

Adrénoleucodystrophie liée à l'X

Auteur : P. Aubourg

Service d'endocrinologie et de neurologie pédiatrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Inserm U745, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

***Correspondance : aubourg@paris5.inserm.fr**

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson
Date de création : Décembre 2007

[Résumé](#)
[Définition](#)
[Épidémiologie](#)
[Description clinique](#)
[Physiopathologie](#)
[Diagnostic](#)
[Diagnostic différentiel](#)
[Conseil génétique](#)
[Diagnostic prénatal](#)
[Prise en charge thérapeutique](#)
[Questions non résolues, état de la recherche](#)
[Références](#)

Résumé

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie neurodégénérative sévère liée à l'X. Elle associe une démyélinisation progressive du système nerveux central et périphérique, une insuffisance surrénale (maladie d'Addison) et une accumulation d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans le plasma, les fibroblastes et les tissus. Son incidence est de 1/17 000 naissances si on prend en compte les hémizygotés et les femmes hétérozygotés qui sont très souvent symptomatiques. Il existe deux phénotypes principaux : 1) une forme cérébrale démyélinisante qui touche les garçons entre 5 et 12 ans, et 35 % des hommes adultes ; 2) une forme limitée à une atteinte de la moelle épinière (adrénomyélonéuropathie, AMN) qui atteint les hommes adultes entre 20 et 50 ans, et 50 % des femmes conductrices hétérozygotés après l'âge de 40 ans. L'AMN se caractérise par une paraparésie spastique progressive. Une maladie d'Addison peut être, chez le garçon ou les hommes, la première manifestation de la maladie et rester le seul symptôme pendant des décennies jusqu'à l'apparition de signes neurologiques. L'ALD est la conséquence de mutation(s) du gène ABCD1 sans corrélation entre le génotype et le phénotype. Le diagnostic d'ALD repose sur le dosage des AGTLC dans le plasma qui permet d'identifier 100 % des garçons ou hommes atteints et 80 à 95 % des femmes conductrices. Ces faux négatifs rendent nécessaire de rechercher une mutation du gène ABCD1 chez toute femme suspecte d'être conductrice d'ALD. Le gène ABCD1 code pour une protéine transmembranaire peroxysomale qui a la structure d'un hémistransporteur de la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). La protéine ALD pourrait importer les AGTLC ou leurs dérivés CoA dans les peroxysomes où ils sont ensuite dégradés par un système de β -oxydation. L'élongation des acides gras à longue chaîne en AGTLC est augmentée dans les fibroblastes de patients ALD et contribue probablement à la surcharge tissulaire en AGTLC. La physiopathologie de l'atteinte cérébrale démyélinisante, de l'atteinte médullaire axonale et de l'insuffisance surrénale reste inconnue. Le rôle « toxique » des AGTLC n'est en particulier toujours pas démontré. Les mécanismes de déclenchement de la réaction inflammatoire qui survient dans les formes cérébrales d'ALD pourraient faire

intervenir une acylation anormale de certains gangliosides et phospholipides par les AGTLC. Ceux-ci induiraient une réaction immunitaire des macrophages cérébraux et des astrocytes exprimant à leur surface des molécules CD1 qui reconnaissent des antigènes lipidiques. La fréquence des mutations de novo du gène *ABCD1* est d'environ 8 %. Le conseil génétique se justifie dans l'ALD pour identifier : 1) les femmes à risque d'être conductrices ; 2) des garçons encore asymptomatiques sur le plan neurologique car ce n'est qu'à ce stade que la greffe de moelle osseuse allogénique est efficace ; 3) identifier des patients ALD avec insuffisance surrénale qui est une cause de mort subite. Le diagnostic prénatal (biopsie du trophoblaste ou amniocentèse) repose sur l'identification de la mutation du gène *ABCD1*, l'étude de l'expression de la protéine ALD, le dosage des AGTLC. La greffe allogénique de moelle osseuse est le seul traitement efficace des formes cérébrales d'ALD, à condition d'être effectuée au tout début de la maladie, en pratique quand les enfants sont neurologiquement asymptomatiques malgré des anomalies de la substance blanche à l'IRM cérébrale. Le traitement de l'insuffisance surrénale est indispensable mais n'influence pas l'évolution de l'atteinte neurologique. Le régime diététique (huile de Lorenzo) n'a aucun effet dans les formes cérébrales et l'AMN. Il pourrait réduire le risque de développer une atteinte cérébrale, s'il est administré avant l'âge de six ans.

Mots clés : Adréno-leucodystrophie ; Adréno-myélonéuropathie ; Maladie d'Addison ; Peroxysome ; Transporteur ABC ; Leucodystrophie ; Lié à l'X ; Greffe de moelle osseuse ; Cellules souches hématopoïétiques ; Thérapie génique.

