

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x. Reporte de caso. X-linked adrenoleukodystrophy. Case report

Pio Joel Cueva Jiménez ¹[0000-0001-5598-1449], Juan Guillermo López Tinitana ²[0000-0001-7783-8686]

¹ Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Av. de las Américas y Tarqui. Cuenca, Ecuador

¹pioqeval@gmail.com, ²dr.juanlopez88@outlook.com

CITA EN APA:

Cueva, P., & López Tinitana, J. G. (2023). Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Tesla Revista Científica*, 3(1), e139. Recuperado a partir de <https://doi.org/10.55204/trc.v3i1.e139>

Recibido: 24 de diciembre del 2022.

Revisado: 02 al 22 enero 2023

Corregido: 26 de enero 2022

Aceptado: 03 de enero 2022

Publicado: 07 de enero 2023

TESLA

Revista Científica

ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

Resumen. Resumen: Esta revisión, presenta un caso clínico poco frecuente en el contexto actual, como lo es la adrenoleucodistrofia. La adrenoleucodistrofia (ADL) es un raro trastorno peroxisomal el cual está ligado al cromosoma X y que presenta múltiples manifestaciones que a menudo son progresivas y que no pueden detectarse antes o durante el nacimiento dejando que las manifestaciones de la enfermedad se vayan desarrollando con el paso del tiempo. **Descripción del caso:** El caso se trata de un paciente masculino de 13 años que desde los 6 años fue llevado a consulta por sus padres por presentar cambios bruscos en su desarrollo con pérdida en el tono muscular y deterioro cognitivo progresivo. Durante la primera consulta se realizan, exámenes complementarios con el afán de encontrar la causa del problema, siendo referido a múltiples especialidades, si bien en un inicio no hubo un diagnóstico claro. Los resultados realizados en Alemania a partir de un cribado (ADN) confirmó el diagnóstico de la enfermedad y en el examen se detalla que el gen se lo transmitió por herencia desde la familia materna. **Conclusión:** Un diagnóstico precoz ayudará a tratar de forma temprana la patología, además de una monitorización a la familia que es portadora del gen ayudará a determinar la existencia previa de posibles nuevos casos, además de la necesidad de revisión y actualización de la literatura sobre la patología.

Palabras clave: Adrenoleucodistrofia, caso, diagnóstico, patología, tratamiento.

Abstract: This review presents a rare clinical case of adrenoleukodystrophy in the current context. Adrenoleukodystrophy (ADL) is a rare peroxisomal disorder which is X-linked and presents with multiple manifestations that are often progressive and cannot be detected before or during birth leaving the disease manifestations to develop over time. **Case description:** The case is about a 13-year-old male patient who since the age of 6 years was brought to consultation by his parents for presenting abrupt changes in his development with loss in muscle tone and progressive cognitive impairment. During the first consultation, complementary examinations were performed in order to find the cause of the problem, and he was referred to multiple specialties, although at the beginning there was no clear diagnosis. The results of a DNA screening in Germany confirmed the diagnosis of the disease and the examination showed that the gene was transmitted by inheritance from the maternal family. **Conclusion:** An early diagnosis will help to treat the pathology early, in addition to monitoring the family that is a carrier of the gene will help to determine the previous existence of possible new cases, in addition to the need to review and update the literature on the pathology.

Keywords: Adrenoleukodystrophy, case, diagnosis, pathology, treatment.

INTRODUCCIÓN

Esta investigación tiene como objetivo describir y analizar un caso clínico poco frecuente como la Adrenoleucodistrofia y así tratar de mejorar un diagnóstico temprano para ayudar a la sobrevivencia de los pacientes y mejorar sus estándares de vida una vez diagnosticada la enfermedad.

La adrenoleucodistrofia (ALD-X) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X con distintos fenotipos, los cuales se manifiestan con la desmielinización cerebral rápida y progresiva en la infancia (adrenoleucodistrofia cerebral infantil) o como una miopatía progresiva en la edad adulta conocida como adrenomieloneuropatía (AMN) (1). Generalmente la forma cerebral infantil llega a manifestarse entre los 4 y 8 años de edad (2,3).

Es así que, la adrenoleucodistrofia incluye una afección de tipo genética porque puede dañar la membrana de mielina que es la encargada de aislar las células nerviosas del cerebro, por lo tanto la ALD-X se genera en el momento en que las células del organismo no descomponen los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) y a su vez estos pueden dar problemas a nivel de médula espinal, cerebral e incluso en glándulas suprarrenales (4).

