



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC**<sup>ML</sup>  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2020-2021

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Ed. Cont. Lab. Clin 52: 107 - 119

---

### **ENFERMEDADES PEROXISOMALES: ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X**

***Raquel Yahyaoui Macías***

*Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Regional Universitario de Málaga*

***Rosa Maria López Galera***

*Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona*

### **INTRODUCCIÓN**

Los peroxisomas son organelas de membrana sencilla presentes en prácticamente todas las células eucariotas que contienen más de 50 enzimas y participan en una gran variedad de vías metabólicas incluyendo la  $\beta$ -oxidación de algunos ácidos grasos y la biosíntesis de moléculas como ácidos biliares, éter-fosfolípidos (plasmalógenos) y compuestos isoprenoides. En estos procesos bioquímicos intervienen tanto los enzimas de la matriz, como proteínas de la membrana peroxisomal. El fallo o alteración genética de alguna de estas proteínas puede dar lugar a enfermedades que varían en sus manifestaciones clínicas y grado de gravedad.

Las enfermedades peroxisomales de origen genético se dividen en dos grandes grupos: defectos en la biogénesis peroxisomal y deficiencias de un solo enzima. En este segundo grupo se encuentra la Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD).

La X-ALD se describió por primera vez en 1923 y en 1970 se introdujo el nombre adrenoleucodistrofia para describir las manifestaciones de la enfermedad: "adreno" en referencia a las glándulas suprarrenales, "leuco" por la sustancia blanca del cerebro y "distrofia" que significa crecimiento o desarrollo anormal. Su incidencia es de aproximadamente uno de cada 14.000-17.000 nacidos vivos y ha sido identificada en todos los países europeos y latinoamericanos, algunos países asiáticos y en todos los grupos étnicos.

---

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

La X-ALD es una enfermedad hereditaria de almacenamiento metabólico en el cual un defecto de la proteína transportadora peroxisomal del tipo de las "ATP binding cassette" (ALDP), codificada por el gen *ABCD1* e involucrada en el transporte de sustratos lipídicos del citoplasma al lumen peroxisomal, produce una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en todos los tejidos del cuerpo, siendo éstos perjudiciales para algunas células y órganos (cerebro, médula espinal, testículos y glándulas suprarrenales principalmente). Estos AGCML son el resultado de la elongación de los ácidos grasos de cadena larga de tal forma que su exceso ha de ser degradado por los peroxisomas presentes en todas las células, excepto en los glóbulos rojos, para mantener el equilibrio justo en su homeostasis. La deficiencia de ALDP bloquea este transporte, que se traduce en la degradación alterada de estos ácidos grasos y en una posterior acumulación de éstos en células, tejidos y órganos (Figura 1). La acumulación de AGCML en el sistema nervioso central destruye la vaina de mielina que rodea los nervios causando problemas neurológicos y en las células de la glándula suprarrenal el daño tóxico causa la enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal).

