

## ADRENOLEUCODISTROFIA; REVISION

Dr. Alfonso Carranza\*

### INTRODUCCION

Este artículo pretende ilustrar la evolución de los conceptos en torno a una enfermedad poco frecuente: la adrenoleucodistrofia, que se caracteriza por la asociación de dismielinización cerebral progresiva y atrofia suprarrenal.

Esta entidad, definida inicialmente en términos anatómo-patológicos (8,9) es considerada en la actualidad como un defecto enzimático (aun no identificado en la degradación de ácidos grasos de 25 y 26 carbonos, ácidos grasos de cadena larga). El defecto enzimático llevará por lo tanto al acúmulo de dichos sustratos, quedando así definida como una enfermedad de depósito intracitoplasmática, con herencia recesiva ligada al sexo. (1).

En la presente revisión se encontraron 41 casos de esta entidad, corroborados por autopsia y reportados en la literatura mundial hasta el año de 1977. Para una mejor comprensión del tema, conviene analizar algunas de las características de las enfermedades que afectan la mielina:

#### Enfermedad desmielinizante versus enfermedad dismielinizante y otros trastornos de la Mielina (16)

Las primeras, son aquellas enfermedades adquiridas (extrínsecas al genoma) que son esencialmente el resultado de procesos mielinoclásticos. Su etiología precisa aún no está aclarada, pero generalmente se las relaciona con procesos fisiopatológicos inmunoalérgicos. En el Cuadro 1 aparece una lista de las enfermedades desmielinizantes (16). En todas ellas ocurre destrucción de mielina estructuralmente normal.

Por el contrario, las leucodistrofias o enfermedades dismielinizantes son entidades genético-metabólicas con déficit diseminado y/o cambios cualitativos de la mielina. En por lo menos 4 de estas enfermedades se ha identificado el defecto enzimático responsable. El Cuadro 2 incluye la lista de estas entidades que se caracterizan por la presencia de defectos enzimáticos que interfieren con el metabolismo normal de la mielina.

Por otra parte, existen además otros grupos de enfermedades que se asocian a trastornos de la mielina: desórdenes adquiridos tóxico-metabólicos y enfermedades traumáticas (Cuadro 3).

---

\* Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera CCSS, San José, Costa Rica.

## CUADRO 1

### Enfermedades desmielinizantes

1. Esclerosis múltiple
  2. Variantes de esclerosis múltiple
    - a) Esclerosis múltiple aguda
    - b) Esclerosis concéntrica de Balo
    - c) Neuromielitis óptica (Enfermedad de Devic)
  3. Encefalomiелitis aguda diseminada  
(encefalomiелitis post infecciosa o post vacunal)
  4. Leucoencefalopatía hemorrágica aguda  
(enfermedad de Weston-Hurst)
  5. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
  6. Polineuritis idiopática
  7. Neuropatía diftérica
- \* compromiso del sistema nervioso periférico

## CUADRO 2

## Leucodistrofias o enfermedades dismielinizantes

Entidad	Déficit enzimático Etiología
1. Leucodistrofia metacromática	Aril sulfatasa A
2. Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)	Galactocerebrosido-P-Galactosidasa
3. Adrenoleucodistrofia	Desconocida. Tal vez en relación con la síntesis de degradación de ácidos grasos de cadena larga
4. Enfermedad de Refsum *	Acido fitánico-oxidasa
5. Leucodistrofia sudanofílica (enfermedad de Palizeus-Merzbacher y otros sub tipos)	Desórdenes de los ésteres del colesterol
6. Degeneración esponjosa de la sustancia blanca (enfermedad de Canavan)	Defecto bioquímico desconocido
7. Leucodistrofia dismielinogénica (enfermedad de Alexander)	Déficit bioquímico desconocido
8. Fenilcetonuria	Fenilalanina 4-monooxigenasa

afecta el sistema nervioso periférico

## CUADRO 3

Desórdenes de la mielina adquiridos  
(Tóxico - Metabólicos)

1. Neuropatía por Hexaclorofeno
2. Neuropatía hipóxica
3. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>
4. Mielinolisis central pontina
5. Enfermedad de Marchiafava-Bignami

Enfermedades traumáticas que afectan  
la mielina

1. Edema cerebral
2. Compresión cerebral

### **Leucodistrofias:**

Todas las leucodistrofias muestran similitudes patológicas: degeneración diseminada, a menudo simétrica y bilateral y/o incapacidad en la formación de la mielina del sistema nervioso central (2).

En todas ellas hay evidencia de transmisión mendeliana autosómica recesiva, con excepción de la adrenoleucodistrofia que es recesiva ligada al sexo (2). La dismielinización primaria no Waleriana de las leucodistrofias, teóricamente podría ser el resultado de alguno de los siguientes procesos patogénicos:

- a) Defecto metabólico capaz de producir directamente degeneración de mielina estructuralmente normal.
- b) Defecto que operaría "ab initio" impidiendo la formación normal de mielina.
- c) Combinación de los dos mecanismos antes apuntados: mielina estructuralmente anormal y por lo tanto más sensible a la degradación.

### **Adrenoleucodistrofia:**

A pesar de los reportes aislados de Siermerling & Crentzfeldt en 1923 (19) y Pfister en 1936 (12) no fue sino hasta 1959 que Gagnon & Le Blanc (8) claramente establecieron una relación más allá de la mera coincidencia entre la leucodistrofia y la atrofia de las suprarrenales.

Esta enfermedad uniformemente fatal, se presenta en niños del sexo masculino y a través del tiempo ha quedado bien establecido su mecanismo de herencia mendeliana recesiva, ligado al sexo.