Définition

L'adréno-leucodystrophie liée à l'X (ALD, OMIM 300 100) est une maladie génétique liée à l'X qui associe une démyélinisation du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP), une insuffisance surrénale et une accumulation des acides gras à très longue chaîne (AGTLC, acides gras ayant un nombre de carbones supérieur à 22). L'ALD est la conséquence de mutations du gène *ABCD1* (OMIM 300 371) codant pour la protéine ALD qui appartient à la sous-famille D des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) [29]. Toute mutation du gène *ABCD1* entraîne une perte de fonction de la protéine ALD qui est localisée dans la membrane des peroxysomes. L'ALD liée à l'X doit être clairement différenciée d'une entité clinique appelée « adréno-leucodystrophie néonatale » qui est une variante phénotypique du syndrome cérébrohépatorénal de Zellweger. Ce groupe de maladies transmis sur le mode autosomique récessif est dû à des mutations d'un des 12 gènes codant pour des peroxines impliquées dans la biogenèse des peroxysomes.

Tableau 1

Formes cliniques d'adréno-leucodystrophie liée à l'X	
Chez l'homme	Formes cérébrales démyélinisantes inflammatoires (5–12 ans) Formes cérébrales démyélinisantes non inflammatoires (10–15 ans) Adréno-myélonéuropathie (20–60 ans) Adréno-myélonéuropathie compliquée d'une atteinte cérébrale démyélinisante inflammatoire (20–45 ans) Insuffisance surrénale périphérique (maladie d'Addison) ^a : 5–40 ans Insuffisance gonadotrope (testiculaire) : > 20 ans
Chez la femme	Adréno-myélonéuropathie (40–50 ans) ^b

^a Une insuffisance surrénale périphérique peut rester la seule manifestation de l'ALD pendant plusieurs années ou décennies.

^b Les femmes ne développent jamais d'atteinte cérébrale démyélinisante, ni d'insuffisance surrénale.

Épidémiologie

L'incidence de l'ALD est de 1/17 000 naissances si on prend en compte les hémizygotés et les formes symptomatiques chez les femmes hétérozygotés [11].

Description clinique

Le phénotype clinique de l'ALD est complètement pénétrant après l'âge de 50 ans chez les hommes et partiellement pénétrant chez les femmes hétérozygotés conductrices (50 % d'entre elles manifestent des symptômes après l'âge de 40 ans et ce pourcentage augmente encore avec l'âge).

Les deux principaux phénotypes de l'ALD sont une atteinte cérébrale démyélinisante et une atteinte médullaire (moelle épinière) qui est la conséquence d'une atteinte à la fois démyélinisante et axonale [6,30] (*Tableau 1*). Les formes cérébrales démyélinisantes et médullaires se manifestent chez les hommes. Les femmes conductrices hétérozygotés ne développent que des formes médullaires.

Il existe deux phénotypes principaux : l'adrénomyélonéuropathie et une forme cérébrale démyélinisante.

Adrénomyélonéuropathie (AMN)

Décrit pour la première fois en 1981, ce phénotype est le plus fréquent, atteignant 60 % des hommes porteurs d'une mutation du gène *ABCD1* et également 50 % des femmes conductrices hétérozygotés d'ALD [6,30,40]. L'AMN se caractérise par l'apparition d'une paraparésie spastique progressive associée à des troubles de l'équilibre (par atteinte des cordons postérieurs de la moelle) et des troubles urinaires (dysurie, envies pressantes). Il s'y associe parfois des signes cliniques de neuropathie périphérique (démyélinisante, axonale ou les deux). Cette atteinte du nerf périphérique est en revanche fréquente sur le plan électrophysiologique, puisqu'elle est observée chez 60 % des hommes atteints d'AMN et environ 40 % des femmes conductrices hétérozygotés. Les premiers symptômes d'AMN apparaissent entre l'âge de 20 et 50 ans avec un pic entre 20 et 30 ans chez les hommes. Chez les femmes conductrices hétérozygotés, les premiers symptômes apparaissent habituellement après l'âge de 40 ans. Dans un tiers des cas, la paraparésie spastique évolue rapidement en cinq ans vers un handicap moteur significatif (marche avec une ou deux cannes) ; dans les deux tiers des cas restants, l'évolution est progressive sur 15 à 20 ans, sans cependant de rémission comme dans la sclérose en plaques. Le diagnostic est facilement évoqué devant une paraparésie spastique progressive associée à des troubles de la pallesthésie et des troubles urinaires. L'IRM cérébrale et l'IRM médullaire sont normales au début [6,25,30]. Elles ne montrent jamais de lésion prenant le gadolinium notamment au niveau de la moelle épinière. Quand la myélopathie s'aggrave, l'IRM médullaire montre une atrophie progressive [6]. L'IRM spectroscopie de proton met en évidence, après quelques années d'évolution, une diminution des concentrations de N-acétyl-aspartate (NAA) dans la substance blanche morphologiquement normale à l'IRM [14,19]. Les techniques de tenseur de diffusion et de transfert de magnétisation peuvent mettre en évidence des anomalies de signal dans les cordons postérieurs de la moelle [15,20].