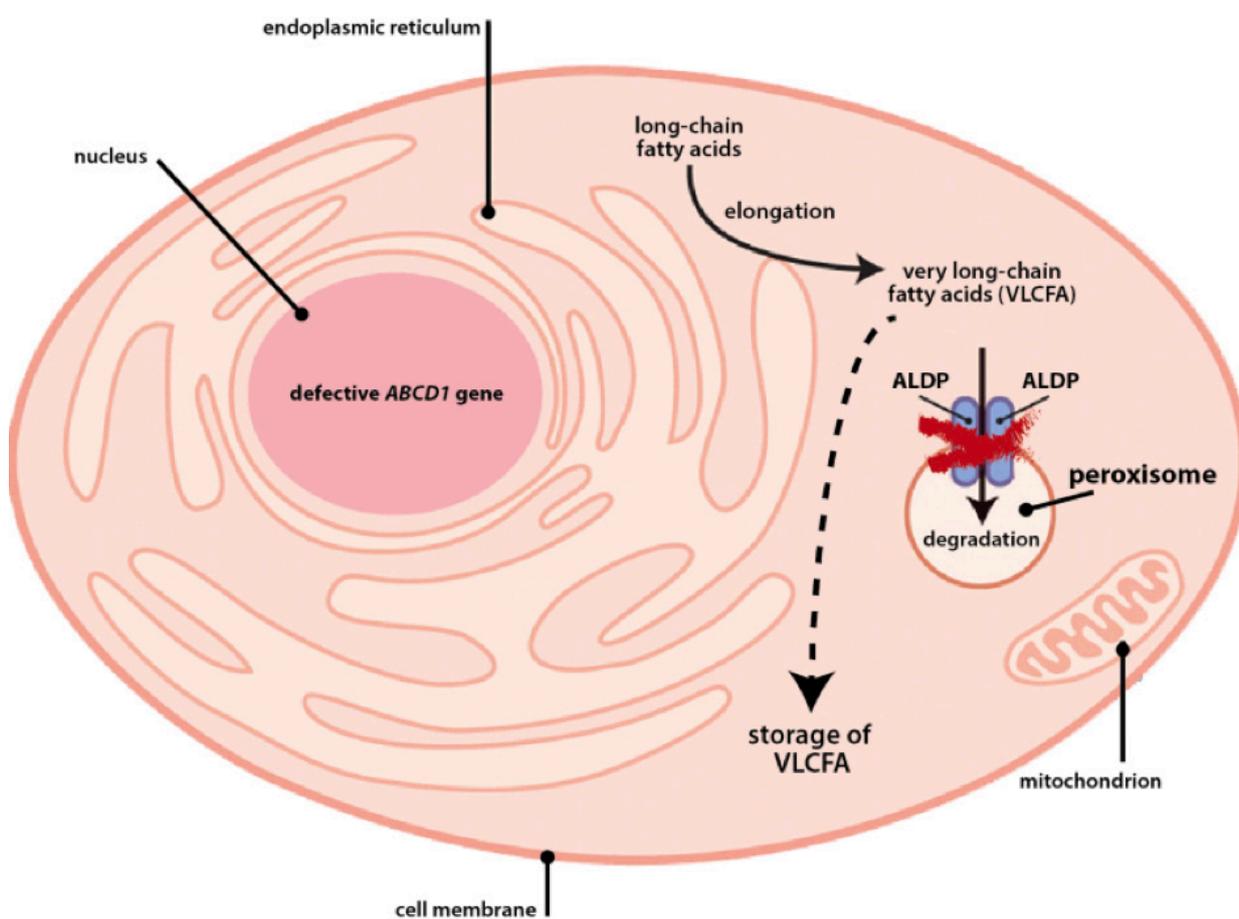
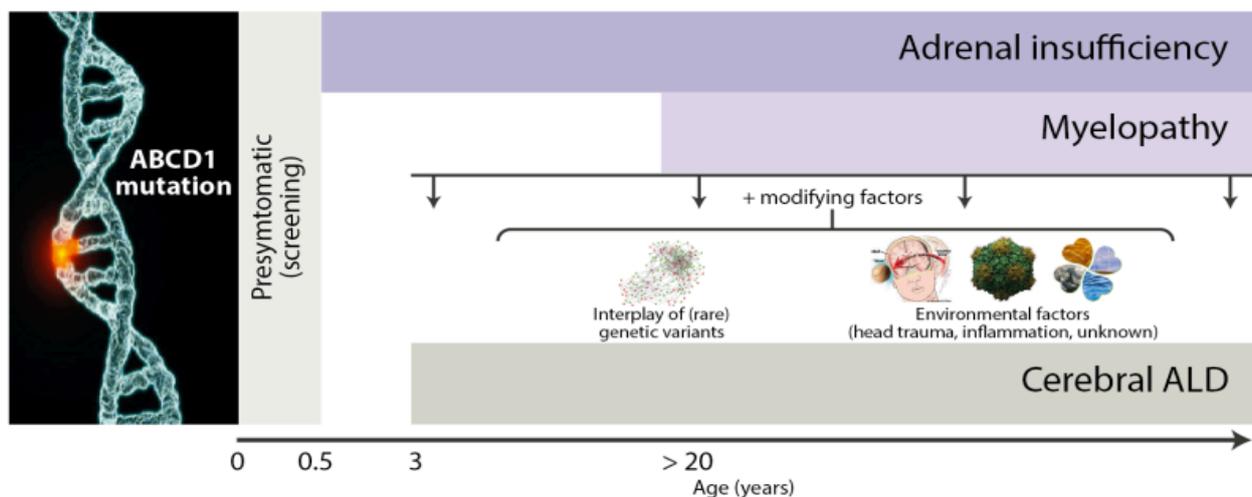