De los 41 casos publicados en la literatura hasta 1977, en 23 había historia familiar positiva en algún hermano. Estos 41 casos corresponden a 15 familias (1,2,4,6,7,18,21,22).

El origen de los síntomas y signos de la adrenoleucodistrofia se engloban en dos grupos principales: aquellos debidos a insuficiencia suprarrenal y los que se relacionan con el compromiso cerebral.

En cerca de la mitad de los pacientes, la historia clínica de síntomas suprarrenales se inicia por lo menos 4 años antes del inicio de la enfermedad neurológica (6,16,18).

El Cuadro 4 muestra un resumen de los síntomas y signos dependientes de la suprarrenal y la edad de inicio de éstas en los 41 casos encontrados en la literatura.

De estos 41 casos solamente 26 presentaron manifestaciones relacionadas con la atrofia suprarrenal.

En los 15 casos restantes las manifestaciones fueron exclusivamente neurológicas.

La hiperpigmentación característica de la insuficiencia suprarrenal e indicativa de secreción aumentada de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y hormona estimulante de los melanocitos (HEF) se presenta a menudo antes del inicio de los síntomas neurológicos. Se ha demostrado que la melanoderma se debe a depósito aumentado de pigmento de melamina en el estrato germinativo. Sin embargo, este signo sólo se presentó en 16 de los 41 casos revisados y por lo tanto su ausencia no elimina a la adrenoleucodistrofia en el diagnóstico diferencial de un cuadro neurológico vago en un paciente del sexo masculino, iniciado en la edad escolar y caracterizado por apatía hacia las actividades académicas al que posteriormente se agrega pérdida progresiva de la visión.



A menudo, antes del inicio del déficit neurológico, pueden aparecer síntomas más serios de insuficiencia suprarrenal: episodios agudos de vómito y colapso cardiovascular precipitados por infecciones o intervenciones quirúrgicas o bien de aparición espontánea. En ocasiones, convulsiones motoras generalizadas o focales se presentan en períodos avanzados de la enfermedad que a veces precipitan crisis de insuficiencia suprarrenal. Dichas crisis pueden ocurrir como un evento aislado o bien como varios episodios, separados unos de otros incluso por años (6,16,18).

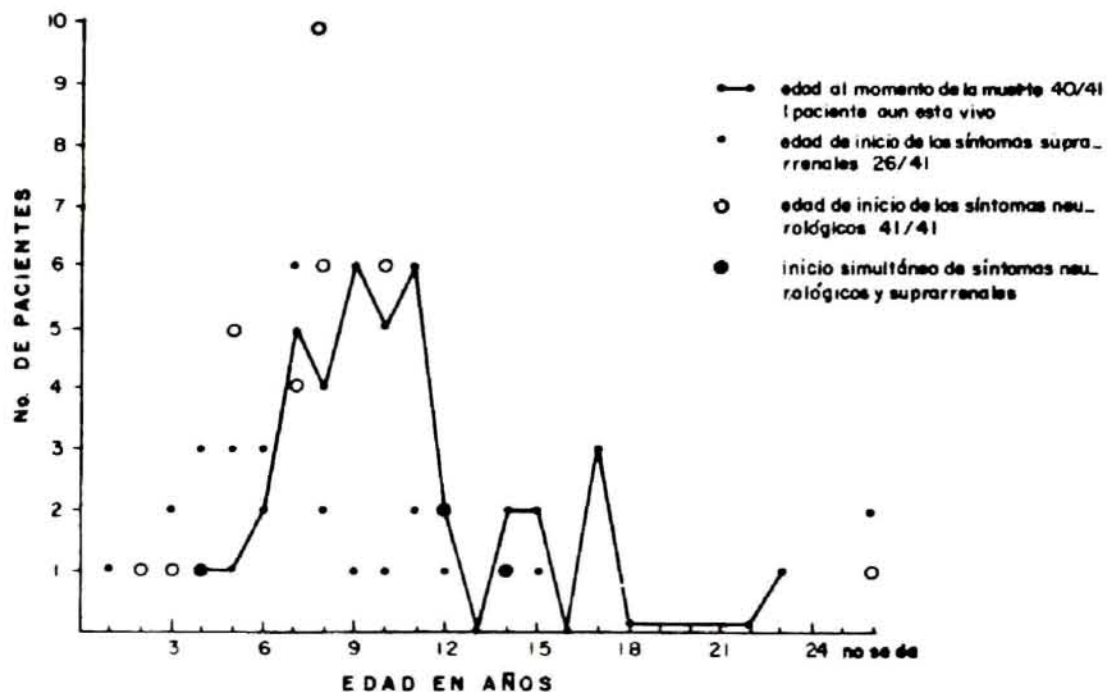
CUADRO 4  
Adrenoleucodistrofia

Signos y síntomas relacionados con la atrofia de la glándula suprarrenal		Edad al inicio	
		Mínima	Máxima
Melanoderma	16/41	2 años	15 años
Enfermedad de Addison	12/41	4 años	15 años
Crisis de insuficiencia suprarrenal aguda	4/41	11 meses	10 años

El Gráfico 1 ilustra la edad de inicio de los signos y síntomas de origen suprarrenal y de origen neurológico, lo mismo que la edad de muerte de los niños, la cual ocurre 1 a 3 años después del inicio de la sintomatología neurológica. De este Gráfico se puede concluir que la enfermedad se manifiesta y resuelve en la gran mayoría de los casos en la edad preescolar y escolar. Sin embargo, tanto los signos suprarrenales dependientes como los neurológicos pueden iniciarse tempranamente en la lactancia tardía o bien tardíamente al inicio de la adolescencia (16).

