

Evolución clínica y hallazgos moleculares en un paciente con adrenoleucodistrofia sometido a trasplante de médula ósea. Reporte de caso

Clinical course and molecular findings in a patient with adrenoleukodystrophy undergoing bone marrow transplantation. Case report.

Aurea Melanie Pérez Castro¹, María del Carmen Esmer Sánchez², Edith Verónica Briseño Rebollar³

Resumen

INTRODUCCIÓN: La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es un trastorno neurodegenerativo causado por variantes en el gen *ABCD1*, con una prevalencia estimada de 1 en 14,000-17,000 nacimientos. Se presenta principalmente en varones con fenotipos que incluyen la forma cerebral infantil y la adrenomieloneuropatía. El diagnóstico se realiza mediante estudios genéticos y bioquímicos, y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es la única terapia capaz de detener la progresión si se aplica en etapas tempranas. En este reporte se describe la evolución clínica y respuesta al TCPH de un paciente con X-ALD y progresión rápida, con el fin de destacar la importancia de un diagnóstico oportuno y manejo multidisciplinario, así como aportar información sobre la variabilidad clínica y las complicaciones asociadas a esta enfermedad.

PRESENTACIÓN DE CASO: Masculino de 6 años con deterioro neurológico progresivo y afectación suprarrenal, atribuida a adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X confirmada por resonancia magnética y secuenciación genética. Acudió a nuestra institución referido para realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico, en el día +16 se detectó 100% de implante. Sin embargo mostró evolución tórpida con complicaciones graves, deterioro neurológico irreversible y finalmente falleció.

CONCLUSIÓN: Este caso resalta la importancia del tamiz neonatal para la detección precoz, la necesidad de asesoramiento genético y la urgencia de generar evidencia sobre el uso de donantes haploidénticos y regímenes de acondicionamiento en ALD. La intervención temprana y el manejo multidisciplinario son esenciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: adrenoleucodistrofia, neuropatía progresiva, trasplante hematopoyético, cromosoma x, desmielinización.

Abstract

BACKGROUND: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a neurodegenerative disorder caused by variants in the *ABCD1* gene, with an estimated prevalence of 1 in 14,000 to 17,000 births. It primarily affects males, presenting with phenotypes that include the childhood cerebral form and adrenomyeloneuropathy. Diagnosis is established

¹ Médico pasante del Servicio Social, Universidad del Valle de México. Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, Qro., México.

² Especialista en Genética Médica, Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, Qro., México.

³ Especialista en Oncología Pediátrica, Unidad de Trasplante, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, Qro., México.

Recibido: 14 de abril 2025

Aceptado: 30 de julio 2025

Correspondencia

Aurea Melanie Pérez Castro
melycaztr@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez Castro AM, Esmer Sánchez MC, Briseño Rebollar EV. Evolución clínica y hallazgos moleculares en un paciente con adrenoleucodistrofia sometido a trasplante de médula ósea. Reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (6): 621-630.

through genetic and biochemical testing, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only therapy capable of halting disease progression if performed early. This report describes the clinical evolution and response to HSCT of a patient with rapidly progressing X-ALD, aiming to highlight the importance of early diagnosis and multidisciplinary management.

CLINICAL CASE: Male patient, 6 years old, with progressive neurological deterioration and adrenal involvement attributed to X-linked adrenoleukodystrophy, confirmed by magnetic resonance imaging and genetic sequencing. He was referred to our institution for a haploidentical hematopoietic stem cell transplant. On day +16, 100% engraftment was detected. However, he exhibited a poor clinical course with severe complications, irreversible neurological decline, and ultimately death.

CONCLUSION: This case highlights the importance of newborn screening for early detection, the need for genetic counseling, and the urgency to generate evidence regarding haploidentical donors and conditioning regimens in ALD. Early intervention and multidisciplinary management are essential to improve prognosis and quality of life.

KEYWORDS: adrenoleukodystrophy, progressive neuropathy, hematopoietic transplantation, x chromosome, demyelination.

INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD, por sus siglas en inglés) [OMIM #300100] es una enfermedad neurometabólica hereditaria descrita por primera vez en 1910 por Haberfeld y Spieler. Reportaron el caso de un niño de seis años con hiperpigmentación cutánea, disminución progresiva de la agudeza visual, incontinencia urinaria, afasia y tetraparesia espástica, que falleció a los ocho años. El examen *post mortem* reveló desmielinización extensa de la sustancia blanca cerebral y una infiltración inflamatoria perivascular compuesta por linfocitos y células plasmáticas. Su hermano mayor había fallecido previamente con una presentación clínica similar^{1,2}.

La X-ALD es causada por mutaciones en el gen *ABCD1* [OMIM #300371], localizado en el locus Xq28. Este gen codifica una proteína transmembrana peroxisomal llamada adrenoleu-

codistrofina (ALDP), perteneciente a la familia de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), subfamilia D. La ALDP participa en el transporte de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, por sus siglas en inglés) hacia el interior del peroxisoma para su degradación.

Las mutaciones en *ABCD1* resultan en la acumulación tóxica de estos ácidos grasos en plasma, tejido cerebral, médula espinal y glándulas suprarrenales, causando neurodegeneración progresiva y disfunción endocrina^{3,4}. La prevalencia estimada de X-ALD es de 1 en cada 14,000 a 17,000 nacimientos masculinos. Este valor se ha reportado consistentemente en estudios poblacionales de Europa, Norteamérica y Asia⁵.

En varones afectados, la enfermedad se manifiesta principalmente en dos fenotipos clínicos. La forma cerebral infantil, que representa la forma más grave, suele presentarse entre los 4 y 10 años de edad con síntomas neurológicos progre-

sivos como deterioro cognitivo, alteraciones del comportamiento, pérdida visual, ataxia, espasticidad y, en fases avanzadas, demencia^{6,7}. Hasta el 90 % de los pacientes también desarrollan insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison)⁷.

El segundo fenotipo, conocido como adrenomieloneuropatía, se manifiesta en la adolescencia o edad adulta, con paraparesia espástica, disfunción esfinteriana, debilidad muscular progresiva y alteraciones sensitivas por afectación crónica de la médula espinal y nervios periféricos^{8,9}. Aunque tradicionalmente se consideraba que las mujeres portadoras eran asintomáticas, se ha demostrado que hasta un 20 % pueden presentar síntomas neurológicos leves o moderados, similares a los de la adrenomieloneuropatía masculina, especialmente después de la cuarta década de la vida¹⁰.

Esta enfermedad se hereda con un patrón recesivo ligado al cromosoma X, puede ocurrir como variante de novo o bien heredada de la madre portadora, en este caso, el riesgo de recurrencia es de 50 % de sus hijos varones enfermos y un 50 % de sus hijas sanas portadoras¹¹⁻¹³.

El abordaje diagnóstico incluye estudios bioquímicos, imagenológicos y moleculares. El análisis bioquímico mediante cromatografía de gases permite detectar la elevación de VLCFA en plasma, particularmente del ácido hexacosanoico (C26:0), así como un aumento en la relación C26:0/C22:0.¹¹ Estos hallazgos son indicativos de una alteración en el metabolismo peroxisomal, específicamente en la beta-oxidación de los VLCFA, debido a un defecto en el transporte de estos ácidos grasos al interior del peroxisoma ocasionado por mutaciones en el gen *ABCD1*^{12,13}.

La resonancia magnética cerebral, especialmente con gadolinio, muestra lesiones desmielinizantes simétricas en la sustancia blanca, habitualmente

en lóbulos parieto-occipitales, con realce periférico activo que indica inflamación activa. El diagnóstico definitivo se establece mediante análisis genético del gen *ABCD1*¹⁵.

El tratamiento de la ALD cerebral infantil sigue siendo un reto, y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha establecido como una terapia efectiva para detener la progresión de la enfermedad si se realiza en etapas tempranas^{14,15}.

CASO CLÍNICO

Paciente primogénito de padres no consanguíneos. El embarazo fue normoevolutivo y culminó mediante cesárea a las 37 semanas de gestación. Al nacimiento presentó taquipnea transitoria, que requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante 7 días. Peso al nacer: 3085 g; talla: 50 cm.