En un aproximado del 60% de pacientes varones con adrenoleucodistrofia va a producir la desmielinización cerebelar inflamatoria rápidamente progresiva incluso antes de presentar una adrenomieloneuropatía (AMN), en la cual se va a presentar axonopatía con muerte regresiva progresiva en aquellos pacientes masculinos que tienen un inicio entre los 20 y 30 años, a diferencia de las mujeres que es un poco tarde a partir de los 40 y 50 años (5). El comienzo de la inflamación es mucho más frecuente en niños con un porcentaje del 30 al 40% y menos frecuente en adolescentes y adultos con un porcentaje del 20% (5).

La desmielinización inflamatoria empieza generalmente en la línea media del cuerpo calloso y avanza de manera rápida hacia el exterior creando así una lesión simétrica y confluyente en ambos hemisferios (4,5). Clínicamente esto se manifestaría con un declive neurológico progresivo el cual llevaría a un estado vegetativo o incluso a la muerte dentro de 3 a 5 años (5). De acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad es importante el recalcar que la inflamación aguda solo se manifiesta en el sistema nervioso central (SNC) y no en otros tejidos de los pacientes que padecen X-ALD (5,6).

Al inicio se creía que la adrenoleucodistrofia tenía un único fenotipo el cual consistía en cambios bruscos de desmielinizaciones inflamatorias cerebrales los cuales conducían a la progresión de síntomas graves (1). Pero hoy en día gracias a diversos estudios, se ha logrado corroborar que existen diversos fenotipos los cuales se pueden manifestar de manera asintomática o las formas más graves de la enfermedad (7).

El gen ABCD1 codifica para el transportador proximal ATP-binding casete subfamilia D miembro 1, el cual ayuda a la importación de ésteres de coenzima A de los ácidos grasos de cadena muy larga y esto lo hace a través de la membrana proximal. Cuando existe la disfunción de dicho

gen el resultado es la degradación deficiente de los VLCFA en los peroxisomas y esto a su vez da como resultado la acumulación en varias especies de lípidos en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, específicamente corteza suprarrenal, cerebro y testículos (8,9).

Varios estudios han demostrado que no solo los defectos del gen ABCD1 pueden explicar de manera adecuada la base molecular detrás de la variabilidad fenotípica de la adrenoleucodistrofia, ya que hasta la fecha los estudios se limitan a la fisiopatología de la adrenoleucodistrofia a través de los VLCFA, esencialmente los moninsaturados, los saturados y con sus vías bioquímicas respectivamente, solo existen pocos artículos de investigación acerca de los ésteres de colesterol y los fosfolípidos, pero aun así, los hallazgos solo hacían referencia a la acumulación de los ácidos de cadena muy larga (9).

Además es importante mencionar que el equilibrio entre los ácidos de cadena muy larga saturados y los monoinsaturados como factor contribuyente deberían ser objeto de estudio a mayor profundidad, es así que los estudios celulares demostraron que cuando hay una exposición a los fibroblastos ALD a VLCFA saturados (C26:0) indujeron estrés sobre el retículo endoplasmático y por ende muerte celular inducida por lípidos, mientras que por otro lado la exposición a monoinsaturados (C26:1) no obtuvo ese resultado (10,11).

A su vez se conoce que el gen ABCD1 se ubica concretamente en el cromosoma X, y también se conoce que, las mujeres disponen de dos cromosomas X en cada célula del cuerpo, y los hombres disponen de un cromosoma X y un cromosoma Y en cada célula, por lo tanto cuando se genera una copia de la variante del gen ABCD1 es la necesaria para generar ALD-X en hombres. Mientras que las mujeres que tienen una copia de este gen inactivo y una copia del gen en estado activo podrían ser las portadoras, aun cuando no se manifiesta el trastorno como tal pero podría a su vez dar paso a generar síntomas de ADL en la adultez (12).

Es por lo antes mencionado que la progresión de la enfermedad en mujeres es mucho más lenta en comparación a los hombres, es así que más del 80% de las mujeres que padecen adrenoleucodistrofia desarrolla una mielopatía en la edad adulta pero para la cual solo necesitan un tratamiento de apoyo (13,14), pero la insuficiencia suprarrenal o la adrenoleucodistrofia cerebral son muy raras en ellas (15). Además de esto, el diagnóstico puede suponer un gran desafío para las mujeres que padecen esta patología, ya que uno de los biomarcadores más importantes para el diagnóstico es normal entre el 15 al 20% de las pacientes (13).

Por todo ello se sabe que este trastorno es generado por mutaciones del gen ABCD1, el mismo que brinda las instrucciones concretas para la producción de proteína de la adrenoleucodistrofia, y es que la proteína en mención se asocia con los AGCML y los va a transportar a diversas zonas celulares en donde se genera la descomposición.