GRAFICO 1

Adrenoleucodistrofia



Los síntomas neurológicos como se puede observar en el Gráfico se presentan más frecuentemente entre los 3 y los 11 años de edad. Los síntomas iniciales, consistentes en trastornos de la conducta son advertidos generalmente por el maestro y se caracterizan esencialmente por apatía hacia las actividades académicas. Pronto se agrega déficit visual que a menudo resulta ser el primer signo de localización. La pérdida progresiva de la visión, inicialmente es de origen cortical, pero posteriormente se puede agregar atrofia del nervio óptico. A continuación sobreviene déficit motor progresivo que se manifiesta con inestabilidad para la marcha. Al examen neurológico predominan los signos de ataxia espástica. El Cuadro 5 pretende resumir los hallazgos neurológicos.

Aunque los cambios anatomopatológicos y los déficits neurológicos descritos son clásicamente simétricos, se han observado pacientes que demuestran inicialmente compromiso hemisférico unilateral con hemianopsia y hemiparesia avanzada. Estos pacientes eventualmente muestran compromiso bilateral.

## CUADRO 5

### Hallazgos neurológicos en adrenoleucodistrofia

1. Córtico-talámicos	Trastornos de conducta
2. Corteza sensorial	Pérdida progresiva de la visión Otros ausentes o difíciles de evaluar
3. Corteza motora	Ataxia espástica progresiva a la tetraplejía
4. Tracto espinal-cortical	Respuesta aumentada de: reflejos tendinosos profundos, clonus del tobillo, reflejo plantar extensor
5. Núcleos basales	Ausencia de movimientos involuntarios

### Hallazgos de Laboratorio Clínico

Clásicamente no hay hallazgos sugestivos de insuficiencia suprarrenal clásica en los exámenes de rutina de orina y sangre. Los electrolitos tampoco muestran mayores alteraciones a no ser que el paciente caiga en crisis de insuficiencia suprarrenal aguda en cuyo caso, junto a los vómitos y la hipotensión se presenta hiperpotasemia, hiponatremia e hipocloremia (6,16,18). Este hallazgo se relaciona con la preservación morfológica relativa de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal.

Los exámenes que se encuentran alterados en esta entidad aparecen en el Cuadro 6.

**CUADRO 6****Exámenes de laboratorio que deben practicarse ante la sospecha de adrenoleucodistrofia**

1. Evaluación de la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH. Bajo el estímulo con ACTH la respuesta de esteroides será deficiente tanto en sangre como en orina.
2. Los niveles de depósito de 17 OH corticoesteroides y 17 cetosteroides pueden ser normales o definitivamente bajos.
3. Elevación de las proteínas en el líquido céfalo-raquídeo (LCR).
4. Niveles altos de ACTH en suero.

**Evolución y Pronóstico**

El curso clínico es lento y progresivo, finalmente el paciente cae en la tetraplegia y responde sólo a estímulos superficiales gruesos. La muerte ocurre de uno a tres años después del inicio de la sintomatología neurológica.

**Tratamiento**

El tratamiento con cortisona está indicado definitivamente, aunque el proceso dismielinizante progresará a pesar de un reemplazo adecuado del esteroide. No hay evidencia de que las dosis de cortisona por encima de la dosis de mantenimiento sean beneficiosas y las dosis altas sólo sirven para producir complicaciones. Aunque las observaciones son pocas, los pacientes no parecen ser ayudados sustancialmente por la adición de DOCA a la terapia. No se conoce terapia que modifique la dismielinización progresiva. (16).

**Hallazgos anatómo-patológicos:**

Las descripciones anatómo-patológicas iniciales de esta entidad se circunscribieron a las suprarrenales y al cerebro (8,9).

Posteriormente, el hallazgo con microscopía electrónica de células llenas de inclusiones intracitoplásmicas, hasta el momento patognomónicas, hicieron postular a Schaumburg et al. (18), que la ALD es un desorden metabólico generalizado. Estas inclusiones consisten en espículas electrolúcidas rodeadas por membranas de 2,5 nanómetros de ancho, en células gliales de la sustancia blanca y en las células de la corteza adrenal. Más tarde se encontraron inclusiones intracitoplásmicas similares en las células mielinadas de nervios periféricos y de haces nerviosos de la dermis y de la conjuntiva (10,15).

En las autopsias de estos niños macroscópicamente se observan suprarrenales sumamente atróficas, aunque el grado varía según el caso; lo más frecuente es que pesen en conjunto menos de 1 gramo (4,15). Histológicamente se observa grasa fetal mezclada con el tejido periadrenal. El grosor de la cápsula es inversa-



mente proporcional al grosor de la corteza y en la primera se suelen encontrar nódulos de corteza con alteraciones idénticas a las encontradas en las capas fascicular y reticular (Fig. 1).

Los hallazgos más característicos de la Adrenoleucodistrofia se encuentran en las capas fascicular y reticular de la suprarrenal. Hay una población mixta de células constituídas por: 1). Células balonadas con citoplasma estriado débilmente eosinófilo; estas células son birrefringentes, el núcleo está localizado excéntricamente y puede ser vesicular con nucleolo prominente o bien arrugados e hiperromático (Fig. 2). 2). Células balonadas con citoplasma granular o hialino, eosinófilico y núcleos vesiculares con nucleolo prominente. 3). Células corticales compactas y claras de apariencia normal. Es de anotar que las primeras son las más específicas. El material intracito-plásmico estriado lineal, filiforme o acicular es birrefringente y en cortes de congelación es débilmente positivo o bien negativo con Negro de Sudán B y con rojo oleoso. Además son células débilmente PAS positivas. En microscopía electrónica (14,15,18) se han encontrado inclusiones específicas: lamelas, con o sin contornos lípidos, estructuras multilamelares y configuraciones intracelulares en forma de ovillo. Las lamelas (Fig. 3) son acúmulos de fragmentos de membranas rectas o curvas, trilaminadas, consistentes en pares de hojas electrodensas de 2,5 nanómetros de grueso separadas por espacios electrolúcidos de 2,0 a 7,0 nanómetros. Su longitud varía entre 0,1 y 7,0 micras. Las lamelas con contornos lípidos muestran espacios claros con partículas de glicógeno.