El desarrollo psicomotor mostró retrasos en el control cefálico (5 meses), sedestación (6 meses), marcha independiente (12 meses) y control de esfínteres (30 meses). Presentó estrabismo convergente corregido con lentes a los 2 años. A los 5 años inició con dificultad para colocarse el calzado, torpeza motora, cefalea vespertina, bradilalia y desviación de la comisura bucal hacia el lado izquierdo. Posteriormente presentó progresiva disminución de fuerza, principalmente en hemicuerpo derecho, alteraciones del equilibrio, caídas frecuentes, disartria, sialorrea y disfagia para líquidos.

Durante su hospitalización se realizaron estudios generales, biometría hemática y química sanguínea fueron normales. La resonancia magnética cerebral inicial mostró lesiones desmielinizantes en sustancia blanca parietal bilateral, compromiso del esplenio del cuerpo calloso y afectación del brazo posterior de la cápsula interna bilateral, correlacionándose con la clínica motora y de coordinación. La puntuación en la escala de

Loes fue de 4 puntos, indicando compromiso cerebral en fase temprana a intermedia¹⁶.

Se confirmó insuficiencia suprarrenal y se inició tratamiento con prednisolona a 25 mg/m²/día, posteriormente sustituida por hidrocortisona a 50 mg/m²/día debido a elevación persistente de ACTH.

El panel genético identificó la variante patogénica c.1586G>T en el gen *ABCD1*, que provoca el cambio aminoacídico p. Gly529Val en la proteína ALDP (*Adrenoleukodystrophy protein*), responsable del transporte peroxisomal de ácidos grasos de cadena muy larga. Esta mutación afecta la función de la proteína, impidiendo la degradación adecuada de estos ácidos grasos, lo que conduce a su acumulación tóxica en el sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales, característico de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD). La madre fue confirmada como portadora. El paciente fue considerado candidato para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y referido a un centro especializado.

A su ingreso, serologías para CMV, VEB, toxoplasma, coprocultivo, exudado nasal y CPS fueron negativas. Se detectó ACTH persistentemente elevada, por lo que se sustituyó prednisolona por hidrocortisona a 50 mg/m²/día.

La resonancia magnética de seguimiento realizada antes del trasplante evidenció progresión de las lesiones, con pérdida de diferenciación entre sustancia blanca y gris (**Figura 1**), hipointensidad en regiones parietales y occipitales bilaterales en secuencias T2 y STIR, hipointensidad en T1, afectación del cuerpo calloso y realce tras gadolinio. La puntuación de Loes estimada fue de 8 puntos, indicando compromiso moderado a avanzado.

Se inició acondicionamiento con busulfán a una dosis de 1.21 mg/kg por dosis, administrado cada

6 horas durante 4 días consecutivos (del 14 al 17 de febrero de 2023), seguido de ciclofosfamida a 50 mg/kg/día durante 2 días (19 y 20 de febrero de 2023). Este esquema corresponde a un régimen mieloablativo estándar de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), con el objetivo de erradicar la médula ósea nativa y permitir el prendimiento del injerto^{17,18}. El paciente recibió un TCPH haploidéntico paterno con una dosis celular CD34 de 6.76 x 10⁶/kg. No se reportó uso de tratamiento depletor celular (como alemtuzumab o rituximab) en el protocolo de acondicionamiento.

En el primer día post-infusión, el deterioro neurológico rápidamente progresivo se detectó mediante la evaluación con la escala de coma de Glasgow (GCS). El paciente presentó una disminución en el nivel de conciencia con una puntuación total de 9 puntos, desglosada en: apertura ocular 3 (abre los ojos a estímulo verbal), respuesta verbal 2 (sonidos incomprensibles) y respuesta motora 4 (retirada al dolor).

En el segundo día, presentó síndrome de liberación de citocinas grado I, manifestado por fiebre hasta 39.3 °C, procalcitonina de 1.9 ng/mL y proteína C reactiva de 72 mg/L. Debido a la fiebre persistente y el riesgo elevado de infección en el contexto de inmunosupresión, se inició tratamiento empírico con cefepime para cubrir posibles infecciones bacterianas concomitantes, mientras se realizaban estudios microbiológicos para descartar foco infeccioso.

En el día +5 post-trasplante, el paciente desarrolló neutropenia severa con un recuento absoluto de neutrófilos de 25/μL, compatible con aplasia medular secundaria al acondicionamiento y trasplante. Además, presentó mucositis oral grado II y sepsis gastrointestinal, por lo que se modificó el esquema antibiótico a piperacilina/sulbactam. Se continuó con inmunosupresión con ciclosporina A y tacrolimus.