Entre la clínica predominante de esta enfermedad las manifestaciones conductuales y de

aprendizaje de los pacientes con ALD cerebral a menudo se pueden observar en pacientes que han sido diagnosticados entre los 3 y 15 años de edad y generalmente van seguidas de una pérdida rápidamente progresiva de la función neurológica (7). Casi la totalidad de los pacientes con adrenoleucodistrofia cerebral mueren antes de cumplir la primera década tras recibir su primer diagnóstico si no son tratados adecuadamente (1,7).

Los síntomas de esta patología dependerán de la edad en la que se desarrolle, por lo general nunca inicia hasta antes de los 3 años (12). Dos de los principales síntomas que aparecen al inicio son problemas en el comportamiento y dificultades en el aprendizaje y es por esta misma razón que a menudo estos pacientes son diagnosticados por trastorno de déficit de atención e hiperactividad (12). Estos síntomas pueden persistir durante meses o incluso más pero posterior se añade sintomatología que va a sugerir que hay una enfermedad adyacente mucho más grave.

Entre la clínica que más destaca de manera general son la pérdida progresiva o brusca de la visión y en su etapa final puede causar ceguera, dificultad para deglutir los alimentos (disfagia), comportamiento hiperactivo, hipoacusia, espasmos musculares, estrabismo, problemas de compresión, episodios convulsivos y problemas del sistema nervioso como parálisis y en el peor de los casos estado de coma (1,7).

No obstante, debido a la diversa sintomatología que presentan los pacientes, estos pueden ser valorados por varias ramas de la medicina entre las que destacan pediatría, medicina general, neurología o endocrinología (15).

Las probabilidades de supervivencia dependen del momento en que se presenta la enfermedad, mientras más temprano sea detectada y presenta manifestaciones, menor es el porcentaje de supervivencia y mientras a mayor edad se desarrolla la adrenoleucodistrofia el porcentaje de supervivencia aumenta pero la calidad de vida igual se ve bastante afectada (12).

Por lo general el diagnóstico de adrenoleucodistrofia se hace mediante la presentación clínica o anomalías que presenten las imágenes de la resonancia magnética, pero además, se pueden realizar pruebas bioquímicas para detectar niveles elevados de VLCFA en el plasma, ya que casi en la mayoría de los pacientes masculinos con diagnóstico de X-ALD, independientemente de su edad, presentarán este tipo de ácidos grasos elevados (8,16).

Algo importante a recalcar es que existe un posible error de diagnóstico en este tipo de estudio bioquímico y es que la ingesta de maní en la dieta antes de realizarse este tipo de examen alterara el resultado (17).

Cómo bien se sabe todos los pacientes que padecen adrenoleucodistrofia tiene una mutación en el Gen ABCD1, estas mutaciones pueden ir desde mutaciones sin sentido hasta grandes deleciones. Siendo esta una enfermedad monogénica las mutaciones que existan dentro del gen antes mencionado no tendrán un valor predictivo con respecto a la clínica (18). Es por este motivo

que se necesita biomarcadores para poder entender y probablemente predecir la progresión de la enfermedad, además, también pueden servir como medidas de resultado alternativo dentro de ensayos clínicos (18).

El método diagnóstico por elección sigue siendo un cribado genético si se sospecha de que hay más casos en la familia, aunque la limitante de este es el alto costo que presenta (7,19).

Hasta la fecha, el trasplante alogénico o trasplante de células madre hematopoyéticas ha sido la única terapia que ha demostrado ser eficaz para la adrenoleucodistrofia cerebral, aun así, para aquellos pacientes asintomáticos que tienen una gran carga de la enfermedad en la sustancia blanca cerebral durante el diagnóstico el resultado de esta terapia suele ser desfavorable (20). Por otro lado, entre aquellos pacientes que fueron trasplantados durante su enfermedad presintomática y que fueron detectados mediante hallazgos tempranos en estudios de imagen, se ha logrado observar que la supervivencia es mayor así como también una mejora en la sintomatología (20).