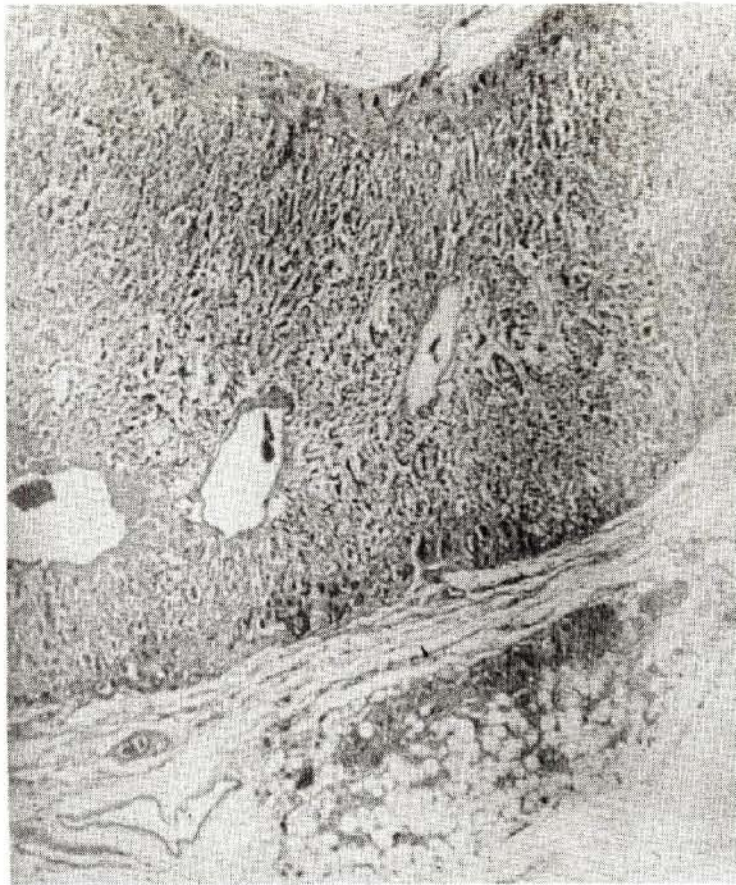
Las estructuras multilamelares (Fig. 4) están asociadas a partículas de glucógeno, masas pálidas de lípidos y espacios perilamelares claros. Las configuraciones intracelulares en forma de ovillo están constituídas por lamelas con o sin contornos lípidos que engloban organelas citoplasmáticas dentro de sus bordes (Fi. 5).

Los hallazgos neuropatológicos se observan esencialmente en el sistema nervioso central y consisten en un reemplazo prácticamente total de la sustancia blanca normalmente suave de los lóbulos parietales y occipitales por un tejido firme y gris.

La Figura 6 muestra estos hallazgos a nivel del polo frontal, usualmente. Esta zona, las circunvoluciones frontales superior y media, la mitad anterior del cuerpo calloso y el tallo cerebral no están afectadas, tampoco se encuentran lesionados la corteza, los ganglios basales, el tálamo y el hipotálamo. Los hallazgos histológicos son esencialmente pérdida severa de mielina y axones los cuales son reemplazados por astrocitos fibrosos con cuerpos celulares prominentes. Los bordes de la lesión muestran respeto moderado de los axones, pérdida severa de mielina y muchos macrófagos llenos de grasa neutra con material PAS positivo (Fig. 7). Hay grandes colecciones de linfocitos e histiocitos alrededor de venas y capilares, y capilares.

A la microscopía electrónica (13,17,18) se han encontrado contornos lípidos lamelares, en su mayoría curvilíneos en el citoplasma de los macrófagos de las áreas activas de dismielinización. Dichas inclusiones no se encontraron en la oligodengroglia, los astrocitos ni las neuronas.



