

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

X-сцепленной адренолейкодистрофии

Май 2013

В подготовке клинических рекомендаций приняли участие:
профессор Новиков П.В.¹, д.м.н. Михайлова С.В.², д.м.н. Захарова Е.Ю.³,
д.м.н. Воинова В.Ю.¹

¹ ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава
России, Москва

² ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН»

Оглавление

Методология

Определение, принципы диагностики X-АЛД у детей и взрослых

Генетика, биохимия и патогенез X-АЛД

Клинические проявления X-сцепленной адренолейкодистрофии

Диагностика

Подходы к лечению

Диспансеризация больных с X-АЛД

Профилактика

Прогноз

Список литературы

Перечень используемых сокращений

T1W-T1 взвешенное изображение

T2W- T2 взвешенное изображение

АКТГ- адренкортикотропный гормон

АМН- адреномиелонейропатия

ИНН- изолированная надпочечниковая недостаточность

КТ головного мозга- рентгеновская компьютерная томография
головного мозга

МРТ – МРТ головного мозга

ОДЦЖК- очень длинноцепочечные жирные кислоты

ТГСК- трансплантация стволовых гемопоэтических стволовых клеток

X-АЛД – X-сцепленная адренолейкодистрофия

ЭНМГ- электронейромиография

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций о диагностике и тактике ведения адренолейкодистрофии, разработанных группой экспертов по адренолейкодистрофии, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: мета-анализы высокого качества, систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематических ошибок. Уровень доказательности 1++ -1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале - тип А. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points-GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Определение

Х-сцепленная аденолейкодистрофия (аденомиелонейропатия, болезнь Шильдера, суданофильная лейкодистрофия с гиперпигментацией кожных покровов, диффузный периаксиальный энцефалит, болезнь Симерлинга-Крейтцфельда) (МММ 300100) - редкое наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней с Х-сцепленным рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутациями гена ABCD1, кодирующем трансмембранный белок ALDP, что приводит к нарушению β -окисления очень длинноцепочечных жирных кислот с длиной углеродной цепи $\geq C22$ (ОДЦЖК) в пероксисомах и характеризуется сочетанным поражением периферической, центральной нервной систем и надпочечников.

Код по МКБ-10:

E71.3

Эпидемиология

Х-сцепленная аденолейкодистрофия (Х-АЛД) встречается с частотой 1:17 000 живорожденных мальчиков. Заболевание распространено повсеместно и является наиболее частой нозологической формой из группы пероксисомных болезней.

Этиология

Х-АЛД - Х-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена ABCD1, который картирован в терминальном сегменте длинного плеча хромосомы X, локус Xq28. Ген ABCD1 кодирует трансмембранный белок ALDP. Белок ALDP относится к суперсемейству трансмембранных белков-транспортеров, характеризующихся наличием АТФ-связывающей кассеты.

Белки этого суперсемейства транспортируют различные молекулы (от ионов до белков) через клеточные и субклеточные мембраны, они подразделяются у эукариот на полные и полутранспортеры, нуждающиеся в димеризации для выполнения своей функции.

Патогенез

Мутационное изменение белка ALDP нарушает транспорт ОДЦЖК в пероксисомы. Основным пусковым механизмом патогенеза на молекулярном уровне является нарушение расщепления в пероксисомах насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых *de novo*. В норме максимальные концентрации насыщенных ОДЦЖК содержатся в миелиновых липидах (цереброзиды и сульфатиды) и эритроцитарном сфингомиелине. В препаратах, полученных при аутопсии мозга и надпочечников пациентов показано замещение С16–С20 жирных кислот эфиров холестерина на С24–С30 и более, причем максимальная концентрация эфиров холестерина с измененной химической структурой в мозге совпадает с областями активной демиелинизации. То же замещение найдено в структуре фосфолипидов (особенно во фракции фосфатидилхолина), протеолипидах миелина, ганглиозидах. Концентрация миелина в мозге больных резко снижена, и структура его изменена: он содержит до 10% эфиров холестерина, обогащенных ОДЦЖК, тогда как эфиры холестерина в нормальной миелине отсутствуют. Следствием этих структурных изменений и одновременно важным патогенетическим механизмом может быть изменение физико-химических свойств мембран вследствие накопления в них ацил-производных ОДЦЖК. Молекулярные механизмы патогенеза надпочечниковой недостаточности связаны с токсическим действием на клетки коры надпочечников холестериновых эфиров с аномальной структурой.