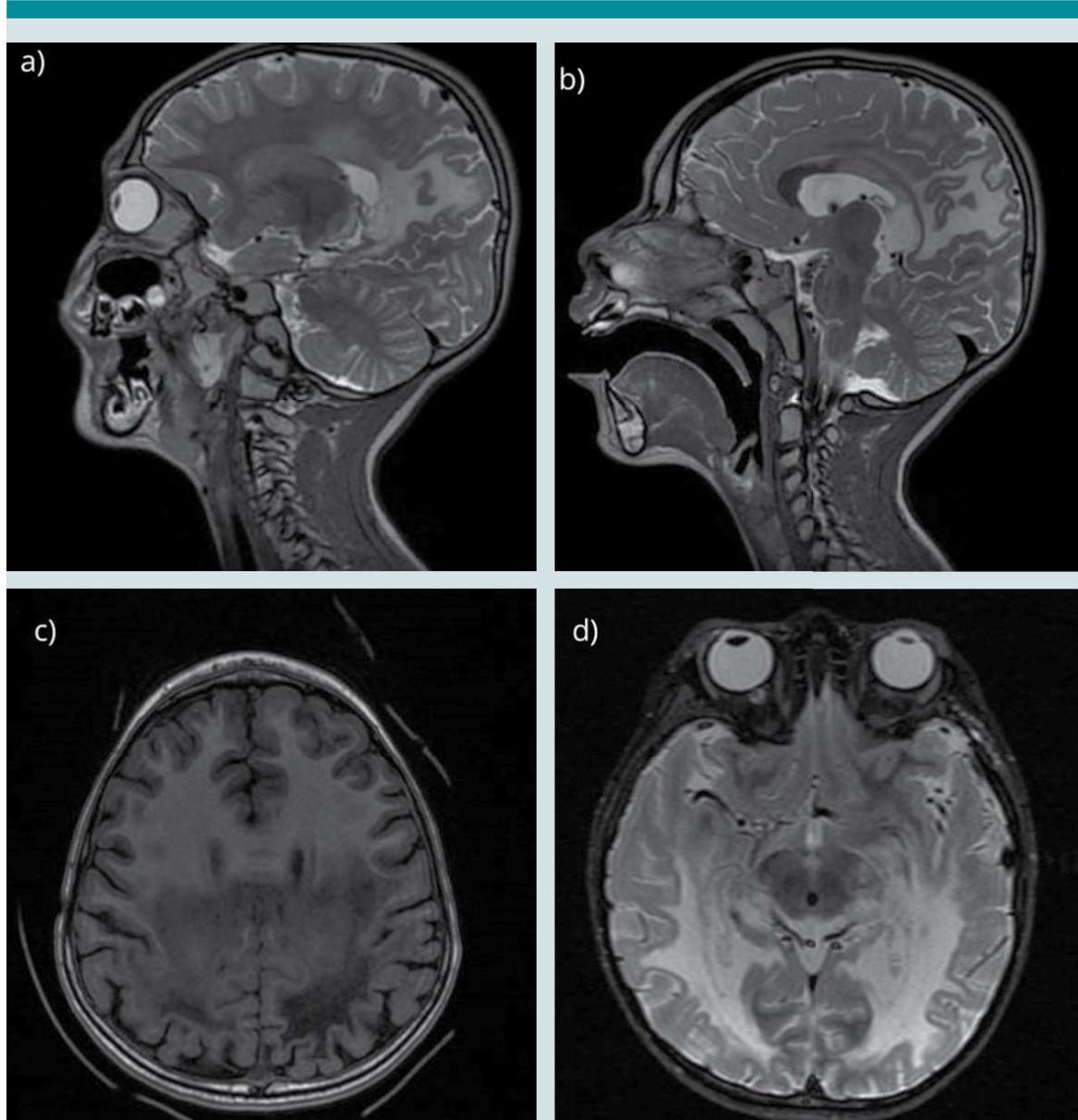


Figura 1. **a)** Resonancia magnética de neuroaje en fase simple en donde se observa una pérdida de la relación entre la sustancia blanca y la sustancia gris secundario a aumento importante en la intensidad de señal de la sustancia blanca, en región parietal y occipital bilaterales, visibles en la secuencia T2 y Stir. **b)** En el corte axial podemos identificar afectación del cuerpo, istmo y esplenio del cuerpo calloso, de predominio en este último, al igual que al brazo posterior de la cápsula interna bilateral con extensión a los tractos córticoespinales hacia región pontina. **c)** Infratentorial: ambos hemisferios cerebelosos son simétricos, con morfología e intensidad de señal conservada en las diferentes secuencias potenciadas. Vermis y amígdalas de apariencia conservada. **d)** Se observan áreas con restricción de la difusión corroborado con coeficiente de difusión aparente y que tras la administración de gadolinio dichas áreas muestran realce ávido, y como algunas áreas de realce subcortical.

Durante la evolución presentó múltiples complicaciones: fiebre persistente, hipocalcemia, hipoalbuminemia, espasticidad muscular generalizada, edema perineal con fisuras, mucositis oral severa, herpes zóster (confirmado por Tzank positivo), pérdida de interacción social, y retroceso neurológico progresivo con Glasgow de 8 puntos. Requirió aféresis plaquetaria por trombocitopenia y sangrado oral. En el día +13 desarrollo insuficiencia respiratoria con pérdida de reflejos de protectores, requiriendo intubación y traslado a cuidados intensivos.

El día +14 egresó de terapia intensiva en fase III de ventilación, bajo sedación, con espasticidad marcada y signos de progresión neurológica severa. Se concluyó que no existía posibilidad de recuperación funcional. Se informó a la familia sobre el pronóstico reservado y se acordó instaurar medidas paliativas.

El día +16 se documentó injerto completo con recuento de neutrófilos $>500/\mu\text{L}$ por 3 días consecutivos. El quimerismo del donante fue confirmado mediante análisis molecular.

El paciente fue egresado a su unidad hospitalaria de origen en el día +39 post-TCPH con diagnósticos de adrenoleucodistrofia cerebral, cuadriparesia espástica, encefalopatía motora fija, síndrome de regresión, síndrome piramidal bilateral, parálisis pseudobulbar, insuficiencia adrenal, entre otros.