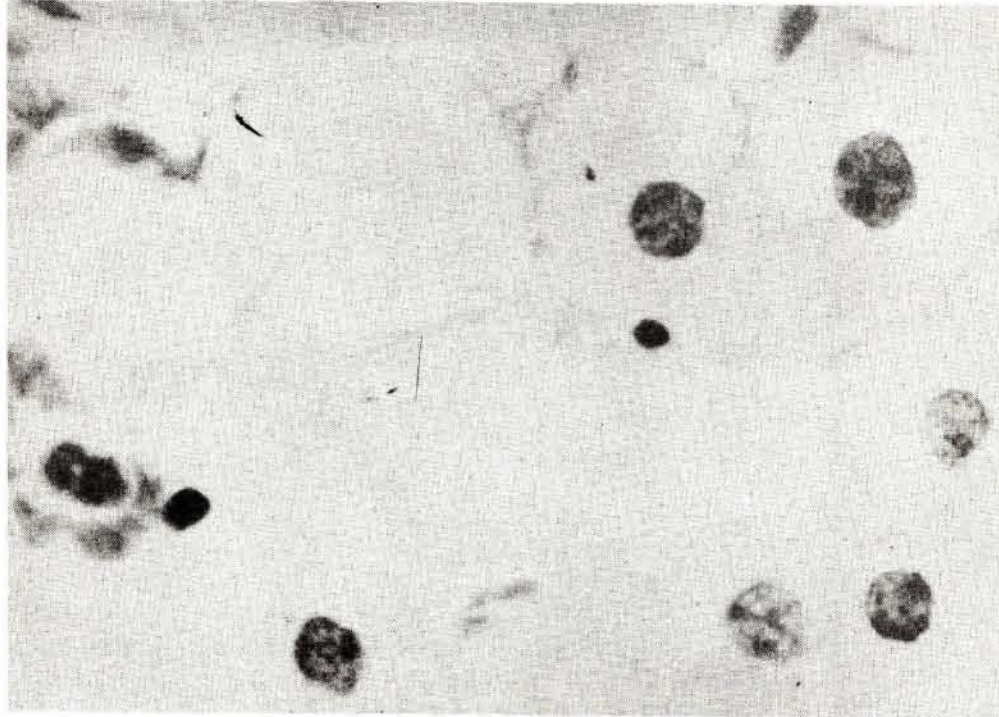


**FIG. 1**

*La severa atrofia de la suprarrenal se hace evidente si comparamos el grosor total de la misma con el de la cápsula. Las células balonadas corticales constituyen solamente dos décimas del grosor total de la glándula. El resto es tejido medular con vasos prominentes. Se puede observar además la grasa fetal perirenal 4x. H y E.*

*Este caso, tomado de los archivos del Children Hospital of Los Angeles con el permiso del Dr. B. H. Landing, corresponde a un niño de 10 años, reportado por Aguilar et al.(1).*

En biopsias de nervios periféricos (nervio sural) (15) las células de Schwann de la fibras con mielina muestran contornos lamelares lípidos intracitoplásmicos, no detectables por microscopía de luz. Igual tipo de inclusiones se ha encontrado en las células intersticiales de biopsias de testículo (15) y más recientemente en las células de Schwann que rodean los axones mielinados de fibras nerviosas en piel y conjuntiva (10). Otro hallazgo (10) es la presencia de vacuolas en las glándulas sudoríparas de la piel, localizadas en las células secretorias, mientras que los conductos excretores están respetados. Las vacuolas son grandes (1,5 - 4,5 micras), rodeadas por membranas y localizadas tanto en células claras como en las oscuras. Su contenido es electrolúcido y consiste en material granular fino con escasas microvacuolas y algunas lamelas.



**FIG. 2**

*Suprarrenal. Células balonadas con citoplasmas estriado débilmente eosinófilo, algunas con núcleos excéntricos y núcleos vesiculares a nivel de la caja fascicular y reticular 250 x.*

*Mismo caso de la fig. 1.*

**Métodos para el diagnóstico de la adrenoleudistrofia:**

Ante un paciente del sexo masculino, con o sin manifestaciones de insuficiencia suprarrenal y con hallazgos clínicos compatibles con leucodistrofia debe procederse de la siguiente manera:

- 1) Efectuar las pruebas de función suprarrenal antes mencionadas.



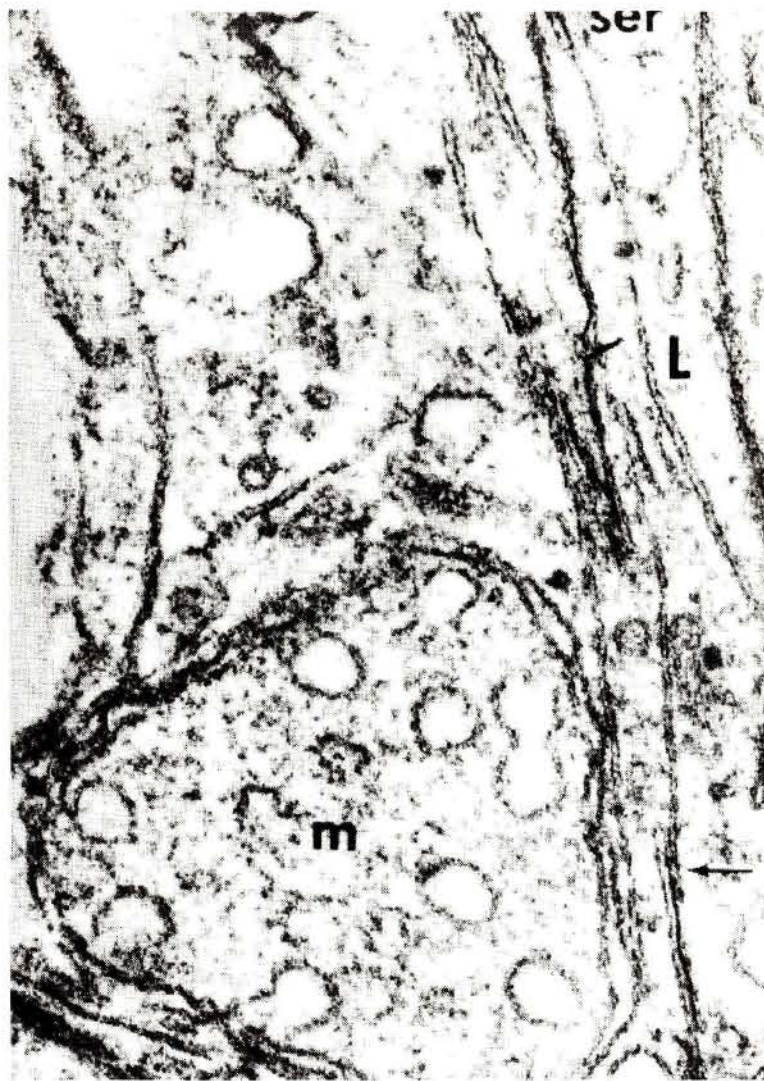


FIG. 3

*Biopsia de suprarenal. En ella se puede observar perfectamente la estructura trilaminar de las lamelas (L) con hojas electrodensas de 2,5 nm. de grueso, separadas por espacio electrolúcido del mismo grosor. Estas lamelas se funden a menudo unas con otras (flecha). Se observa también una mitocondria (m) y vesículas de retículo endoplásmico liso (ser) 96000X.*