Предполагают, что избыток ОДЦЖК стимулирует в астроцитах, периваскулярных клетках, макрофагах TNF альфа -цитокиновый каскад, который ведет к демиелинизации, опосредованной первично цитокинами, с

последующей деструкцией миелина преимущественно Т- клетками.

Гистологически у пациентов с церебральными формами Х-сцепленной адренолейкодистрофии в мозге обнаруживают выраженную демиелинизацию с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитов и макрофагов. В 80% случаев, демиелинизация начинается в области валика мозолистого тела с постепенным вовлечением в патологический процесс белого вещества теменно-затылочных областей. У 10 % пациентов, нарушение миелинизации может возникать в области колена мозолистого тела и далее постепенно прогрессировать с симметричным или асимметричным вовлечением лобных отделов головного мозга. В других случаях, первоначально страдают пирамидные тракты в области моста или внутренней капсулы с постепенным распространением на centrum semiovale.

Классификация

На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости прогрессирования неврологических симптомов, заболевание подразделяют на несколько основных форм:

1. Церебральные формы (детская; юношеская и взрослая);
2. Адреномиелонейропатия;
3. Изолированная надпочечниковая недостаточность;
4. Х-АЛД у гетерозиготных носительниц.

Клинические проявления Х-сцепленной адренолейкодистрофии

Церебральные (детская, юношеская и взрослая) формы.

Как правило, для данных клинических форм, характерно быстропрогрессирующее течение с пиком манифестации в детском и подростковом возрастах.

Возраст дебюта детской церебральной формы заболевания приходится на $7,2 \pm 1,7$ лет. В 86% случаев неврологические и психические расстройства

часто предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности.

Эта форма характеризуется поведенческими, интеллектуальными и двигательными нарушениями. Наиболее часто основные симптомы в этом возрасте — гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, эпизоды агрессивности, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и нарушение походки. Менее частые симптомы — нарушения зрения (гомимная гемианопсия, зрительная агнозия, острая потеря зрения, атрофия зрительных нервов) и слуха; признаки надпочечниковой недостаточности (гиперпигментация кожных покровов, общая слабость, периодически возникающие рвота и тошнота). Редко первыми симптомами бывают фокальные и мультифокальные судороги. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги не отвечающие на антиэпилептическую терапию. Смертельный исход наступает в возрасте от 1 до 15 лет после дебюта заболевания.

Юношеская форма манифестирует в возрасте 10–21 лет и по клиническим проявлениям сходна с детской церебральной — прогрессирующая деменция, спастический тетрапарез, снижение остроты зрения и слуха, судороги.

Взрослая церебральная форма встречается достаточно редко и составляет 3% от всех форм X-АЛД. Возраст манифестации основных клинических симптомов имеет достаточно широкий диапазон и колеблется от начала 3 до 5 десятилетия. Часто первыми признаками заболевания могут быть прогрессирующая деменция и шизофреноподобный синдром. Другие частые неврологические нарушения — дисфагия и выпадения полей зрения. В большинстве случаев, прогноз неблагоприятный: заболевание быстро прогрессирует, приводя к смерти через несколько лет от появления первых симптомов болезни.