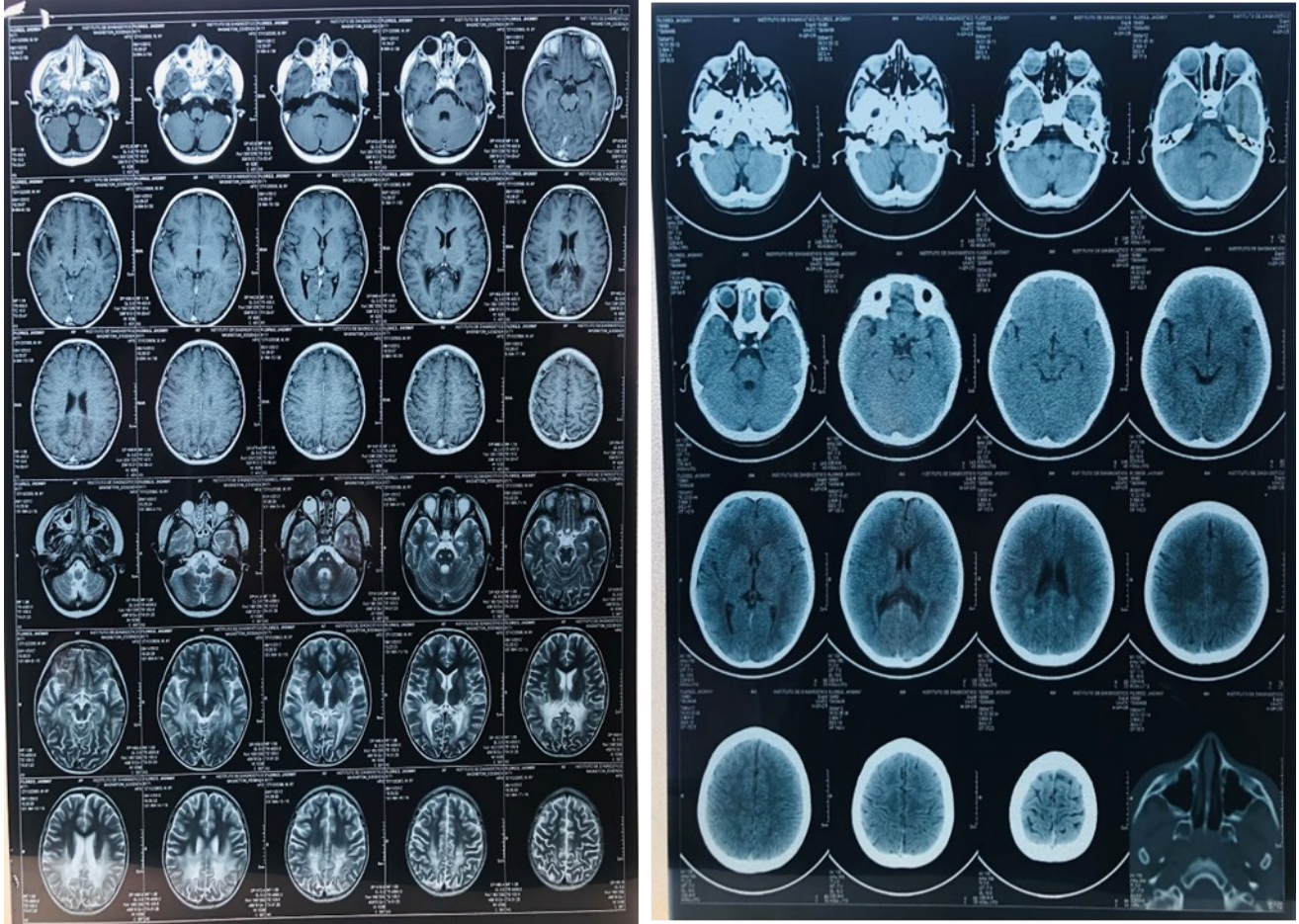
Otro estudio de imagen que se puede realizar es la resonancia magnética y está nos puede dar pautas para llegar a un diagnóstico definitivo ya que incluso cuando la sintomatología es leve la resonancia ya presentará anomalías (19,20).

Hoy en día no existe un tratamiento que logre curar o revertir la enfermedad únicamente existe tratamiento paliativo que logran mejorar la sintomatología y en algo la calidad de vida del paciente (2).

REPORTE DEL CASO

Se presenta un caso clínico de un adolescente de género masculino, mestizo de 13 años de edad, que desde los 6 años presenta trastornos en la conducta y agresividad, por lo que sus padres deciden llevarlo a consulta con psiquiatría, mismo que da tratamiento, pero sin mejoría. Posterior la sintomatología aumenta y se añade agrafia, pérdida progresiva de la visión y la audición, y es por esta última que deciden llevarlo a consulta con otorrinolaringología, donde se les manifiesta que se puede realizar una intervención quirúrgica para recuperar la audición.

Una vez realizada la intervención, el paciente no recuperó la audición y a la vez el cuadro comenzó a exacerbarse añadiéndose pérdida de la estabilidad, mareos, temblores y disfagia. Por este motivo, los padres deciden acudir a consulta con neurología donde se decide realizar una resonancia magnética (RMN) (**Figura 1**).