*Reproducido con la autorización de Powers T. Schaumburg (15).*

- 2) Hacer biopsia a cielo abierto de suprarenales, pues se considera que muchos de los casos de leucodistrofia sudanofílica en el sexo masculino, clasificados antiguamente como enfermedad de Schilder corresponden a casos de Adrenoleucodistrofia o Enfermedad de Schilder Addison.
- 3) Efectuar biopsia de alguno de los siguientes sitios: cerebro, nervio sural, testículo, conjuntiva o piel.



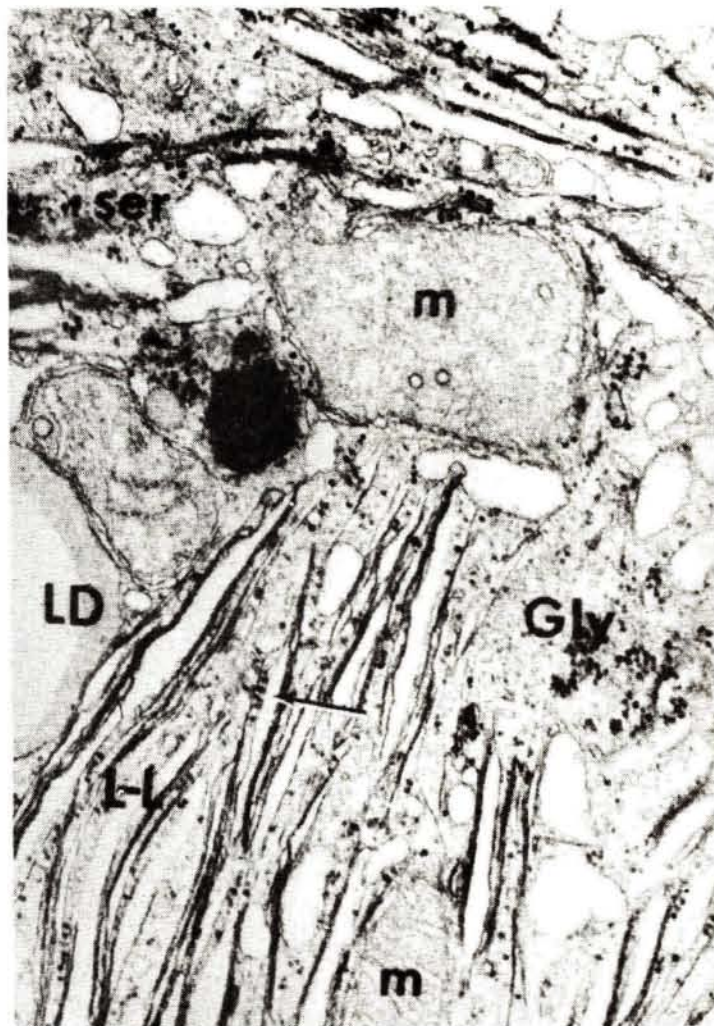


FIG. 4

*Biopsia de suprarenal. Estructuras multilamelares (L-L) contienen espacios claros perilamelares y partículas de glicógeno (flecha). Estas estructuras se observan adyacentes a mitocondrias (m), glicógeno (GLy) retículo endoplásmico rugoso (ser) y gotas de lípidos (LD) 20.000X.*

*Mismo caso que fig. 3.*

La biopsia de cerebro muy a menudo resulta inadecuada ya que debe hacerse de la región parietal, y contener sustancia blanca subcortical. Con ese fin se ha utilizado la tomografía computarizada para la escogencia del sitio más adecuado (10).

Por otra parte, los otros sitios descritos ofrecen más ventajas en cuanto a facilidad de la toma. La piel, con el hallazgo extra de la células vacuoladas de las



FIG. 5

*Biopsia de nervio sural. Configuraciones intracelulares en forma de ovillo (flechas), se pueden ver dentro del citoplasma de esta célula de Schwann en una banda Bungner, la cual está rodeada por membrana basal (BM) intacta, con una redundancia focal. En el ángulo superior derecho se observa acúmulo de fibras colágeno en corte transversal (Co). 10.000X.*

*Reproducido con la autorización de Powers T. Schauwburg (15).*

glándulas endócrinas parece ser la mejor alternativa. Nosotros recomendamos la toma para biopsia de por lo menos dos de los tejidos antes mencionados.

**Consideraciones sobre la etiopatogenia:**

El patrón de herencia autosómico-recesivo, ligado al sexo y los hallazgos ultraestructurales a varios niveles apoyan la teoría postulada por Schauwburg et





**FIG. 6**

*Corte del lóbulo frontal derecho fijado en formalina neutra. Se observa severa pérdida de mielina en el centro semioval (flecha grande) con preservación de las fibras U de sustancia blanca periventriculares y subcorticales (flechas pequeñas).*

*Cerebros de autopsia publicada en ref. 15.*

al. en 1975, de que esta entidad es una enfermedad genético-metabólica de depósito, debida a un defecto enzimático aún desconocido (18).