Однако при начале болезни во взрослом возрасте описаны «хронические

формы» при которых может возникать спонтанная остановка распада белого вещества в головном мозге и не наблюдается прогрессирование по основному заболеванию на протяжении нескольких десятилетий. В ряде случаев, через 10-15 лет периода стабилизации по основному процессу возникает внезапное ухудшение с быстрым прогрессированием демиелинизации головного мозга и нарастание неврологических нарушений.

Адреномиелонейропатия — наиболее частая форма Х-АЛД у взрослых. Возраст начала болезни колеблется в широком диапазоне от 12 до 50 лет. Гиперпигментация кожных покровов иногда манифестирует в раннем детстве, на много лет опережая появление надпочечниковой недостаточности и неврологических расстройств. В 70% случаев надпочечниковая недостаточность предшествует или совпадает с неврологической симптоматикой. При неврологическом обследовании на начальных этапах обнаруживают нижний парапарез, снижение вибрационной чувствительности. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов. У большинства пациентов с течением времени присоединяются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств. Редко у пациентов с АМН развивается тестикулярная недостаточность. Часто волосы у пациентов с АМН тонкие и редкие, нередко наблюдается облысение в раннем возрасте. Продолжительность жизни варьирует.

Изолированная надпочечниковая недостаточность встречается с частотой 10% у лиц мужского пола старше 2 лет и характеризуется симптомами хронической надпочечниковой недостаточности. В других случаях, у пациентов с клиникой надпочечниковой недостаточности неврологические симптомы могут развиваться через несколько лет и даже десятилетий. У пациентов с Х-АЛД первоначально страдает продукция глюкокортикоидов корой надпочечников, а по мере прогрессирования болезни - и минералокортикоидов.

Неврологическую симптоматику часто находят у *гетерозиготных носительниц*. Средний возраст манифестации симптомов между 4-м и 5-м десятилетиями жизни. При тяжелой форме симптоматика сходна с церебральной формой, при умеренно тяжелой — с адреномиелонейропатией. Наиболее часто развивается подобная адреномиелонейропатии форма с ведущими клиническими расстройствами такими как сенситивная атаксия, нарушение функции тазовых органов, боли в ногах. В 1% случаев неврологическая симптоматика сочетается с надпочечниковой недостаточностью.

Диагностика

Исследование цереброспинальной жидкости

При церебральных формах X-АЛД в цереброспинальной жидкости часто повышено содержание белка.

Стволовые вызванные потенциалы

При исследовании зрительных, слуховых, соматосенсорных вызванных потенциалов регистрируют снижение скорости проведения нервного импульса.

Электронейромиография

При адреномиелонейропатии при обнаруживают изменения, сходные с таковыми при аксональной сенсомоторной полиневропатии.

Исследование гормонального профиля и электролитов крови

Вне криза надпочечниковой недостаточности уровень электролитов крови и кортизол остается в пределах нормы, а АКТГ может быть повышен.

Нейрорадиологические методы

При МРТ головного мозга у больных с церебральными формами X-АЛД (преимущественно детская и юношеская форма) на начальных стадиях заболевания обнаруживают гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном изображении (T2W) и FLAIR режимах, а также снижение интенсивности в

T1W изображении в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, который по мере прогрессирования быстро распространяется в затылочные и задние теменные отделы. На первых стадиях заболевания, накопления контрастного вещества в зонах поражения белого вещества при внутривенном контрастировании не наблюдается. На второй стадии болезнь быстро прогрессирует, что связано с выраженной воспалительной реакцией в очагах демиелинизации, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что проявляется выраженным накоплением контрастного вещества в этих зонах. Наличие демиелинизации в каудальных отделах большого мозга коррелирует с корковыми нарушениями зрения и слуха у пациентов. В ряде случаев, описано асимметричное расположение демиелинизации в головном мозге. При рентгеновской компьютерной томографии головного мозга (КТ головного мозга) могут наблюдаться участки кальцификации.