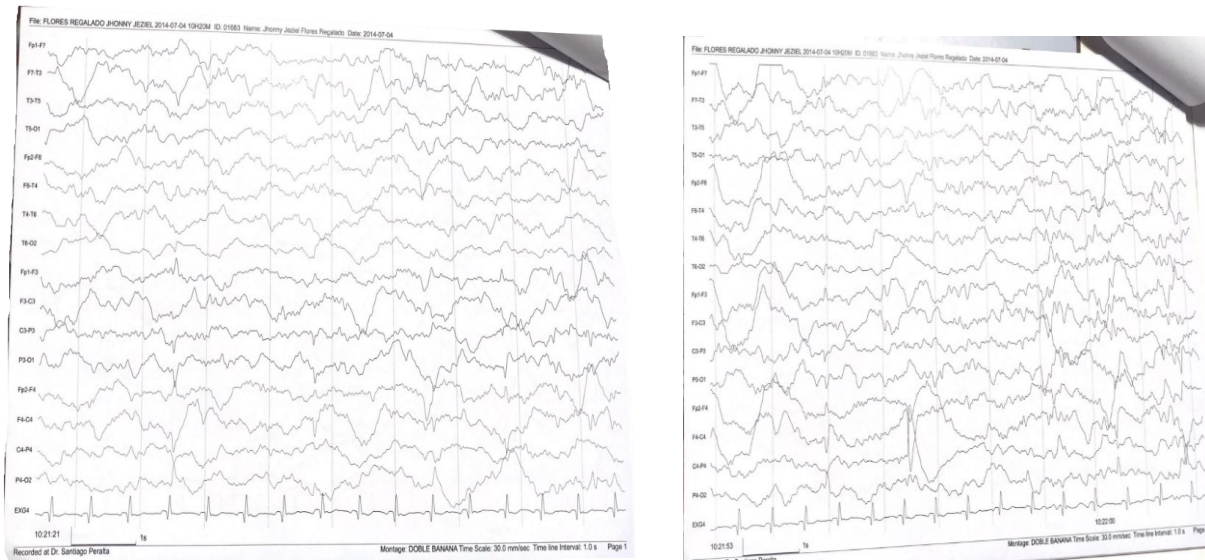
Figura 1. Resultados de la resonancia magnética.

Nota: Se observan anomalías cerebrales (manchas del hemisferio izquierdo/derecho) según la anatomía normal del cerebro.

- Antecedentes patológicos familiares (APF): no refiere.
- Examen físico: consiente, lenguaje disartrico y escaso, hemiparesia total, reflejos ostiotendinosos aumentados, Babinski +, Criptorquidia bilateral y taquicardia.
- Exámenes complementarios: hemograma, proteínas totales, reactantes de fase aguda, perfil renal y hepático normales.
- Electroencefalograma (EEG): se realiza video electroencefalograma Stellate Harmonie digital de 27 canales con el paciente en vigilia y la colocación de electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20.

Resultados EEG: se verificó un trazado en vigilia, en el que inscribe actividad de fondo en una frecuencia teta Delta y una amplitud de 40 V polimorfa simétrica poco reactiva y sin gradiente posteroanterior. La fotoestimulación no genera cambios en el registro entremezclado, adicionalmente en el ritmo de base se encuentra paroxismos focales de ondas agudas de medio voltaje en las regiones posteriores izquierdas y además generalizadas. Por ende se concluye que el electroencefalograma digital en vigilia es anormal, ritmo de base patológico actividad epileptiforme caracterizada por ondas agudas en la región posterior izquierda y generalizadas (**Figura 2**).