Le diagnostic d'AMN peut être fait chez un patient chez lequel le diagnostic de maladie d'Addison (insuffisance surrénale périphérique) a été fait quelques années voire des décennies auparavant [4]. À l'inverse, le diagnostic d'insuffisance surrénale, clinique ou biologique, peut être fait seulement au moment où le diagnostic d'AMN est lui-même porté ou dans les années qui suivent chez les hommes atteints d'AMN. Chez les femmes conductrices hétérozygotés avec des symptômes d'AMN, l'existence d'une insuffisance surrénale avec des signes cliniques est exceptionnelle et l'existence d'une insuffisance surrénale biologique est rare [13]. D'une manière générale, une femme conductrice hétérozygote avec des signes d'AMN a une forme évolutive de la maladie de moindre gravité que chez les hommes ; la neuropathie périphérique est moins fréquente que chez les hommes mais les douleurs neurogènes sont plus fréquentes et plus sévères. Il n'existe cependant pas encore de marqueur biologique permettant de prédire l'évolutivité sur le plan individuel, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Trente-cinq pour cent des hommes atteints d'AMN développent dans un second temps une atteinte cérébrale démyélinisante (*voir ci-dessous*) [6,30]. Ce risque est majeur entre 20 et 30 ans. Il est établi qu'après l'âge de 45 ans, si un patient AMN a une IRM normale, il ne développera pas d'atteinte cérébrale démyélinisante. En pratique, une femme conductrice hétérozygote avec ou sans AMN ne développe jamais d'atteinte cérébrale. Celle-ci survient exceptionnellement chez des femmes porteuses d'une mutation du gène *ABCD1* sur un chromosome X et d'un réarrangement ou une délétion du deuxième chromosome X intéressant la région Xq28 où se trouve le gène *ABCD1*.

La ponction lombaire montre habituellement une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire avec un profil électrophorétique normal. Les potentiels évoqués visuels sont normaux ; les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC) montrent une augmentation de la latence des ondes I-V ; les potentiels évoqués somesthésiques (PES) et moteurs (PEM) des membres supérieurs et inférieurs montrent une augmentation de la latence des conceptions centrales (PES) et périphériques (PEM) [35,36]. Dans l'ordre d'apparition des anomalies, les PEATC deviennent d'abord anormaux, ensuite les PEM des membres inférieurs, puis les PES des membres inférieurs. L'électromyogramme (EMG) est habituellement normal. L'étude des vitesses de conduction des nerfs périphériques montre dans 60 % des cas une diminution de la conduction des nerfs sciatiques poplités internes et externes, des nerfs suraux témoignant d'une neuropathie démyélinisante, axonale ou mixte. Les vitesses de conduction des nerfs des membres supérieurs sont normales sauf parfois celles du nerf médian sensitif. La neuropathie périphérique n'a en règle que peu de conséquences cliniques chez les patients.

Formes cérébrales démyélinisantes

Elles touchent les garçons entre 5 et 12 ans, 35 % des hommes entre 20 et 40 ans, jamais les femmes conductrices hétérozygotes.

Formes cérébrales démyélinisantes de l'enfant

Elles évoluent en trois phases [6,27,30] :

- une phase latente sans signe clinique, même cognitif, avec l'apparition de lésions de démyélinisation à l'IRM cérébrale qui évoluent lentement ;
- une deuxième phase où apparaissent des signes cliniques contemporains d'une progression importante et rapide des lésions de démyélinisation qui deviennent inflammatoires (prise de gadolinium visible sur les séquences T1) ;
- une phase de stabilisation avec des séquelles motrices, sensorielles et cognitives majeures (état grabataire) pouvant conduire au décès.

Les formes cérébrales cliniquement asymptomatiques ne sont diagnostiquées que chez les enfants appartenant à des familles ALD connues (les enfants sont alors identifiés lors du conseil génétique) ou lorsque le premier symptôme est une insuffisance surrénale qui a été rapportée à une ALD. À ce stade, les enfants n'ont aucun signe clinique, neurologique ou cognitif anormal.

Les symptômes cliniques dépendent de la localisation des lésions de démyélinisation. Celles-ci débutent toujours dans des régions spécifiques :

- splénium du corps calleux (avec ensuite extension dans la substance blanche pariéto-occipitale) ;
- genou du corps calleux (avec extension dans la substance blanche frontale) ;
- voies pyramidales au niveau du tronc, des capsules internes de manière uni- ou bilatérale (avec extension vers les centres ovales de la substance blanche pariétofrontale) ;
- voies auditives au niveau du tronc (avec extension vers les lobes temporaux et circonvolutions de Heschl).

Bien que l'atteinte soit essentiellement sous-corticale, il existe une relativement bonne corrélation entre la topographie des lésions de démyélinisation et la nature des déficits cognitifs au début (au contraire de la sclérose en plaques), même si les fonctions de performance sont beaucoup plus tou-

chées que les fonctions verbales et ce jusqu'à un stade relativement évolué de la maladie.