В большинстве случаев, при аденомиелонейропатии в головном мозге патологических изменений не обнаруживают, заболевание протекает медленно и сопровождается демиелинизацией спинного мозга, периферических нервов. Однако ретроспективно было показано, что в 20% случаев через 10 лет от появления первых симптомов аденомиелонейропатии может возникать поражение белого вещества головного мозга подобное взрослой церебральной форме X-АЛД с легкими или умеренно выраженными когнитивными расстройствами. Иногда при манифестации аденомиелонейропатии визуализируют незначительное повышение интенсивности сигнала в области пирамидных трактов, ствола головного мозга, внутренней капсуле в T2W и FLAIR режимах подобно валлеровскому перерождению нейронов.

Биохимическая диагностика

Методы биохимического подтверждения диагноза X-АЛД — обнаружение в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов повышенного уровня ОДЦЖК, особенно тетракозановой

(C24:0) и гексакозановой (C26:0) кислот и их соотношений C24:0/C22:0 и C26:0/C22:0.

Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярно-генетическая диагностика проводится методом прямого секвенирования. У детей с адренолейкодистрофией обнаруживают мутации гена *ABCD1*, среди которых встречаются точковые мутации, делеции одного и нескольких нуклеотидов, а также крупные делеции. У больных не выявлено корреляций между тяжестью течения заболевания и мутацией в гене *ABCD1*.

Лечение

В настоящее время разработано несколько подходов к лечению адренолейкодистрофии в зависимости от клинической формы заболевания:

- 1) Диетотерапия в сочетании с применением масла Лоренцо
- 2) Медикаментозная коррекция надпочечниковой недостаточности
- 3) Симптоматическая терапия неврологических расстройств при церебральных формах и адреномиелонейропатии
- 4) Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при церебральных формах заболевания
- 5) Генотерапия.

Проблема терапевтической коррекции X-АЛД, в том числе пресимптоматической, приобретает особое значение, так как многим больным диагноз может быть установлен задолго (годы) до начала клинических проявлений. Первоначально у больных X-АЛД использовали глицеротриолеатное масло, при применении которого отмечалось снижение уровня ОДЦЖК на 30–40%. Следующим этапом было назначение смеси эруковой и олеиновой кислот в соотношении 1:4. Эта смесь известна под названием «масло Лоренцо» (производитель - SHS International Ltd, компания «Нутриция»). Масло Лоренцо было апробировано во многих медицинских центрах, но его эффективность оценить достаточно сложно. При его

применении был получен положительный эффект на доклинической стадии церебральной формы заболевания и при аденомиелоневропатии (табл. 1, 2). Назначение масла Лоренцо пациентам с выраженными неврологическими нарушениями неэффективно (Moser H.W. et al., 2005).

При применении препаратов из группы гиполипидемических средств, например препаратов Ловастатин или Симвастатин, ожидалось снижение уровня очень длинноцепочечных жирных кислот в крови, но при проведении плацебо-контролируемых исследований было показано, что снижение уровня С26:0 в периферической крови незначительны, поэтому назначение препаратов из данной группы следует считать необоснованным.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата масло Лоренцо

Возраст	Необходимое среднее количество энергии в день (ккал(килоджоуль)/день)	Необходимое ежедневное количество масла Лоренцо в мл (20% от суточной энергетической потребности)	Ограничение поступления жиров в день в г (15% от энергетической потребности)
1–3 года	1230 (5150)	30	20
4–6 лет	1715 (7160)	45	30
8–10 лет	1970 (8240)	50	35
11–14 лет	2220 (9270)	55	40

Таблица 2. Низкожировая диета при Х-АЛД

Продукты	Разрешенные продукты	Неразрешенные продукты
Мясо и домашняя птица	постное мясо говядины, ягненка, индюка, курицы, свинины, нежирный окорок и бекон	Жирные сорта мяса, сосиски, салями
Рыба	«Белая» рыба, в том числе: пикша, «морской язык», камбала, креветка, тунец	Рыбные масла, в том числе, из сардины, скумбрии, копченая сельдь
Молоко и молочные продукты	Низко-жировые молочные продукты: молоко, йогурт,	Молоко, сыры, йогурт высокой жирности