Figura 1. <https://adrenoleukodystrophy.info/>

## Desarrollo clínico de la enfermedad

La X-ALD es una enfermedad que se presenta con diferentes fenotipos. Los síntomas pueden ir desde una degeneración progresiva de la medula espinal en hombres y mujeres (mielopatía) hasta una enfermedad fatal a nivel cerebral en niños y hombres (ALD cerebral). Se conocen más de 800 mutaciones diferentes en el gen *ABCD1*, pero éstas no tienen un valor predictivo respecto a la gravedad de la enfermedad en cada individuo afectado; el curso de la enfermedad en cada paciente resulta completamente impredecible, incluso en miembros de una misma familia que comparten la misma mutación. Por el momento no se ha identificado ningún marcador capaz de predicción de la evolución de la enfermedad; ni los niveles en sangre de los AGCML, ni la mutación presente en el gen, ni la historia familiar respecto a la adrenoleucodistrofia, ni la presencia o ausencia de la proteína ALDP en cultivos de líneas celulares han demostrado ser marcadores de pronóstico.

La manifestación de los diferentes fenotipos de la enfermedad se desarrolla en el tiempo con los síntomas clínicos. Se clasifican en función de la edad de aparición y del tipo de afectación del sistema nervioso: forma cerebral infantil, adrenomieloneuropatía, síndrome de Addison y mujeres heterocigotas. (Figura 2)



**Figura 2.** El espectro clínico de la adrenoleucodistrofia en varones.

<https://adrenoleukodystrophy.info/>

Los pacientes con X-ALD no presentan ningún síntoma al nacer, a partir de los 5 meses de edad puede darse la aparición de insuficiencia suprarrenal, los varones al llegar a la edad adulta desarrollan una mielopatía progresiva crónica y la adrenoleucodistrofia cerebral puede aparecer a cualquier edad cuyo inicio vendrá definido por la interacción del defecto genético primario y una combinación de desencadenantes ambientales y/o factores genéticos desconocidos. (Tabla 1)

Fenotipo X-ALD	Descripción	Frecuencia relativa estimada
<b>Fenotipos en varones</b>		
Cerebral infantil	El déficit progresivo conductual, cognitivo y neurológico a menudo conduce a discapacidad total y muerte dentro de los 4 años posteriores al diagnóstico. El sello patológico es desmielinización cerebral inflamatoria.  Inicio a los 3-11 años de edad.	31-35 %
Adolescente	Similar a la forma cerebral infantil. Progresión más lenta que la forma infantil.  Edad de inicio 11-21 años.	4-7 %
Adrenomieloneuropatía (AMN)	Inicio a los 28+9 años, progresivo durante décadas.  Afecta principalmente la médula espinal, axonopatía inflamatoria con respuesta débil o ausente.  Aproximadamente el 40 % tienen o desarrollan afección cerebral con diferentes grados de reacción inflamatoria y progresión más rápida.	40-46 %
Cerebral del adulto	Demencia, alteraciones conductuales. Algunas veces deficiencias focales sin adrenomieloneuropatía previa.  Reacción inflamatoria de la sustancia blanca. La progresión es similar a la forma cerebral infantil.	20 %
Addison	Insuficiencia suprarrenal primaria sin afección neurológica aparente. Edad común de inicio antes de los 10 años. La mayoría desarrollan eventualmente AMN.	Varía con la edad. Hasta 50 % en la infancia.
Asintomática	Anormalidades bioquímicas y presencia de la mutación responsable sin alteraciones neurológicas o adrenales. Estudios detallados subsecuentes generalmente muestran hipofunción adrenal o datos sutiles de AMN.	Disminuye con la edad. Común en 40 años.
<b>Fenotipos en mujeres</b>		
Asintomático	Sin evidencia de afección adrenal o neurológica.	
Adrenomieloneuropatía media, moderada y severa	Los datos clínicos y patológicos son similares a AMN, pero con inicio menos severo y más tardío.	Aumenta con la edad. Aproximadamente 15 % en >40 años.
Afectación cerebral	Se observa rara vez durante la infancia y discretamente más común en edades adultos jóvenes y maduros.	Aproximadamente 2 %
Addison	Raro a cualquier edad.	Aproximadamente 1 %

**Tabla 1.** Fenotipos de X-ALD y manifestaciones clínicas.

## Análisis bioquímico en el diagnóstico de la X-ALD

La X-ALD se diagnostica mediante la determinación de los AGCML:

1. Incremento en suero o plasma y/o fibroblastos cultivados de ácido hexacosanoico (C26:0), ácido lignocérico (C24:0) y la relación entre ellos con el ácido behénico (C22:0) mediante cromatografía de gases (CG).
2. Incremento de la C26:0 en suero y/o la C26:0-LPC (lisofosfatidilcolina) en sangre total por cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).
3. Análisis del ácido fitánico y ácido pristánico en plasma y plasmalógenos en eritrocitos por CG para diagnóstico diferencial con otras enfermedades peroxisomales.