Les formes pariéto-occipitales sont les plus fréquentes (début dans le splénium du corps calleux puis extension dans la substance blanche pariéto-occipitale en regard du cuneus). Les premiers symptômes consistent en des troubles cognitifs au niveau visuomoteur et visuospatial, un déficit de la mémoire immédiate et parfois une atteinte frontale par déconnection des lobes frontaux avec les lobes occipitaux. Ces déficits cognitifs ne sont mis en évidence que par une évaluation neuropsychologique approfondie. Apparaissent ensuite des troubles du comportement consécutifs aux déficits cognitifs à type de repliement sur soi-même, de troubles de l'attention, parfois d'agressivité et de troubles émotionnels, puis rapidement des troubles sensoriels (amputation du champ visuel, puis diminution de l'acuité visuelle ; surdité verbale), des troubles moteurs (syndrome pyramidal des deux membres inférieurs, troubles de la marche, ataxie cérébelleuse, hémiparésie) et parfois des crises convulsives (tonico-cloniques bilatérales ou latéralisées), des céphalées, voire même des signes d'hypertension intracrânienne (avec œdème au fond de l'œil). Une fois que les symptômes cliniques sont évidents, la maladie évolue très rapidement de semaine en semaine, au plus de mois en mois, avec la perte quasi complète de toutes les fonctions cognitives, une cécité corticale et une tétraplégie. Les enfants peuvent se stabiliser à ce stade avec une survie qui peut atteindre deux à trois décennies avec les conditions de prise en charge palliative actuelles.

Les formes frontales (débutant dans le genou du corps calleux) se traduisent essentiellement par un syndrome frontal (troubles de l'attention, troubles des fonctions exécutives) puis une hémiparésie. Elles apparaissent habituellement après l'âge de dix ans et évoluent plus lentement au début.

Les formes débutant au niveau des voies pyramidales restent longtemps asymptomatiques jusqu'au moment où apparaît une hémiparésie ou une diplégie, ensuite compliquée de troubles pseudobulbaires, puis d'une atteinte cognitive lorsque les lésions atteignent la substance blanche pariétofrontale.

Les formes débutant au niveau des voies auditives restent longtemps asymptomatiques jusqu'à l'apparition de lésions dans les lobes temporaux ; en fait, elles deviennent le plus souvent symptomatiques quand d'autres lésions de démyélinisation, occipitales ou frontales, apparaissent.

Les formes occipitales représentent environ deux tiers des formes cérébrales d'ALD, les formes frontales 20 %, les autres formes topographiques constituant le restant. Le diagnostic clinique repose avant tout sur l'imagerie. Lorsque les lésions sont déjà évoluées, le CT-scan montre une hypodensité bilatérale et symétrique de la substance blanche pariéto-occipitale ou frontale avec une prise de contraste à la périphérie des lésions. L'IRM cérébrale, plus sensible, montre des anomalies de signal (hyposignal en séquence T1, hypersignaux en séquence T2 et FLAIR) permettant de préciser la topographie des lésions, une atteinte fasciculaire associée ou isolée (voies auditives, voies pyramidales), le caractère inflammatoire des lésions (prise de gadolinium) qui traduit toujours des lésions évolutives [24,25,27]. La progression des lésions se fait typiquement d'arrière en avant dans les formes pariéto-occipitales et d'avant en arrière dans les formes frontales. Les lésions peuvent être asymétriques, se calcifier (rarement) et évoluer vers la cavitation et l'apparition d'une dilatation ventriculaire. L'apparition d'une atrophie corticale ne survient qu'à un stade plus tardif.

L'IRM-spectroscopie de proton est initialement strictement normale dans la substance blanche, d'apparence normale en IRM conventionnelle. Puis elle montre, avant l'apparition du moindre hypersignal en séquence FLAIR, une augmentation du rapport choline/créatinine. Une fois que les hypersignaux sont détectables en séquence FLAIR au cours de l'évolution de la maladie, on voit une diminution des concentrations de N-Acétyl-Aspartate une « pseudonormalisation » des concentrations de choline puis une diminution des concentrations de choline ; un pic de lactate peut être observé dans les régions inflammatoires [17,42]. Ce profil n'est pas du tout spécifique de l'ALD : il est observé dans beaucoup d'autres leucodystrophies et maladies démyélinisantes acquises. Une anomalie de l'IRM-spectroscopie ne permet pas à l'heure actuelle de prédire l'apparition de lésions de démyélinisation visibles en séquence T2 ou FLAIR. L'IRM-spectroscopie permet cependant de suivre et d'évaluer les effets des interventions thérapeutiques [42]. Les séquences de tenseurs de diffusion ne contribuent pas au diagnostic mais permettent d'affiner le caractère évolutif des lésions [18].

La ponction lombaire (hyperprotéinorachie sans augmentation du nombre des cellules ni aspect oligoclonal) est inutile au diagnostic.

L'étude des potentiels (visuels, auditifs, somesthésiques, moteurs) est également inutile au dia-

gnostic. Ils deviennent anormaux à un stade évolué de la maladie.

Comme pour les adultes avec une AMN, une atteinte cérébrale démyélinisante peut apparaître quelques années après l'apparition d'une insuffisance surrénale (souvent non diagnostiquée et limitée à une mélanodermie qui apparaît vers l'âge de trois ou quatre ans) ; le diagnostic clinique ou biologique d'une insuffisance surrénale peut être fait, là aussi, au moment du diagnostic de l'atteinte neurologique ou dans les mois ou années qui suivent.