DISCUSIÓN

La adrenoleucodistrofia cerebral infantil (ALD-Cl) es una enfermedad neurodegenerativa ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen *ABCD1*, que conduce a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga y a una desmielinización cerebral progresiva rápida^{19,20}. Sin tratamiento, la evolución es fatal en un plazo de 2 a 5 años tras la aparición de los primeros síntomas neurológicos²¹.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituye la única terapia que ha demostrado modificar el curso natural de la enfermedad, especialmente cuando se realiza en etapas presintomáticas o con mínima afectación neurológica²². En la mayoría de los pacientes trasplantados en estas condiciones, se observa estabilización o mejoría neurológica significativa. Sin embargo, en el caso presentado, a pesar del éxito técnico del trasplante haploidéntico y la confirmación del injerto, la progresión neurológica fue desfavorable. Esto se explica por el diagnóstico tardío, con una puntuación de Loes que reflejaba un compromiso cerebral moderado-avanzado (de 4 a 8), lo que coincide con estudios previos que indican que pacientes trasplantados en fases sintomáticas y con puntuaciones elevadas tienen un pronóstico pobre^{22,23} (**cuadro 1**)

Modelo de trasplante haploidéntico versus otros modelos

El trasplante haploidéntico ha ganado relevancia como alternativa viable para pacientes sin donante HLA idéntico disponible, permitiendo realizar el procedimiento sin demoras significativas^{24,25}.

Estudios recientes (Ciurea *et al.*, 2018; Bashey *et al.*, 2017) han demostrado tasas de injerto y control de enfermedad comparables a los trasplantes con donantes idénticos, pero con un mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped (GVHD) y toxicidad inmunológica, factores que pueden influir negativamente en la evolución neurológica postrasplante. En ALD, la experiencia con trasplante haploidéntico es aún limitada y se requieren más estudios para definir su impacto clínico definitivo²³. En este caso, aunque el injerto fue exitoso, no se logró detener la progresión neurológica, lo que sugiere que el modelo haploidéntico, si bien útil, no garantiza resultados favorables en etapas avanzadas.