Estas pruebas son precisas en los varones al 100 %, y es ampliamente aceptada como una herramienta altamente precisa para el diagnóstico de varones de todas las edades. Sin embargo, en aproximadamente el 20 % de las mujeres con adrenoleucodistrofia el análisis de AGCML puede mostrar niveles normales y por lo tanto supone un resultado "falso negativo" para el individuo.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La X-ALD es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en el gen *ABCD1* (*ATP-Binding Cassette subfamily D, member 1*), localizado en Xq28. Este gen codifica una proteína de membrana transportadora peroxisomal, la ALDP (*adrenoleukodystrophy protein*), involucrada en el transporte de AGCML del citoplasma al lumen peroxisomal que posteriormente serán degradados mediante la  $\beta$ -oxidación.

El patrón de herencia de la X-ALD es recesivo ligado al cromosoma X. De este modo, los varones afectados presentan una mutación en hemicigosis y las mujeres son heterocigotas (portadoras), aunque debido a la variabilidad del mosaicismo producido por el fenómeno de lyonización, hasta el 50 % de las mujeres pueden presentar sintomatología. Como se ha comentado anteriormente, la expresión fenotípica de la X-ALD es muy amplia. Por razones que se desconocen aún, fenotipos distintos pueden aparecer en la misma familia por lo que se cree que podrían existir genes modificadores y también que podrían estar involucrados determinados factores ambientales en la expresividad clínica.

Ante la sospecha de X-ALD, el diagnóstico molecular permitirá identificar la mutación causante de la enfermedad, siendo imprescindible este estudio para el diagnóstico de portadoras, para el diagnóstico prenatal/preimplantatorio y para poder llevar a cabo un correcto consejo genético.

## Características del gen *ABCD1*

El gen *ABCD1* tiene aproximadamente 21 kb, contiene 10 exones y codifica un RNAm de 4,3 kb para la proteína ALDP de 745 aminoácidos. Anteriormente a la identificación de este gen, se pensaba que la X-ALD era causada por el gen que codificara la enzima lisosomal VLCS (*very long-chain acyl-CoA synthetase*), ya que su actividad se reduce significativamente en los pacientes con X-ALD. En la actualidad sabemos que esta enzima está codificada por el gen *SLC27A2*.

Las proteínas ABC comprenden un grupo de transportadores de una gran variedad de moléculas (desde iones a proteínas) a través de las membranas intra y extracelulares de las células eucariotas y procariontas. Hay al menos 49 genes identificados que codifiquen ABC-transportadores, algunos muy conocidos como el gen *CFTR*, causante de la fibrosis quística. Basados en la estructura y función de las proteínas, los genes ABC se clasifican en 7 subfamilias (nombradas de la A la G). La nomenclatura de estos genes comienza con "ABC" seguida de la letra correspondiente a la subfamilia a la que pertenece y seguida de un número que identifica el número de miembro dentro de cada subgrupo. La subfamilia D (ABCD) contiene 4 genes que codifican proteínas ABC peroxisomales: ALDP (*ABCD1*; MIM #300100), ALDPR (*ABCD2*; MIM \*601081), PMP70 (*ABCD3*; MIM \*170995) y PMP69 (*ABCD4*; MIM #614857).

## Polimorfismos y mutaciones en el gen *ABCD1*

Al menos 5 polimorfismos de nucleótido único (SNP) han sido descritos en el gen *ABCD1* (rs17782508, rs2301345, rs4148077, rs4148078 y rs3742801). Su estudio puede ser útil, sobre todo a nivel de investigación, para estudios de asociación en X-ALD y otras enfermedades peroxisomales y para las posibles implicaciones biológicas asociadas a estos SNPs.