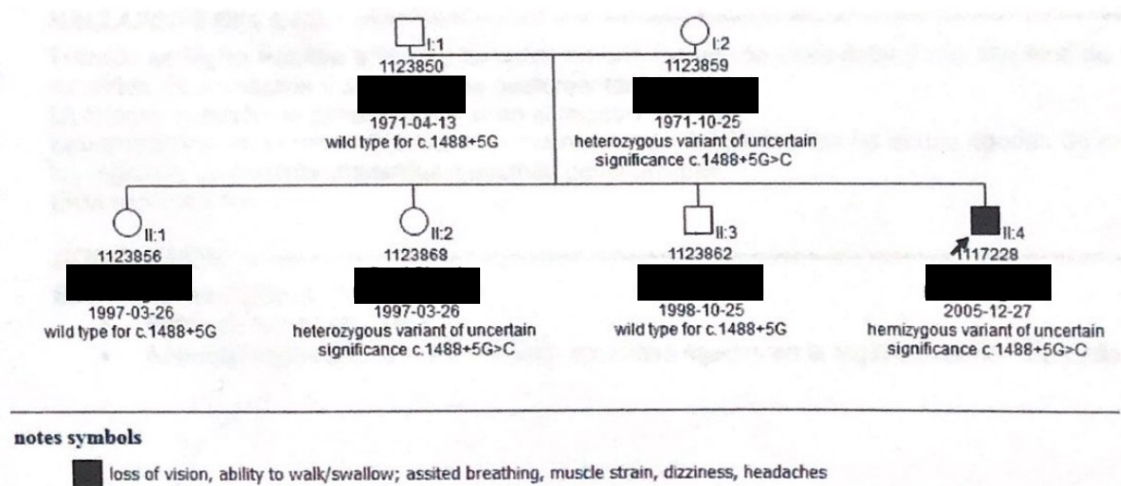
Figura 2. Electroencefalograma con anomalías



Por petición de los padres se decide tomar un muestra y enviar a Alemania para ser analizadas por la empresa CENTOGENE quien dan el siguiente resultado: se detecta una variante hemocigota en el gen ABCD1 el cual se encuentra en una posición de nucleótido moderadamente conservada en el sitio de empalme donante del intron 5, este tipo de variantes son causantes de Adrenoleucodistrofia que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso y la corteza suprarrenal, se hereda de forma ligada al cromosoma X.

Dado el resultado, es probable un diagnóstico genético de Adrenoleucodistrofia. Se le realiza el cribado al resto de sus hermanos en dónde se determina que sus dos hermanas mujeres son portadoras del gen y su hermano varón no porta el gen ni desarrolló la enfermedad (Figura 3).

Figura 3. Cribado genético.



Símbolos: □ masculino, ○ femenino, ■ portador del gen.

Dentro del tratamiento prolongado desde la instauración de la enfermedad del paciente se destaca los siguientes fármacos: risperidona, levetiracetam clonazepam, baclofeno, citidina, ácido tioctico, N. acetilcisteina y benzotropina. Además del tratamiento farmacológico por la pérdida motora, el paciente continúa con la imposibilidad de alimentarse de manera autónoma por lo que se

coloca sonda de gastrostomía por vía endoscópica, por pérdida de motilidad intestinal se realiza cirugía para colostomía, además se suman problemas respiratorios, lo que agravo más el cuadro.

Se observó un deterioro neurológico grave del paciente, por lo que se inicia cuidados paliativos donde incluyen, oxígeno suplementario más terapias respiratorias, fue evaluado con escala karnofsky de 30 pero que paulatinamente llegó a 10 en poco tiempo. A los 13 años de edad por complicaciones respiratorias, se produjo una parada respiratoria que llevó a una posterior parada cardíaca, causándole la muerte.

DISCUSIÓN

La adrenoleucodistrofia se asocia al cromosoma X (X-ALD) siendo una enfermedad de tipo peroxisomal con una incidencia de 1:42.000 nacimientos y con la frecuencia de portadores de 1:16.800 de hemicigotos y heterocigotas, por lo tanto, se afirma que aproximadamente el 35% de los pacientes con ALD, van a desarrollar la de tipo cerebral, además se sabe que esta se hace evidente entre los 4 y 8 años de edad, con pico a los siete años (21), y casi no suele observarse antes de los 3 años y en muy pocas ocasiones luego de los 15 años.

Por lo tanto, los niños se afectan con anomalía comportamental o de aprendizaje, tal como fue el caso de nuestro paciente, a quien desde los seis años se le presentaron trastornos conductuales y agresividad, por lo tanto, sus padres lo llevaron a consulta psiquiátrica pediátrica, sin resultados favorables, y luego de ello los síntomas empeoran pues sufre pérdida de visión y audición, así como también la falta de mejora una vez intervenido para la recuperación de audición. Pasado el tiempo empeoró más su cuadro clínico provocándole temblores, mareos, desequilibrio, disfagia y otras situaciones, he ahí que se inicia con un posible diagnóstico de un problema encefálico.

Cabe destacar que el problema principal del caso en cuestión fue la detección tardía del antecedente patológico de variantes del gen ABCD1, lo que por supuesto hizo que el adolescente a sus 13 años haya quedado prácticamente en la morbilidad, y en su posterior mortalidad, pues el diagnóstico que se obtuvo en Alemania fue tardío en comparación a un tamizaje diagnóstico cuando era neonato.