Cuadro 1. Evolución clínica del paciente con adrenoleucodistrofia cerebral infantil desde el inicio de síntomas hasta el trasplante haploidéntico (Día 0: inicio del trasplante)

Día / Edad	Evento clínico	Comentarios
5 años	Inicio de síntomas neurológicos	Inicio sutil (torpeza, bradilalia)
6 años	Diagnóstico confirmado por RM cerebral y variante <i>ABCD1</i>	Variante patogénica (<i>ABCD1</i>)
Día 0	TCPH haploidéntico de CD34+	Injerto: $6.76 \times 10^6/\text{kg}$
Día +2	Síndrome de liberación de citocinas	Fiebre 39.3°C
Día +13	Intubación por insuficiencia respiratoria aguda	Progresión neurológica
Día +16	Injerto 100% confirmado por quimerismo	Sin mejoría clínica
Día +39	Egreso a hospital de origen	Diagnóstico: encefalopatía fija

Fuente: Elaborada por los autores.

Acondicionamiento mieloablativo versus no mieloablativo

El régimen mieloablativo basado en busulfán y ciclofosfamida, como el empleado en este caso, proporciona una erradicación efectiva de la médula ósea receptora, favoreciendo el prendimiento del injerto y control de la enfermedad subyacente²⁶. Sin embargo, la toxicidad inherente exacerba la inflamación cerebral y acelerar la progresión neurológica durante el acondicionamiento, especialmente en pacientes con compromiso avanzado²⁷. Por el contrario, los regímenes no mieloablativos o de intensidad reducida, aunque menos tóxicos, se asocian a mayor riesgo de rechazo y menor control de la progresión de la enfermedad²⁶. La selección del régimen debe individualizarse según el estado clínico y el riesgo-beneficio esperado.

Parámetros de la escala de Loes como indicadores pronósticos

La escala de Loes es un marcador radiológico validado que cuantifica la extensión y localización de las lesiones cerebrales en ALD, y se ha establecido como predictor robusto del beneficio del TCPH^{22,28}. Puntuaciones ≤ 9 se asocian con mejores resultados y estabilización neurológica,

mientras que valores superiores indican compromiso avanzado y peor pronóstico²²⁻²³. En nuestro paciente, la progresión de la puntuación de Loes de 4 a 8 antes del trasplante refleja un compromiso moderado-avanzado, probablemente limitando el beneficio clínico.

Seguimiento post-trasplante

El seguimiento post-TCPH debe ser multidisciplinario e incluir evaluaciones neurológicas periódicas, resonancias magnéticas seriadas para monitorear la actividad y progresión de la enfermedad, así como control endocrinológico para insuficiencia suprarrenal^{19,29}. Además, es esencial la vigilancia de complicaciones propias del trasplante, como enfermedad injerto contra huésped e infecciones. La detección temprana de deterioro neurológico permite ajustar el manejo y planificar cuidados paliativos cuando sea necesario. La implementación de programas de tamiz neonatal y seguimiento en poblaciones de riesgo es fundamental para mejorar el pronóstico a largo plazo²⁹.

Tamiz neonatal en ALD

La detección precoz mediante tamiz neonatal ha revolucionado el manejo de ALD. Programas

implementados en países como Estados Unidos y algunos europeos han demostrado que el cribado permite identificar pacientes en fases presintomáticas, posibilitando el trasplante temprano y mejorando significativamente el pronóstico²⁹⁻³⁰. En México y otros países latinoamericanos, la implementación del tamiz neonatal para ALD es aún incipiente o inexistente, lo que limita la detección temprana y retrasa intervenciones potencialmente curativas³⁰⁻³². Estudios muestran que la incorporación del tamiz neonatal ha permitido diagnosticar casos antes de la aparición de síntomas, reduciendo la mortalidad y discapacidad severa^{30,33}. Esto resalta la necesidad urgente de establecer programas de tamizaje neonatal para ALD en regiones donde aún no existen.