	сыры менее, чем 3% жирности	
Яйца	В умеренном количестве	
Бобовые, орехи, семена	Фасоль, чечевица, горох	Орехи, семена
Фрукты	Все фрукты (за исключением, перечисленные в колонке— неразрешенные продукты)	Авакадо, оливки
Овощи	Все овощи, за исключением, указанных в колонке, — неразрешенные продукты. Низкожировые чипсы (менее 5 г жира в упаковке, и не более 1 упаковки в день)	Чипсы, жареный картофель
Жиры	Низкожировой маргарин, применение глицеротриолеатного масла	Все жиры, сливочные и подсолнечные масла и маргарин
Хлеб, макароны, рис, кукуруза, кукурузный завтрак	Все сорта хлеба, макароны, рис, мучные изделия, большинство сортов кукурузы для завтрака	Кукуруза для завтрака с орехами
Кексы и бисквиты	Низкожировые кексы\бисквиты (не более, чем 3 г жира суммарно)	Другие виды кексов и бисквитов
Пудинги и десерты	Желе, шербет, меренга, сливочно-молочный пудинг, сладкий заварной крем	Мороженое, молочный пудинг и десерты, приготовленные из молока высокой жирности
Сахар, варенье, паста	Любой вид сахара, джем, мармелад, мед, сироп	Шоколадная паста, арахисовое масло
Супы	Низкокалорийные	Супы-крема
Напитки	Фруктовые соки, чай, кофе, низко-жировое какао	Какао, регулярный прием шоколада

Всем пациентам с надпочечниковой недостаточностью показано назначение стероидной терапии под контролем уровня гормонов (АКТГ, кортизол) и электролитов и глюкозы в крови и наблюдением эндокринолога.

Больным показано проведение посиндромной терапии в зависимости от выявляемых неврологических нарушениях. Дозы препаратов подбираются индивидуально по общепринятым стандартам терапии неврологических заболеваний.

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) служит основным методом лечения на ранних стадиях детской и юношеской церебральных форм Х-АЛД. Для отбора пациентов на проведение ТГСК должны быть проведено тщательное неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, которое включает тестирование по шкале Векслера, а также МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. В настоящее время отсутствуют биомаркеры, свидетельствующие о тяжести Х-АЛД и скорости ее прогрессирования. В 1994 году Loes и соавторами для больных с церебральными формами Х-АЛД была предложена 34-бальная система оценки тяжести поражения головного мозга по данным МРТ и установлены корреляции со скоростью прогрессирования заболевания. Данная шкала применяется при подборе больных для проведения ТГСК только с преимущественным поражением теменно-затылочных областей головного мозга и динамического контроля за проводимым лечением. По шкале Loes общая сумма баллов составляет 34 балла, что соответствует тяжелой стадии распада миелина головного мозга. Например, очень ранней стадии заболевания соответствует количество баллов от 1 до 3; ранней стадии - от 4 до 8 баллов; поздней стадии от 9 до 13 баллов; очень поздней стадии - выше 13 баллов.

При обнаружении очагов демиелинизации с повышением интенсивности сигнала в T2W и FLAIR режимах в области валика мозолистого тела или колена мозолистого тела необходимо выполнить контрольное МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием через 3 месяца в сочетании с тщательным неврологическим обследованием. В таких случаях, заболевание может иметь быстрое прогрессирование, что требует скорейшего решения вопроса о проведении ТГСК. После проведенной ТГСК от родственного или неродственного HLA идентичного донора возможна стабилизация или регресс ранее выявленных клинических симптомов через 6-12 месяцев после проведенного лечения.

В будущем планируется проведение генотерапии с применением лентивирусного вектора, что будет являться альтернативным методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении данного заболевания.