En cuanto al diagnóstico se refiere existen estudios realizados en Holanda y Estados Unidos como el de Barendsen et. al (2020) y Moser et. al, los cuales realizan la detección de pacientes recién nacidos que tenían un factor predisponente de adrenoleucodistrofia a través de un estudio SCAN. Esto fue posible gracias al análisis de la distribución normal de C26:0 y de la secuenciación del gen ABCD1, los resultados obtenidos fueron favorables demostrando que es posible un diagnóstico temprano, aunque hasta este punto el análisis basado en el ADN no se ha implementado como medida dentro del NBS (examen de recién nacido) (22,23).

Particularmente con el caso y de manera general con la adrenoleucodistrofia según el estudio de Honey et. al (2021) la necesidad de nuevos biomarcadores de ALD para la detección de la adrenoleucodistrofia lo sustenta en los siguientes aspectos. Servirá como un marcador diagnóstico el cual lograra identificar la aparición de la leucodistrofia, ya que actualmente el estudio que se usa para detectar lesiones en la sustancia blanca durante la etapa asintomática es la resonancia magnética (RM), sin embargo la resonancia magnética presenta dos limitantes para los pacientes, una de ellas es el costo elevado y la otra es que para niños pequeños se considera bastante invasiva ya que se requiere de anestesia general en el paciente (18).

Así mismo, de acuerdo al tratamiento el artículo realizado por Eichler et. al (2017) llega a la conclusión que la terapia génica de células madre hematopoyéticas (TCH) para niños con adrenoleucodistrofia podría ser una alternativa eficaz y segura para aquellos pacientes que presentan ALD cerebral en etapa temprana. En el estudio inicial de prueba se sometió a 4 pacientes con adrenoleucodistrofia cerebral los cuales recibieron células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas las cuales contenían ADN complementario con el gen ABCD1, cuyos resultados fueron que dos de estos pacientes lograron tener una expresión funcional de la proteína ALD y una mejoría de los síntomas de la enfermedad (20).

Estudios como el de Miller et. al (2011) nos dice que casi un 78% de aquellos pacientes sometidos a TCH tienen una estimación de supervivencia hasta en 5 años mayor que aquellos que no la recibieron. Es por ende que hasta la fecha se ha logrado demostrar que el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el único tratamiento que logra una mejora significativa en cuanto a la supervivencia a largo plazo y una mejor estabilización de la enfermedad en pacientes con adrenoleucodistrofia cerebral (24).

Si bien, en la actualidad, no existen muchos estudios sobre la enfermedad de adrenoleucodistrofia, fue posible encontrar un caso puntual de Palmero et. al (2014) quien presentó un caso de un adolescente de 14 años de género masculino, con displasia multilíneal al que refiere la madre que aproximadamente hace un año atrás inició con trastornos de conducta, agresividad y problemas académicos, se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, y luego de 20 días presenta una crisis clónica de miembro superior izquierdo con movimiento versivoipsilateral de cara, de igual forma que en el estudio de caso actual, no hubo referencias de patologías hereditarias, lo que hizo que se dificulte el hallazgo de la ALD y se determinó que no hay terapia curativa para ALD por lo que debe considerarse de preferencia el tratamiento sintomático y el preventivo, así como también hay trabajos que se encaminan al fomento de técnicas terapéuticas génicas para dicha enfermedad pero aún no están comprobadas (25).

Fue posible identificar limitaciones del estudio en cuanto a que el historial médico patológico desde el inicio de la vida del joven no fue otorgado por sigilo de información, sin embargo, fue posible

mientras se analizó el diagnóstico y resultados del caso evidenciar el deterioro paulatino del menor hasta llevarlo a la muerte por paro cardiorespiratorio.

Por otro lado, las implicaciones del presente estudio para futuras investigaciones hacen énfasis en la necesidad de ampliar las pruebas para detección de variantes del gen ABCD1, con lo que se podría realizar un diagnóstico oportuno y veraz desde el nacimiento de un niño o niña, y de esta forma también otorgarle un tratamiento prometedor de adrenoleucodistrofia, así como alertar a los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad del menor sobre la posibilidad de ser portadores de dicho gen.

CONCLUSIONES

Se destaca la importancia de una detección temprana ya sea clínica, genealógica y genética para un diagnóstico precoz de la Adrenoleucodistrofia, lo cual ayudaría a tratar de manera oportuna la patología y con ello tratar de brindar un tratamiento de acuerdo a la sintomatología que aqueja en ese momento el mismo que favorecería a los pacientes en una mejor calidad de vida, aunque a pesar de todo esto, es importante resaltar que la patología tiene un mal pronóstico y que los pacientes que la padecen fallecerán inevitablemente debido a la degeneración progresiva y las complicaciones que se asocian a la misma.