Desde el punto de vista histoquímico se ha demostrado similitud entre las inclusiones citoplásmicas de las capas fascicular y reticular de la suprarrenal y de los macrófagos del cerebro. Eto & Suzuki (5), encontraron ésteres de colesterol con una composición de ácidos grasos normales en los cerebros.

Forsyth et al. (7) informan un aumento absoluto y relativo del colesterol



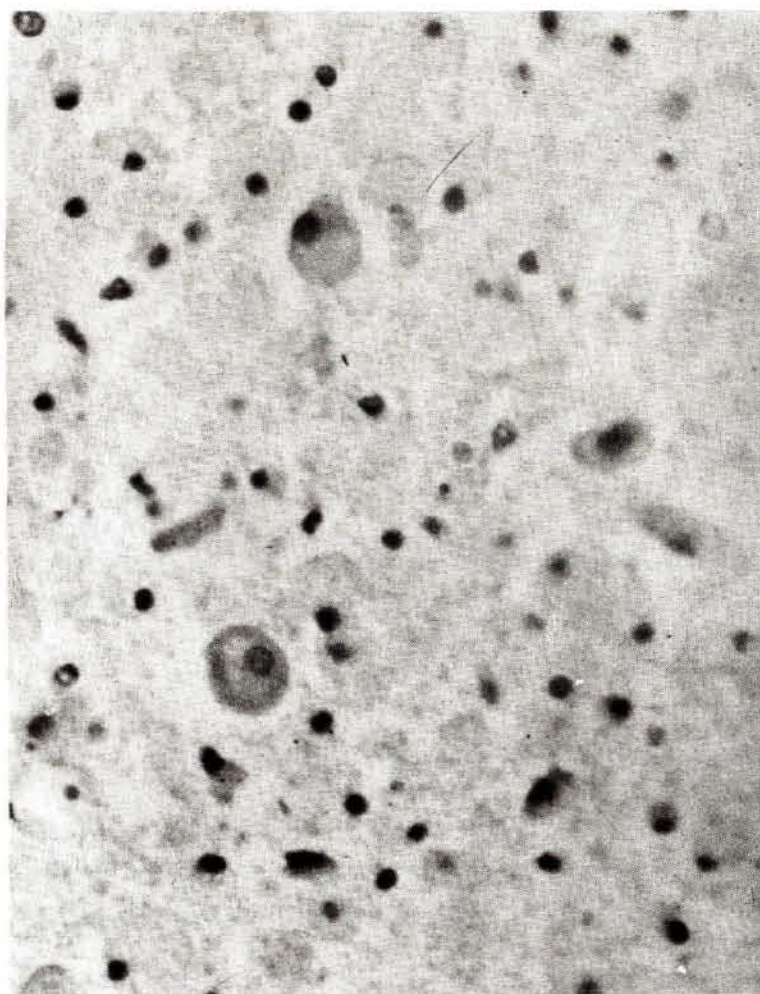


FIG. 7

*Cerebro post mortem. Borde de lesión cerebral que muestra macrófagos balonados llenos de grasa neutro y con núcleos periféricos H y E 40X. El contenido de estos macrófagos visto a la microscopía electrónica muestra estructuras similares a las descritas en las figuras 3,4y5.*

*Corresponde al mismo caso de las figuras 1 y 2.*

esterificado en los cerebros de pacientes con enfermedad de Schilder. Burton & Nadler (3) encontraron retención anormal de colesterol y acúmulo de éste en cultivo de fibroblastos de piel en la enfermedad de Schilder, en contraste con Yavin et al (23) quienes no lograron demostrar dichas anomalías.

Menkes & Corbo (11) encontraron acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (25, 26 o más carbonos) en el parénquima cerebral.

Esto les hizo postular la teoría de que "el efecto enzimático responsable de las adrenoleucodistrofias está localizado en un sistema (enzimático) responsable de la degradación de ácidos de cadena muy larga, sobre todo con mayor especificidad por la degradación de ácidos grasos de 25 y 26 carbonos. Estos ácidos grasos en el cerebro podrían ser incorporados a la mielina, dañando así la configuración estérica de ellas e induciendo la dismielinización".

## RESUMEN

Se revisaron 41 casos comprobados por autopsia, de Adrenoleucodistrofia, hallados en la literatura mundial hasta 1977. Esta entidad genética, con mecanismo de herencia mendeliana, recesivo, ligado al sexo, se caracteriza por signos de insuficiencia suprarrenal, agudos o crónicos, melanodermia debidos a la atrofia suprarrenal y dismielinización progresiva del sistema nervioso central.

Cerca del 50 % de los casos, las manifestaciones iniciales son secundarias a atrofia suprarrenal y preceden a los síntomas neurológicos. Por otra parte, en un 40 % de los casos no aparece en ningún momento de la evolución sintomatología suprarrenal y por tanto su ausencia no excluye el diagnóstico en un paciente del sexo masculino, con alteraciones neurológicas progresivas.

El diagnóstico definitivo se hará con los exámenes de función suprarrenal y la biopsia a cielo abierto de ésta, junto con otra tomada de piel, conjuntiva, nervio periférico o testículo.

Las manifestaciones neurológicas iniciales son de origen córtico-talámico y se caracterizan por trastornos de la conducta y déficit visual progresivo. Evolucionan invariablemente a la terapia y los niños mueren uno a tres años después de iniciados los síntomas neurológicos, generalmente en la edad preescolar o escolar.