Muchos laboratorios del mundo han realizado análisis de mutaciones en series muy amplias de pacientes con X-ALD en varios grupos étnicos. De estos estudios se deduce que en todos los pacientes con X-ALD se puede identificar la mutación causante si se analiza el gen completo. De momento, no han sido descritas mutaciones en la región promotora o deleciones completas del gen *ABCD1*. En marzo de 2020, la ALD Mutation Database, fruto de la colaboración internacional, tenía catalogadas más de 840 variantes causantes de enfermedad, así como variantes benignas. Estas referencias se pueden consultar en la web [www.adrenoleukodystrophy.info](http://www.adrenoleukodystrophy.info). De todas las mutaciones, aproximadamente el 55 % son mutaciones con cambio de sentido (*missense*), el 27 % por desplazamiento del marco de lectura (*frameshift*), el 10 % mutaciones sin sentido (*nonsense*), el 4 % pequeñas deleciones e inserciones en marco (*in-frame*) y el 4 % grandes deleciones de uno o más exones.

Aproximadamente el 69 % de las mutaciones son puntuales (sustitución de una base por otra), ocurriendo en un 67 % la sustitución de una purina por otra o de una pirimidina por

otra (transición). La mayoría de ellas están localizadas en sitios CpG. Aunque se han encontrado mutaciones a lo largo de todo el gen, la distribución de las mismas no es idéntica en todas sus regiones. El 40 % se localiza en el dominio transmembrana, el 30 % en el dominio ATP-binding y el 14 % en el exón 5. El resto de mutaciones (16 %) sí está repartido por todo el gen. Es esperable que la mayor frecuencia de mutaciones *missense* causantes de enfermedad se localicen en regiones de la proteína que son importantes para desempeñar su función.

La mutación más frecuente es la c.1415\_1416delAG (p.Gln472Argfs\*83) que consiste en una deleción de dos nucleótidos (AG) en las posiciones 1415-1416 del DNAC que produce un codon prematuro de parada en la posición 554 y la pérdida del dominio ATP-binding en la proteína ALDP que se predice como inestable e inactiva. A través de análisis de haplotipos se ha podido determinar el efecto fundador de esta mutación.

### **Correlación genotipo-fenotipo**

La X-ALD se caracteriza por presentar de manera generalizada una correlación genotipo-fenotipo poco relevante. Con respecto a mutaciones que causan una total ausencia de proteína, no se ha encontrado correlación entre las mismas y la gravedad de la enfermedad. De hecho, la mutación c.1415\_1416delAG ha sido identificada en pacientes con todos los fenotipos posibles de X-ALD. Otro hallazgo inquietante ha sido la presencia de cinco fenotipos distintos en una misma familia de seis individuos varones con la mutación *missense* c.1451C>G (p.Pro484Arg). Incluso en gemelos monocigotos se han observado diferentes fenotipos. Sin embargo, no puede ser descartado que determinadas mutaciones que confieran actividad residual a la enzima ALDP se asocien con un fenotipo más leve.

Por todo lo expuesto anteriormente, se cree que existen factores ambientales y genéticos que podrían contribuir al fenotipo. Se han propuesto y estudiado diversos genes que podrían ser modificadores de la enfermedad como *ABCD2* y *ABCD3* en los que se han estudiado la relación del fenotipo con la presencia de algunos SNPs, genes relacionados con el metabolismo de la vitamina B12 como *CBS* y *TCN2* o ciertos haplotipos HLA. Ninguno de los estudios realizados ha podido demostrar asociaciones significativas, probablemente porque no haya uno sino varios factores implicados y porque el número de sujetos disponibles para realizar estos estudios era muy bajo.

### **Análisis del gen *ABCD1***

La identificación de mutaciones en el gen *ABCD1* es realizada generalmente a través del análisis genómico. Hay que tener especial precaución durante el análisis con los cinco pseudogenes presentes en el genoma en las regiones cromosómicas 2p11 (2 copias), 10p11, 16p11 y 22q11. En los casos en los que no se localice la mutación a través del análisis de la secuencia de ADN, deberían emplearse otros métodos como PCR cuantitativa, MLPA o Southern blot para detectar largas deleciones, duplicaciones o reordenamientos cromosó-

micos. La disponibilidad de la NGS ha supuesto una gran oportunidad para detectar nuevos casos de X-ALD, especialmente ante las formas de presentación atípicas. Este análisis no está exento de limitaciones (p.ej. riesgo de falsos positivos por la presencia de pseudogenes o de falsos negativos por exceso de filtrado de variantes durante el análisis de datos).