D'une manière générale, la maladie évolue d'autant plus vite qu'elle débute tôt, les formes pariéto-occipitales ayant une évolution plus rapide que les formes frontales. En majorité, les formes cérébrales de l'enfant ont un pic d'apparition de signes cliniques entre six et sept ans, les premières lésions apparaissant en fait vers l'âge de quatre et demi à cinq ans.

Formes cérébrales démyélinisantes de l'adulte

Elles ont une évolution tout à fait identique aux formes cérébrales de l'enfant avec l'existence de formes occipitales ou de formes frontales [6,30]. La seule différence majeure est que la période initiale pendant laquelle les lésions de démyélinisation évoluent lentement sans manifestations évidentes, dure beaucoup plus longtemps, en règle cinq à dix ans. Cependant, une fois que les premiers symptômes cliniques deviennent évidents, contemporains de l'apparition de prise de gadolinium à l'IRM cérébrale, l'évolution est aussi rapide que chez l'enfant. La survie des adultes atteints de forme cérébrale au stade terminal de la maladie est en fait aujourd'hui moins longue que celle des enfants, probablement à cause d'une différence sur la nature, qualité des soins palliatifs donnés, mais également à cause de l'existence de facteurs de risque associés, qui majorent la survenue de complications.

Une atteinte cérébrale démyélinisante peut être diagnostiquée chez les adultes avant que ne soit diagnostiquée une AMN. Tous les adultes avec atteinte cérébrale démyélinisante présentent cependant des signes cliniques et électrophysiologiques d'atteinte médullaire. Comme indiqué précédemment, cette atteinte cérébrale peut survenir dans un second temps, après la survenue de signes cliniques d'AMN.

Formes cérébrales chroniques

Moins de 5 % des formes cérébrales démyélinisantes n'évoluent pas vers un stade inflammatoire [6]. Elles sont essentiellement observées vers l'âge de dix ans. Les lésions de démyélinisation évoluent très progressivement, aboutissant à une destruction de la myéline dans les régions pariéto-occipitales ou frontales. Ces formes se révèlent souvent par des troubles cognitifs qui ne sont pas diagnostiqués en tant que tels mais amènent souvent une prise en charge psychologique chez l'enfant, psychiatrique chez l'adulte. Bien que les patients présentent à l'évidence un syndrome frontal ou un syndrome pariétal, ce n'est souvent qu'à l'occasion d'une crise convulsive généralisée que le diagnostic est évoqué devant des anomalies en neuro-imagerie. Même en présence de lésions pariéto-occipitales importantes, les patients ne développent pas de troubles sensoriels visuels. Ils ne présentent pas non plus de troubles moteurs sauf lorsqu'à l'âge adulte une AMN apparaît.

Insuffisance surrénale (maladie d'Addison)

Celle-ci peut être la première manifestation de la maladie et rester le seul symptôme pendant des décennies jusqu'à l'apparition de signes neurologiques. Environ 70 % des patients atteints d'ALD finissent par développer à un moment de leur vie une insuffisance surrénale [4]. Celle-ci touche d'abord la fonction glucocorticoïde puis la fonction minéralocorticoïde. Les signes cliniques et biologiques n'apparaissent jamais avant l'âge de trois ou quatre ans : mélanodermie puis crise d'insuffisance surrénale aiguë avec son cortège habituel (douleurs abdominales, vomissements, hypotension, hypoglycémie, plus ou moins perte urinaire de sel). L'ALD est la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale chez le garçon après l'âge de quatre ans. Chez l'adulte, elle est la deuxième cause d'insuffisance surrénale après une origine auto-immune [26]. Le diagnostic d'insuffisance surrénale est souvent fait avec retard et peut parfois conduire au décès brutal en cas d'insuffisance surrénale aiguë [10]. L'existence ou l'absence d'insuffisance surrénale ne change en rien le pronostic de l'atteinte neurologique de l'ALD, pas plus que son traitement.

Insuffisance gonadique

Les adultes présentent souvent des signes biologiques d'insuffisance gonadique sans signes cliniques [2]. Parfois cependant, c'est devant des signes cliniques d'insuffisance gonadique que le diagnostic est évoqué, les patients ayant en règle toujours des signes d'AMN associés même mineurs. Il existe sur le plan histologique une atteinte des cellules de Leydig et de Sertoli. Les troubles de la spermatogénèse sont un peu plus fréquents chez les adultes atteints d'ALD sans que l'on ait véritablement une estimation précise de la fréquence de ces troubles par rapport à une population normale d'hommes. Les femmes conductrices hétérozygotes ne présentent aucune anomalie de la fonction ovarienne.

Patients « asymptomatiques »

Un patient porteur de la mutation du gène *ABCD1* peut être totalement asymptomatique à un moment donné de sa vie, que cela soit sur le plan neurologique ou endocrinien [6,30]. Une faible proportion d'adultes se présentent à l'âge de 50 ans avec des signes très modérés de paraparésie spastique et sont pratiquement asymptomatiques sur le plan fonctionnel. La pénétrance de l'ALD est cependant complète sur la base de l'existence d'un syndrome pyramidal des deux membres inférieurs, des signes de spasticité et d'une diminution modérée de l'activité physique.