El hallazgo ultraestructural de inclusiones lamelares en células gliales subcorticales parietales, en células balonadas de la corteza suprarrenal, en nervio sural, en células intersticiales testiculares, en fibras nerviosas de conjuntiva y piel y células de las glándulas sudoríparas, apoyan la teoría de que esta entidad es una enfermedad genético-metabólica de depósito, debida a un defecto enzimático aún desconocido.

El hallazgo de acúmulos de ácidos grasos de cadena muy larga en el parénquima cerebral ha permitido postular la teoría de que el defecto en esta enfermedad está localizado en el sistema enzimático de degradación de los ácidos grasos de cadena muy larga, los cuales se acumulan en las células de los tejidos antes mencionados y que al ser incorporados a la mielina dañarían la configuración estérica de ésta e inducirán la dismielinización.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar, M., J. O'Brien & P. Taber  
The syndrome of familial leukodystrophy adrenal insufficiency and cutaneous melanosis. Inborn disorders of sphingolipid metabolism. Proceedings of the third International Symposium on the Cerebral Sphingolipidoses. Pergamon Press, Oxford and New York: 149, 1966.
2. Blaw, M., K. Osterberg, P. Kozak & E. Nelson  
Sudanophilic leukodystrophy and adrenal cortical atrophy. Arch. Neurol. (Chic) 11: 626, 1964.
3. Burton, B. & H. Nadler  
Schilder's disease: abnormal cholesterol retention and accumulation in cultivated fibroblast. Pediat. Res. 8: 170, 1974.



4. Dubois, R., H. Loeb, O. Perier, R. Parmentier & H. Sziluonski  
*Maladie d'Addison et sclerose diffuse de Schilder. Helv. Paediat. Acta 19:528, 1964.*
5. Eto, Y. & K. Suzuki  
Fatty acid composition of cholesterol esters in brains of patients with Schilder's disease, Gm-gangliosidosis, and Tay-Sachs disease and its possible relationship to the B-position fatty acids of lecithin. *J. Neurochem. 18: 1007, 1971.*
6. Fanconi, A., A. Prader, W. Isler, F. Luthy & R. Siebermann  
*Morbus Addison mit hirnsklerose in Kindersalter. Helv. Pediat. Acta 18: 480, 1963.*
7. Forsyth, C., H. Forbes & J. Cumings  
Adreno cortical atrophy and diffuse cerebral sclerosis. *Arch. Dis. Child. 46: 273, 1971.*
8. Gagnon, J. & R. Leblanc  
*Sclerose cerebral diffuse avec melanodermie et atrophy surrenal. Un. Med. Can. 88: 392, 1959.*
9. Lichtenstein, B. & P. Rosenbluth  
Schilder's disease with melanoderma. *J. Neuropath. Exp. Neurol. 18: 384, 1959.*
10. Martin, J., C. Ceuterick, L. Martin & J. Libert.  
Skin and conjunctiva biopsies in adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropath. (Berl) 38: 247, 1977.*
11. Menkes, J. & L. Corbo  
Adrenoleukodystrophy. Accumulation of cholesterol esters with very long chain fatty acids. *Neurology 27: 928, 1977.*
12. Pfister, R.  
Beitrag zur kenntnis der diffusen hirnsklerose. *Arch. Psychiat. Nevenkr. 105: 1, 1936.*
13. Powell, H., R. Tindall, P. Schultz, D. Paa, J. O'Brien & P. Lampert  
Adreno-leukodystrophy, a storage disease involving white matter. *J. Neuropath. Exp. Neurol. 34: 82, 1975.*
14. Powers, J. & H. Schaumburg  
Adreno-leukodystrophy similar-ultrastructural changes in adrenal cortical and Schwann cells. *Arch. Neurol 30: 406, 1974.*
15. Powers, J. & H. Schaumburg  
Adreno-leukodystrophy (sex-linked Schilder's disease) a pathogenic hypothesis based on ultrastructural lesions in adrenal cortex, peripheral nerve and testis. *Amer. J. Path. 76: 481, 1974.*
16. Raine, C.  
Disorders of myelin: En Altman, P. & D. Katz (eds)  
*'Human health and disease, p. 246. Federation for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 1977.*
17. Schaumburg H., J. Powers, K. Suzuki & C. Raine  
Adreno-leukodystrophy (sex-linked Schilder disease) ultrastructural demonstration on specific cytoplasmic inclusions in the central nervous system. *Arch. Neurol. 31: 210, 1974.*
18. Schaumburg, H., J. Powers, S. Cedric, K. Suzuki & E. Richardson  
Adrenoleukodystrophy. A clinical and pathological study of 17 cases. *Arch. Neurol. 32: 577, 1975.*



19. Siermerling, E. & H. Crentzfeldt  
Bronzekrankheit und sklerosierende encephalomyelitis (diffuse sklerose).  
Arch. Psychiat. Nervenhr. 68: 217, 1923.
20. Stam, F.  
Concept, classification and nosology of the leucodystrophies. An historical  
introductory review. En Vinken & Bruyn (eds) Handbook of Clinical neuro-  
logy. Philadelphia, 1970.
21. Turkington, R. & R. Stempfel  
Adrenocortical atrophy and diffuse cerebral sclerosis (Addison-Schilder's  
Disease). J. Pediat. 69: 406, 1966.
22. Vick, N. & R. Moore  
Diffuse sclerosis with adrenal insuficiency. Neurology 18: 1066, 1968.
23. Yavin, E., A. Milunsky, R. De Long, A. Nash & E. Kolodny  
Cholesterol metabolism in cultured fibroblasts in Adrenoleukodystrophy.  
Pediat. Res. 10: 540, 1976.