### **Consejo genético y diagnóstico prenatal**

Si una mujer portadora está embarazada de un feto de sexo masculino, tendrá una probabilidad del 50 % de que éste herede la mutación y probablemente padezca la enfermedad. Si es de sexo femenino, tendrá una probabilidad del 50 % de que sea portadora, pudiendo padecer o no la enfermedad, que, en mujeres, se suele manifestar en la edad adulta. Entre el 4-19 % de los casos se han descrito mutaciones *de novo* y se han publicado raros casos de mosaicismo gonadal o gonosomal, en estos casos hay que tener en consideración que el riesgo de transmisión es diferente.

El análisis molecular es imprescindible para poder realizar el diagnóstico prenatal definitivo ya que la determinación de AGCML en células de la vellosidad corial o en amniocitos cultivados no permite distinguir entre un feto afecto (hemicigoto) y un feto portador (heterocigoto).

Dado que la X-ALD es una enfermedad grave y progresiva, la extensión del estudio familiar cobra especialmente importancia en la identificación presintomática de sujetos varones que podrían beneficiarse de un tratamiento precoz y en la detección de portadoras que podrían prevenir la transmisión de la enfermedad en su descendencia. Se estima que en el 15 % de las mujeres portadoras, los AGCML no están elevados por lo que sería fundamental también en estos casos realizar el estudio molecular.

### **Cribado neonatal**

El cribado neonatal puede ayudar a realizar un diagnóstico temprano de la X-ALD mediante la detección en sangre seca de AGCML (C26:0-LPC) por LC-MS/MS. Una detección temprana de AGCML elevados puede contribuir a un seguimiento prospectivo de la función suprarrenal y de la aparición de adrenoleucodistrofia cerebral. A finales de 2013, el estado de Nueva York en EEUU empezó a realizar las pruebas de cribado para la adrenoleucodistrofia en recién nacidos. En febrero de 2016, la adrenoleucodistrofia fue añadida al Panel primario de detección uniforme federal recomendado (RUSP) de EEUU. Desde entonces, otros estados han empezado a implementar la enfermedad en sus programas de cribado neonatal, o han iniciado los procesos correspondientes destinados a su implementación en sus actuales programas de cribado. Actualmente en 2020 ya hay varios países que han empezado a realizar programas piloto de cribado y en concreto en Europa se está realizando en Holanda, Alemania y Francia.



El seguimiento clínico en los varones presintomáticos con X-ALD afectos detectados a través del cribado se realiza por neuroimagen; la resonancia magnética es la técnica de imagen con o sin mejora de contraste que permitirá detectar de forma precoz los cambios progresivos en la materia blanca.

## Tratamiento

A día de hoy no existe un tratamiento curativo al 100 % para las diferentes formas de presentación de la adrenoleucodistrofia. Existen diferentes opciones que se están utilizando como tratamiento:

- a) **Terapia sustitutiva de esteroides suprarrenales:** la mayoría de pacientes varones desarrollan insuficiencia suprarrenal siendo a menudo la primera manifestación de la enfermedad; en estos pacientes esta terapia con corticoides es obligatoria, aunque no tiene ningún efecto sobre los síntomas neurológicos.
- b) **Trasplante de médula ósea:** en las primeras etapas de la adrenoleucodistrofia cerebral, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) puede detener la progresión de la desmielinización cerebral siempre y cuando el procedimiento se realice en una etapa muy temprana de la enfermedad tanto en niños como adolescentes. La eficacia del trasplante se basa en la renovación de las células de la microglía del cerebro deficientes para ALDP por células normales de la microglía que se originan a partir de las células madre de médula ósea del donante.
- c) **Terapia génica:** el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas (las propias células de la médula ósea del paciente) corregidas genéticamente ex vivo (fuera del cuerpo del paciente) con un vector lentiviral antes de reinfundirlas al paciente, pueden llegar a ser una opción terapéutica adicional. Ya se han realizado ensayos clínicos en pacientes con éxito.
- d) **Restricción dietética** de la ingesta de AGCML aunque por sí sola no tiene ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de estos.
- e) **El aceite de Lorenzo:** administración oral de ácido oleico en forma de triglicéridos (GTO), y ácido erúcico en forma de triglicéridos (GTE) en una proporción de 4:1. Hay estudios que indican que pasado un mes se consiguen normalizar niveles de AGCML en plasma en la mayoría de los pacientes con adrenoleucodistrofia, aunque varios ensayos clínicos han demostrado que el aceite no conseguiría mejorar la función neurológica o endocrina ni podría detener la progresión de la enfermedad.
- f) **Lovastatina:** aunque algunos estudios han demostrado que tiene un efecto sobre los AGCML, otros en cambio han dado resultados contradictorios, ya que si bien el tratamiento con lovastatina produce una pequeña disminución de los AGCML en plasma,

