, Navarro-Falcón M, Acosta-Chacaltana M, et al. Adrenoleucodistrofia: reporte de caso. *Rev Soc Peru*

Med Interna. 2010; 23 (4):167-170.

13. Engelen M, Kemp S, De Visser M, Van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:51.

14. Powers JM, De Ciero DP, Masumi I, Moser AB,

Moser HW, Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 59: 89-102.

15. Dorta Contreras A. Reibergramas: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. *Rev Neurol.* 2000; 28: 996-8.