Диспансерное наблюдение за пациентами с Х-АЛД.

Лица мужского пола с Х-АЛД находятся под наблюдением невролога, эндокринолога, психиатра. Схематичное наблюдение за пациентами с Х-АЛД приведены на схеме № 1.

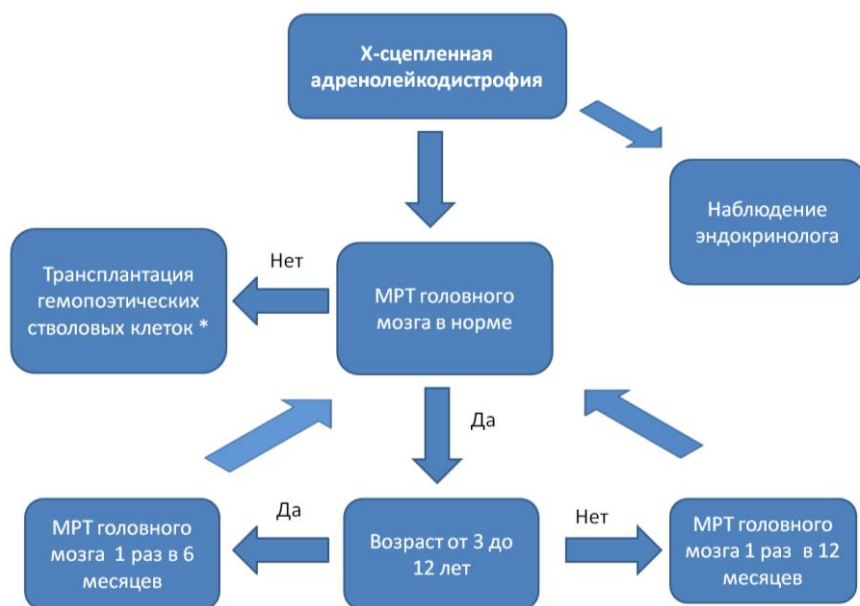


Схема 1. Мониторинг пациентов с X-АЛД. * При обнаружении накопления контрастного вещества при МРТ головного мозга - повторное исследование необходимо выполнить через 3 месяца

Диспансерное наблюдение за пациентами мужского пола с X-АЛД является очень важным, поскольку позволяет осуществить: 1) раннее выявление надпочечниковой недостаточности; 2) раннее обнаружение церебральной формы X-сцепленной аденолейкодистрофии для решения вопроса о возможности проведения ТГСК.

Согласно предложенной схеме диспансерного наблюдения лица мужского пола с 3 до 12 лет с подтвержденным диагнозом X-АЛД без вовлечения в патологический процесс нервной системы должны проходить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев. При появлении неврологических нарушений у данного контингента больных – МРТ головного мозга проводится незамедлительно. У больных старше 12 лет частота возникновения церебральной формы X-АЛД значительно снижается, но в любом случае необходимо помнить о возможном поражении головного мозга. В таких случаях МРТ головного мозга необходимо проводить при первых появившихся клинических симптомах поражения головного мозга. При возникновении церебральных симптомов X-АЛД необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности проведения ТГСК.

При взрослых формах с аденомиелонейропатией или без нее пациент должен быть осмотрен неврологом два раза в год при необходимости с коррекцией неврологической терапии, направленной на ведущие неврологические расстройства, например, на снижение спастичности и/или нейропатического болевого синдрома. Также необходим осмотр врачом ЛФК и физиотерапевтом, при нарушении функции тазовых органов – врачом урологом. В связи с тем, что у больных с аденомиелонейропатией возможно возникновение поражения головного мозга МРТ должно проводиться 1 раз в год. При

присоединении церебральных нарушений к адреномиелонейропатии вопрос о проведении ТГСК является дискуссионным, так как в этом возрастном периоде намного выше риск возникновения пострасплатационных осложнений, а также описаны случаи «хронического» течения болезни.