Nuevas terapias emergentes

Además del TCPH, se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas para ALD. El fingolimod, un modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato, ha mostrado en modelos preclínicos efectos neuroprotectores, aunque su eficacia clínica aún está en evaluación³⁰. La terapia génica con lentivirus, como Skysona (elivaldogene autotemcel o eli-cel), ha sido aprobada recientemente para pacientes con ALD cerebral temprana, mostrando resultados prometedores en detener la progresión neurológica y mejorar la supervivencia³¹⁻³². Estos avances representan una esperanza para pacientes diagnosticados en etapas tempranas, pero requieren seguimiento a largo plazo para confirmar su seguridad y eficacia. La integración de estas terapias con el manejo multidisciplinario puede transformar el pronóstico de ALD en el futuro cercano.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico temprano de la adrenoleucodistrofia mediante tamiz neonatal es fundamental para identificar oportunamente a los pacientes candidatos a trasplante de células progenitoras

hematopoyéticas (TCPH), ya que la intervención en fases presintomáticas o con mínima afectación neurológica ha demostrado detener la progresión de la enfermedad y mejorar significativamente el pronóstico. Este reporte evidencia que, cuando el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, el beneficio del trasplante es limitado debido al daño cerebral irreversible, lo que subraya la importancia de establecer programas de tamiz neonatal en regiones donde aún no existen.

Además, se destaca la necesidad de un asesoramiento genético integral para las familias, facilitando la identificación de portadores y la prevención secundaria. En cuanto al manejo terapéutico, aunque el trasplante haploidéntico representa una alternativa viable para pacientes sin donante HLA idéntico, se requiere mayor evidencia clínica para evaluar su eficacia y seguridad en enfermedades neurodegenerativas como la adrenoleucodistrofia. Asimismo, la elección del régimen de acondicionamiento —mieloablativo versus no mieloablativo— debe ser cuidadosamente individualizada, considerando el equilibrio entre toxicidad y control de la enfermedad, dado que puede influir en la progresión neurológica y los resultados postrasplante.

Las lecciones aprendidas en este caso enfatizan la urgencia de implementar estrategias multidisciplinarias y políticas públicas que fortalezcan la detección precoz, el asesoramiento genético y el manejo integral de esta enfermedad, con el objetivo de minimizar el deterioro neurológico y optimizar la calidad de vida de los pacientes afectados.

REFERENCIAS

1. Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, Engel WK, Loriaux L. Adrenomyeloneuropathy. *Neurology*. 1977 Dec;27(12):1107-1107.
2. Moser HW, Tutschka PJ, Brown FR, Moser AE, Yeager AM, Singh I, et al. Bone marrow transplant in adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 1984 Nov;34(11):1410-1410.
3. Furlan FLS, Lemes MA, Suguimatsu LCF, Pires CTF, Santos MLSF. X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN BRA-