Physiopathologie

La protéine ALD est un hémitransporteur ABC (pour ATP binding cassette) avec six domaines transmembranaires qui s'homodimérisent dans la membrane des peroxysomes pour être fonctionnel [22,29]. L'étude topologique de ce transporteur (avec son site de liaison à l'ATP dans le cytosol) suggère un rôle d'import de substrat(s) dans le peroxysome. On retrouve dans les fibroblastes de patients ALD un déficit d'oxydation (avec une activité résiduelle toujours supérieure à 20 %) des AGTLC. Les AGTLC ne peuvent être β -oxydés que dans les peroxysomes (au contraire des acides gras de chaînes plus courtes qui sont β -oxydés dans la mitochondrie). Les AGTLC doivent d'abord être convertis en dérivés CoA et transportés dans les peroxysomes pour y être β -oxydés. Il est possible, mais non prouvé, que la protéine ALD importe les AGTLC ou leurs dérivés CoA dans les peroxysomes. Il n'est cependant pas exclu que la protéine ALD importe d'autres substrats lipidiques et que l'accumulation d'AGTLC ne soit que secondaire à ce déficit de transport d'un autre substrat. S'il est observé dans les fibroblastes humains ou de souris ALD un déficit d'oxydation des AGTLC, ce même déficit d'oxydation n'est pas observé dans les tissus de souris ALD, y compris le cerveau. Il est possible que cette discordance soit due à des problèmes méthodologiques, mais la souris dont le gène codant pour l'AGTLC-CoA synthétase a été inactivé (l'enzyme codé par ce gène convertit les AGTLC en leurs dérivés CoA), présente bien un déficit d'oxydation des AGTLC dans les tissus, sans augmentation des concentrations d'AGTLC. Il ne semble donc pas exister un lien direct entre concentration d'AGTLC et dégradation de ces acides gras dans le peroxysome par la voie de la β -oxydation peroxysomale. L'élongation des AGTLC saturés et insaturés est augmentée dans les fibroblastes de patients ALD [23]. Ce phénomène qui contribue certainement à la surcharge d'AGTLC observée dans les tissus est également observé dans d'autres maladies génétiques peroxysomales intéressant la β -oxydation des AGTLC (déficits de la biogenèse des peroxysomes comme le syndrome de Zellweger, déficit en protéine D-bifonctionnelle, déficit en acyl-CoA oxidase). Des études chez la souris ALD indiquent que le métabolisme des AGTLC et la fonction de la protéine ALD sont liés au métabolisme du cholestérol [41].

La physiopathologie de l'atteinte médullaire, de l'atteinte cérébrale démyélinisante et de l'insuffisance surrénale reste inconnue [7,16]. Si on suspecte un lien entre l'accumulation normale d'AGTLC et les différents éléments de la pathologie (démyélinisation, atteinte axonale, insuffisance surrénale), les mécanismes de la « toxicité » des AGTLC ne sont pas connus. Il est à noter cependant que les concentrations d'AGTLC dans la substance blanche normale de patients atteints de différents phénotypes d'ALD sont corrélées à la gravité du phénotype. La souris ALD dont le gène *ABCD1* a été inactivé, présente un phénotype qui ressemble à une forme mineure d'AMN et on retrouve au niveau de la moelle épinière et du nerf périphérique de ces souris une atteinte modeste axonale [33]. L'étude

différentielle d'expression de gènes chez la souris ALD et dans le cerveau de patients ALD implique différentes voies pathologiques (stress oxydatif, anomalies mitochondriales, exitotoxicité médiée par les récepteurs NMDA qui sont présents à la surface des oligodendrocytes et de leurs prolongements) qui ne sont pas spécifiques à cette maladie neurodégénérative. La protéine ALD dans le système nerveux central est exprimée dans les oligodendrocytes, les astrocytes, la microglie, les cellules endothéliales mais pas dans les neurones. Une fois les premières lésions de démyélinisation apparues dans le cerveau, il survient donc fréquemment une réaction inflammatoire qui ressemble mais est différente de celle observée dans la sclérose en plaques avec activation microgliale, recrutement de macrophages cérébraux, production de TNF-alpha par les astrocytes, infiltration lymphocytaire T et B [21]. Les mécanismes de déclenchement de cette réaction inflammatoire ne sont pas connus. Il est possible, mais non prouvé qu'une modification des gangliosides et des phospholipides par les AGTLC puisse induire une réaction immunitaire des macrophages cérébraux et des astrocytes exprimant à leur surface les molécules CD1 qui reconnaissent des antigènes lipidiques.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur le dosage d'AGTLC dans le plasma (1 ml de plasma non hémolysé). Cette mesure permet d'identifier 100 % des garçons ou hommes atteints et, suivant les laboratoires, 80 à 95 % des femmes conductrices. Une femme peut donc être conductrice mais avoir des taux plasmatiques d'AGTLC normaux (y compris dans les fibroblastes).

Soixante-cinq pour cent des mutations du gène *ABCD1*, d'après le registre des mutations [43] conduisent à une absence de détection de la protéine ALD (Western-Blot, immunocyto-fluorescence) dans les fibroblastes ou les lymphocytes-monocytes du sang périphérique. Ce test peut donc être utilisé pour identifier les femmes à risque d'être hétérozygotes dans 65 % des familles ALD.