При наблюдении за пациентками - гетерозиготными носительницами показано динамическое наблюдение невролога, эндокринолога с назначением соответствующей симптоматической терапии. Вопрос о проведении МРТ головного мозга решается индивидуально. МРТ может быть назначено при появлении клинических симптомов, свидетельствующих по вовлечении в патологический процесс головного мозга.

Профилактика

Пренатальная диагностика X-АЛД проводится с использованием как биохимических (определение уровня ОДЦЖК в плазме крови), так и методов ДНК - анализа. Рекомендуется проведение обследования родственников по материнской линии.

Прогноз

Прогноз при церебральных формах заболевания неблагоприятный.

Список литературы:

1. Bezman L, Moser HW: Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet* 1998, 76:415– 419.
2. Engelen M, Kemp S, de Visser M et.al.X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management // *Orphanet Journal of rare Diseases*.- 2012.-V.7.-p.51.
3. Engelen M, van der Kooi AJ, Kemp S, Wanders RJ, Siermans EA, Waterham HR, et al: X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the ABCD1 start codon presenting as demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2011, 16:353–355.
4. Forsyth CC, Forbes M, Cumings JN: Adrenocortical atrophy and diffuse cerebral sclerosis. *Arch Dis Child* 1971, 46:273–284.
5. Kararizou E, Karandreas N, Davaki P, Davou R, Vassilopoulos D: Polyneuropathies in teenagers: a clinicopathological study of 45 cases. *Neuromuscul Disord* 2006, 16:304–307.
6. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, et al: ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001, 18:499–515.

7. Kemp S, Valianpour F, Mooyer PA, Kulik W, Wanders RJ: Method for measurement of peroxisomal very-long-chain fatty acid {beta}-oxidation in human skin fibroblasts using stable-isotope-labeled tetracosanoic acid. *Clin Chem* 2004, 50:1824–1826.
8. Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, Rocchiccioli F, Casucci G, Angeletti G, et al: Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:3163–3168.
9. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, et al: Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994, 15:1761–1766.
10. Lopez-Erauskin J, Fourcade S, Galino J, Ruiz M, Schluter A, Naudi A, et al: Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2011, 70:84–92.
11. Maier EM, Kammerer S, Muntau AC, Wichers M, Braun A, Roscher AA: Symptoms in carriers of adrenoleukodystrophy relate to skewed X inactivation. *Ann Neurol* 2002, 52:683–688.
12. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB: X-linked adrenoleukodystrophy. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw Hill; 2001:3257–3301.
13. Naidu S, Washington C, Thirumalai S, Smith KD, Moser HW, Watkins PA: X-chromosome inactivation in symptomatic heterozygotes of X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 1997, 42:498a.
14. Ofman R, Dijkstra IM, van Roermund CW, Burger N, Turkenburg M, van Cruchten A, et al: The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. *EMBO Mol Med* 2010, 2:90–97.
15. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW: Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000, 59:89–102. Engelen et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:51 Page 12 of 14 <http://www.ajrd.com/content/7/1/51>
16. van der Knaap MS, Valk J: X-linked adrenoleukodystrophy. In *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*. 3rd edition. Edited by Heilmann U. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2005:176–190.
17. van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG: X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 63:4–14.

18. van Roermund CWT, Visser WF, IJlst L, van Cruchten A, Boek M, Kulik W, et al: The human peroxisomal ABC half transporter ALDP functions as a homodimer and accepts acyl-CoA esters. *FASEB J* 2008, 22:4201–4208.
19. Wang S, Wu JM, Cheng YS: Asymmetric cerebral lesion pattern in X-linked adrenoleukodystrophy. *J Chin Med Assoc* 2006, 69:383–386.
20. Wang Y, Busin R, Reeves C, Bezman L, Raymond G, Toomer CJ, et al: X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab* 2011, 104:160–166.