Además de esto la poca frecuencia con la que se presenta esta enfermedad hace relevante que exámenes relacionados al ADN para la detección de patologías hereditarias sea considerada dentro del NBS.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Cueva, P.,	López Tinitana, J. G
Participar activamente en:		
Conceptualización	X	X
Análisis formal	X	X
Adquisición de fondos	X	X
Investigación	X	X
Metodología	X	X
Administración del proyecto	X	X
Recursos	X	X
Redacción –borrador original	X	X
Redacción –revisión y edición	X	X
La discusión de los resultados	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor de sección Marco Díaz, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo

BIBLIOGRAFÍA

1. Huffnagel, U, et al. *The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration*. (1):118-26 Clin Endocrinol Metab. 2019.
2. Zhu J, et al. *The Changing Face of Adrenoleukodystrophy*. Endocr rev, 2020
3. Posada Bustos S, Charry Lopez ML, Espinosa García E, Posada Bustos S, Charry Lopez ML, Espinosa García E. *Adrenoleucodistrofia ligada a X: Un caso de presentación aguda cerebral infantil*. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i4.3345> : Posada Bustos, 2021
4. Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. *X-Linked Adrenoleukodystrophy*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
5. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. *Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy*. *Biochimie*. 2014;98:135-42.
6. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. (3):140-51. Nat Clin Pract Neurol. 2007.
7. Alsaleem M, Saadeh L. *Adrenoleukodystrophy*: StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562328/>
8. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. Appl Clin Genet. 2015;8:109-21.
9. Lee DK, Long NP, Jung J, Kim TJ, Na E, Kang YP, et al. *Integrative lipidomic and transcriptomic analysis of X-linked adrenoleukodystrophy reveals distinct lipidome signatures between adrenomyeloneuropathy and childhood cerebral adrenoleukodystrophy*. Biochem Biophys Res Commun. 2019; 508(2):563-9.
10. van de Beek MC, Ofman R, Dijkstra I, Wijburg F, Engelen M, Wanders R, et al. *Lipid-induced endoplasmic reticulum stress in X-linked adrenoleukodystrophy*. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis. 2017;1863(9):2255-65.
11. Khan M, Pahan K, Singh AK, Singh I. *Cytokine-Induced Accumulation of Very Long-Chain Fatty Acids in Rat C6 Glial Cells: Implication for X-Adrenoleukodystrophy*. J Neurochem. 1998;71(1):78-87.
12. Kubota K, Kawai H, Takashima S, Shimohata T, Otsuki M, Ohnishi H, et al. *Clinical evaluation of childhood cerebral adrenoleukodystrophy with balint's symptoms*. Brain Dev. 2021;43(3):396-401.
13. Huffnagel IC, Dijkgraaf MGW, Janssens GE, van Weeghel M, van Geel BM, Poll-The BT, et al. *Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow*. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):30.

14. Engelen M, Barbier M, Dijkstra IME, Schür R, de Bie RMA, Verhamme C, et al. *X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study*. *Brain*. 2014;137(3):693-706.
15. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. *Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history*. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):606-15.
16. Casasnovas C, Ruiz M, Schlüter A, Naudí A, Fourcade S, Veciana M, et al. *Biomarker Identification, Safety, and Efficacy of High-Dose Antioxidants for Adrenomyeloneuropathy: a Phase II Pilot Study*. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1167-82.
17. Lam C, Wong D, Cederbaum S, Lim B, Qu Y. *Peanut consumption increases levels of plasma very long chain fatty acids in humans*. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):620-2.
18. Honey MIJ, Jaspers YRJ, Engelen M, Kemp S, Huffnagel IC. *Molecular Biomarkers for Adrenoleukodystrophy: An Unmet Need*. *Cells*. 2021;10(12):3427.
19. Moser HW, Moser AE, Singh I, O'Neill P. *Adrenoleukodystrophy: Survey of 303 cases: Biochemistry, diagnosis, and therapy*. *Ann Neurol*. 1984;16(6):628-41.
20. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. *Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy*. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1630-8.
21. Palmero OE, Cruz INP, Sardañas SS, Cepero MTV. *Adrenoleucodistrofia X. Presentación de caso*. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/125> Medicigo 2014.
22. Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Blik J, Boelen A, et al. *Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor*. *Front Cell Dev Biol*, 2022. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00499>
23. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, et al. *Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy*. *Int J Neonatal Screen*. 2016;2(4):15.
24. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. *Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report*. *Blood*. 2011;118(7):1971-8.
25. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. *Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999*. *Blood*. 2004;104(3):881-8.