La recherche de mutation du gène *ABCD1* n'est utile au diagnostic que pour identifier avec certitude les femmes à risque d'être conductrices. Cette recherche de mutation du gène *ABCD1* doit être en fait systématique chez toute femme à risque d'être conductrice pour l'ALD. Chez les hommes, les faux négatifs avec le dosage plasmatique des AGTLC sont exceptionnels, si le prélèvement est fait le matin à jeun et si le plasma n'est pas hémolysé. Il n'y a guère qu'au Bangladesh où la consommation d'huile enrichie en acide érucique conduit à une diminution significative des AGTLC rendant le diagnostic plus difficile.

Diagnostic différentiel

Il n'y a pas à proprement parler de diagnostic différentiel dans les formes cérébrales de l'enfant comme de l'adulte. Dans la quasi totalité des cas, l'aspect des lésions de démyélinisation à l'IRM cérébrale est très évocateur du diagnostic. Chez l'enfant, les troubles du comportement sont parfois pris pour un syndrome d'hyperactivité avec troubles de l'attention (TDA/H). Pour le diagnostic de l'AMN, le diagnostic différentiel est celui de toute paraparésie spastique progressive incluant entre autres les formes progressives de scléroses en plaque, les différentes formes héréditaires de paraparésie spastique. Pour l'insuffisance surrénale périphérique, l'ALD est une cause à rechercher en priorité chez les garçons ou les hommes présentant cette atteinte endocrinienne.

Conseil génétique

Plus de 435 mutations différentes ont été identifiées [43], 53 % étant des mutations faux sens, les autres étant des délétions d'une ou plusieurs paires de bases, des mutations STOP, des mutations aux sites d'épissage, des délétions importantes du gène. En dehors de deux ou trois mutations un peu plus fréquentes, pratiquement chaque famille ALD a une mutation privée du gène *ABCD1*. La fréquence des mutations de novo est d'environ 8 % et il est donc fréquent à partir d'un cas index, d'identifier dans la famille plusieurs femmes conductrices de la maladie, des garçons et des hommes atteints d'une des

formes neurologiques d'ALD. Il n'y a aucune corrélation intra- ou interfamiliales entre le phénotype clinique, le génotype ou le phénotype biochimique [6,29]. L'adressage à une consultation de génétique se justifie dans l'ALD pour :

- identifier les femmes à risque d'être conductrices, et leur proposer la possibilité d'un diagnostic prénatal ;
- identifier des garçons encore asymptomatiques sur le plan neurologique. Seul le suivi neuroradiologique (IRM cérébrale tous les six mois) permettra de dépister une atteinte cérébrale démyélinisante à un stade précoce et de proposer, si un donneur HLA identique est trouvé, une greffe de moelle allogénique qui est la seule thérapie efficace ;
- même si cela est rare, l'insuffisance surrénale peut être cause de mort subite, et cette pathologie est souvent diagnostiquée avec retard.

L'absence de corrélation génotype-phénotype complique bien sûr le conseil génétique. Il est proposé que l'expression de gènes « modificateurs » puisse conférer une susceptibilité à développer une atteinte cérébrale démyélinisante et même intervenir dans la gravité de l'AMN [28]. Des facteurs environnementaux non identifiés interviennent certainement dans la variabilité phénotypique de l'ALD, plusieurs paires de jumeaux monozygotes vrais ayant développé une expression clinique différente de la maladie.

Diagnostic prénatal

Même si l'ALD ne se manifeste que dans 40 % des cas par une atteinte cérébrale chez l'enfant entre 5 et 12 ans, et même si c'est précisément pour ces formes cérébrales dépistées à un stade précoce que l'on peut intervenir avec efficacité sur le plan thérapeutique, il paraît raisonnable de proposer un diagnostic prénatal aux femmes conductrices hétérozygotes. Les modalités du diagnostic prénatal sont simples. D'abord, un diagnostic de sexe sur sang maternel et une ponction de trophoblastes entre 10 et 12 semaines sur lesquels la recherche de la mutation du gène *ABCD1* et l'étude de la protéine ALD (en direct, résultat dans les 24 heures) sont effectuées. Les mêmes tests peuvent être réalisés sur cellules trophoblastiques ou amniotiques en culture.

Quand la mutation du gène *ABCD1* n'est pas connue, le diagnostic prénatal repose sur le dosage des AGTLC qui nécessite trois à quatre semaines de mise en culture des cellules (trophoblastes ou cellules amniotiques) et/ou l'étude de la protéine ALD quand elle est absente chez le cas index.

On ne propose pas de diagnostic prénatal chez la conjointe d'un patient atteint d'AMN, même si ses filles, qui seront conductrices obligatoires, ont un risque significatif de développer une AMN à l'âge adulte.

Prise en charge thérapeutique

Le diagnostic d'ALD chez un garçon, un homme ou une femme conductrice symptomatique (qui représentent de plus en plus de cas index d'ALD) amène à effectuer une prise en charge psychologique et médicale de la pathologie chez le patient et sa famille proche, mais également souvent à une prise en charge de toute la famille en raison du faible pourcentage de mutation *de novo*.