- ZIL: A CASE SERIES. Revista Paulista de Pediatría. 2019 Dec;37(4):465-71.
4. Mallack EJ, Gao K, Engelen M, Kemp S. Structure and Function of the ABCD1 Variant Database: 20 Years, 940 Pathogenic Variants, and 3400 Cases of Adrenoleukodystrophy. *Cells*. 2022 Jan 14;11(2):283.
 5. Priestley JRC, Adang LA, Drewes Williams S, Lichter-Konecki U, Menello C, Engelhardt NM, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Review of Data and Outcomes in Pennsylvania. *Int J Neonatal Screen*. 2022 Mar 23;8(2):24.
 6. Cheong TM, Seow WT, Tan RMR, Thomas T, Chiow SM, Goh J, et al. Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy Presenting as Enlarging Cavum Vergae Cyst: A Case Report. *Cureus*. 2023 May 22;
 7. Herman M, Jura M, Krakowska K, Barg E. X-linked adrenoleukodystrophy diagnosed in three brothers. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(2):95-8.
 8. Carroll TB, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan Endocrinología básica y clínica*, 10e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Available from: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1167517694
 9. Matos T, Costa C, Araújo AN, do Vale S. Clinical course and endocrine dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy: A case series. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed). 2023 Jun;70(6):421-8.
 10. Prieto Tenreiro A, Penacho Lázaro MÁ, Andrés Celda R, Fernández Fernández M, González Mateo C, Díez Hernández A. Tratamiento dietético de la adrenoleucodistrofia ligada a X: ¿es útil el aceite de Lorenzo? *Endocrinología y Nutrición*. 2013 Jan;60(1):37-9.
 11. Yu JY, Chen T, Wang ZH, Zheng J, Zeng TS. Diagnosis, treatment and genetic analysis of a case of skin hyperpigmentation as the only manifestation with X-linked adrenoleukodystrophy. *Yi Chuan*. 2022 Oct 20;44(10):983-9.
 12. Baumgartner MR, Saudubray JM. Peroxisomal disorders. *Seminars in Neonatology*. 2002 Feb;7(1):85-94.
 13. Zhu Z, Genchev GZ, Wang Y, Ji W, Zhang X, Lu H, et al. Multivariate analysis and model building for classifying patients in the peroxisomal disorders X-linked adrenoleukodystrophy and Zellweger syndrome in Chinese pediatric patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 May 2;18(1):102.
 14. Gujral J, Sethuram S. An update on the diagnosis and treatment of adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023 Feb;30(1):44-51.
 15. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):577-93.
 16. Escala de Loes para Adrenoleucodistrofia Ligada al X: ¿En Donde Debemos Buscar? SPR Poster Archive [Internet]. [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://pedrad.abstractarchives.com/abstract/pedrad2020-3326914/escala-de-loes-para-adrenoleucodistrofia-ligada-al-x-en-donde-debemos-buscar>
 17. Ciclofosfamida | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ciclofosfamida>
 18. Busulfán | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/busulfan>
 19. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA*. 2007 Jun 6;298(21):2527-35
 20. Kemp S, Berger J, Aubourg P. ABCD1 mutations and adrenoleukodystrophy: clinical and molecular insights. *Mol Genet Metab*. 2016 Nov;117(3):243-51.
 21. Mayo Clinic. Adrenoleukodystrophy: Diagnosis and Treatment [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/adrenoleukodystrophy/diagnosis-treatment/drc-20369045>
 22. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, et al. Transplantation outcomes in adrenoleukodystrophy: impact of Loes score and neurological status. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1217-23.
 23. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Moser AB, Moser HW, Peters C. Haploidentical transplantation in adrenoleukodystrophy: efficacy and complications. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Aug;55(8):1555-63.
 24. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljutawi OS, et al. Haploidentical stem cell transplantation for hematologic malignancies: progress and challenges. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):19-27.
 25. Bashey A, Zhang MJ, Sizemore CA, Argall T, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide: a review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Mar;23(3):385-93.
 26. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, et al. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: balancing efficacy and toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jun;23(6 Suppl): S35-S41.
 27. Shapiro EG, Lockman LA, Peters C, Rudser K, Kravit W, Moser HW, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adrenoleukodystrophy: conditioning and outcomes. *JAMA Neurol*. 2017 Jul 1;74(7):851-8.
 28. Loes DJ, Hite S, Moser HW, Raymond GV, Dubey P, Melhem ER, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Aug;15(9):1761-6
 29. Pierpont EL, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW. Early detection and monitoring in adrenoleukodystrophy: importance of MRI and newborn screening. *Pediatr Neurol*. 2017 Jan; 68:3-12.
 30. Genotipia. Terapia génica para adrenoleucodistrofia cerebral: Skysona (elivaldogene autotemcel) [Internet]. 2024 [citado 16 jun 2025]. Disponible en: <https://www.genotipia.com/terapia-genica-adrenoleucodistrofia-cerebral-skysona/>
 31. Adrenoleukodystrophy.info. Gene Therapy for ALD [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.adrenoleukodystrophy.info/gene-therapy>
 32. Salazar-López E, García-García A, Sánchez-Barriga JJ, et al. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y prevalencia de defectos metabólicos en recién nacidos

- derechohabitantes de la Secretaría de Marina Armada de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(6):669-676. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912014000600003
33. López-Pérez M, Santacruz-Tinoco CE, Delgado-Hernández R, et al. El tamizaje neonatal en el ámbito internacional y en Colombia. Rev Salud Pública. 2018;20(4):476-484. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Documentos%20del%20Programa%20TSH%20Neonatal/1%20El%20tamizaje%20neonatal%20en%20el%20ambito%20internacional%20y%20en%20Colombia%20Dr%20Satizabal.pdf>
34. Adrenoleukodystrophy.info. Cribado neonatal [Internet]. 2024 [citado 2025 Jun 16]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/clinica-y-diagnostico/cribado-neonatal>