en cambio no tiene ningún efecto sobre los niveles de éstos a nivel celular puesto que los niveles de C26:0 en los eritrocitos y leucocitos no experimentaron cambios.

- g) **Terapia con antioxidantes:** algunos estudios han demostrado que los antioxidantes pueden contribuir a reducir el déficit neurológico. La combinación de múltiples antioxidantes del tipo N-acetilcisteína pueden llegar a normalizar los biomarcadores de daño oxidativo e inflamación en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. **ALDO INFO.** <https://adrenoleukodystrophy.info/2020> (12 febrero 2020).
2. **Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS.** Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie*, 2014;98:135–142.
3. **Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, Eichler F.** The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: An international collaboration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2019;104: 118–126.
4. **Hubbard, WC, Moser AB, Tortorelli S, Liu A, Jones D, Moser H.** Combined liquid chromatography-tandem mass spectrometry as an analytical method for high throughput screening for X-linked adrenoleukodystrophy and other peroxisomal disorders: Preliminary findings. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2006;89:185–187.
5. **Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I.** Bases bioquímicas y fisiopatológicas de las enfermedades peroxisomales. En: Flores Herrera O, Riveros Rosas H, Sosa Peinado A, Vázquez Contreras E, ed. *Mensaje Bioquímico*, Vol XXVII, MÉXICO, 2003: 1-23.
6. **Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M.** Adrenoleukodystrophy—neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016;12:606–615.
7. **Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, Cutting GR, Wanders RJ, Moser HW.** ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat.* 2001;18(6):499-515.
8. **Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, et al.** Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3, and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics.* 2011;12(1):41-50.
9. **Moser HW, Mahmood A, Raymond GV.** X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(3):140-51.
10. **Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB.** X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80(1):52-72.
11. **Wang Y, Busin R, Reeves C, Bezman L, Raymond G, Toomer CJ, Watkins PA, Snowden A, Moser A, Naidu S, Bibat G, Hewson S, Tam K, Clarke JT, Charnas L, Stetten G, Karczeski B, Cutting G, Steinberg S.** X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):160-6.
12. **Wiesinger C, Eichler FS, Berger J.** The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet.* 2015;8:109–121.

---

## COMISIÓN DE GENÉTICA

Pilar Carrasco Salas, Ana María Cuesta Peredo, Orland Díez Gibert, Emiliano González Vioque, Hada Macher Manzano, Josep Oriola Ambrós, Carmen Palma Milla, Carmen Prior de Castro, Raquel Rodríguez López, María Santamaría González, Cristina Torreira Banzas (Presidenta), Mónica Viejo Díaz.

## COMISIÓN DE DIAGNÓSTICO PERINATAL

Daisy Castiñeiras Ramos, Carmen Delgado Pecellin, José María Egea Mellado, Vanesa Escribano Hernández, Yolanda González Irazabal, Rosa M<sup>a</sup> López Galera, Lola Rausell Félix, Juan Robles Bauza, Hugo Rocha (*Presidente*), Olaia Rodríguez Fraga, Teresa Rodríguez Nieto, Raquel Yahyaoui Macías.

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

Dolors Balsells Roselló, Fernando Calvo Boyero, Anita Dayaldasani Khialani, Aleix Fabregat Bolufer, Nuria Giménez Gómez, Anna Merino González, Nayra Rico Santana (Presidenta), Manuel Rodríguez Espinosa, Teresa Rodríguez Nieto, Pastora Rodríguez Vázquez, Maite Serrando Querol, Maria Carme Villà Blasco, Jhonatan Alexander Wong Arteta.

ISBN: 978-84-09-21183-8 Mayo 2021 (Recibido para publicación Junio 2020)