Greffe allogénique de moelle osseuse

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement qui permet, lorsqu'il est effectué au tout début de la maladie, dans une fenêtre thérapeutique relativement étroite, de stabiliser ou de faire régresser les lésions cérébrales de démyélinisation [5,32,38]. On a actuellement un recul de plus de 16 ans chez plusieurs patients confirmant son efficacité. En pratique, cependant, ce traitement ne peut être proposé qu'à un nombre limité de patients en l'absence de dépistage systématique à la naissance. Ces patients sont : ceux chez lesquels la maladie s'est révélée d'abord par une insuffisance surrénale ; ceux chez lesquels la maladie a été diagnostiquée au décours du conseil

génétique et pour lesquels le suivi par IRM cérébrale faite tous les six mois systématiquement à partir de l'âge de quatre ans, a permis de dépister précocement une atteinte cérébrale démyélinisante ; plus rarement, des enfants âgés de plus de dix ans, chez lesquels les troubles cognitifs, conduisant à des difficultés scolaires vite remarquées, peuvent amener un diagnostic relativement précoce. La greffe de moelle osseuse est totalement inefficace et peut même aggraver la maladie une fois que des symptômes cliniques évidents sont apparus. Elle n'est possible que si un donneur ou un sang de cordon compatible est trouvé, en pratique dans moins de 50 % des cas pour les patients candidats à la greffe. La procédure reste associée à une lourde mortalité : 15 à 20 % chez l'enfant (GVH, déficit immunitaire persistant, etc...). Les premiers résultats indiquent que la greffe allogénique de moelle osseuse a la même efficacité chez l'adulte, avec cependant une morbidité et une mortalité plus lourdes. La greffe de moelle osseuse ne doit pas être proposée chez des patients asymptomatiques sur le plan neurologique (IRM cérébrale normale) et chez des patients ayant seulement une AMN (homme ou femme). L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cellules CD34+) génétiquement corrigées *ex vivo* pourrait être une alternative à la greffe allogénique de moelle osseuse [1,8,12]. Les risques de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont beaucoup moins importants, et le patient étant alors son propre donneur, cette approche pourrait être proposée à tous les patients ALD candidats à la greffe de moelle osseuse. Des résultats précliniques encourageants [1,8,12] devraient permettre d'envisager un premier essai clinique à court terme.

Traitement des formes cérébrales inflammatoires

Il n'existe malheureusement aucun traitement actuel de ces formes redoutables au plan pronostique [6,21,30]. De nouveaux essais thérapeutiques sont cependant en cours.

Traitement de l'AMN

Celui-ci repose sur une prise en charge symptomatique : rééducation motrice active et passive, traitement des troubles urinaires, traitement de la spasticité, de la douleur, de la fatigue. Il n'existe cependant pas de traitement permettant d'améliorer les troubles de l'équilibre, en dehors d'une rééducation motrice.

Un essai thérapeutique avec le Riluzole contre placebo est en cours d'évaluation chez les hommes et femmes atteints d'AMN.

Traitement de l'insuffisance surrénale

Celui-ci est extrêmement simple reposant sur la prescription d'hydrocortisone, voire de fludrocortisone quand la fonction minéralocorticoïde est déficitaire. L'insuffisance surrénale autorise, une fois traitée, une activité physique strictement normale, y compris la possibilité de faire du sport de compétition.

Huile de Lorenzo

Ce régime diététique qui repose sur une restriction alimentaire d'AGTLC et la prise d'huile enrichie en acide oléique et en acide érucique permet de normaliser en trois mois les taux plasmatiques d'AGTLC. Initié en 1988 en France, aux États-Unis et en Italie, ce traitement n'a aucun effet dans les formes inflammatoires cérébrales d'ALD [37,39] et ne modifie pas l'évolution de l'AMN [3,39]. Il persiste un doute sur la possibilité que ce traitement donné à titre préventif avant l'âge de six ans puisse diminuer de manière statistique (mais pas sur le plan individuel), la gravité de l'atteinte cérébrale quatre ans plus tard [31]. Il semble en effet que les patients « répondeurs » (c'est-à-dire normalisant leur concentration plasmatique d'AGTLC) au régime diététique aient un risque moindre à quatre ans de traitement, en terme de gravité de l'atteinte cérébrale. Il est clair cependant que ce régime diététique ne prévient pas, au sens strict du terme, la survenue d'une atteinte cérébrale, pas plus qu'il ne prévient la survenue d'une AMN à l'âge adulte. Si cette option thérapeutique est choisie, elle doit l'être en poursuivant, chez l'enfant comme chez l'adulte jusqu'à l'âge de 45 ans, le suivi neuroradiologique par une IRM cérébrale tous les six mois chez l'enfant (de l'âge de 4 à 12 ans) et tous les ans chez l'adolescent (> 12 ans) puis l'adulte afin de dépister une démyélinisation cérébrale de manière précoce. Malgré ses contraintes, c'est le seul examen qui permet de dépister une atteinte cérébrale démyélinisante précoce.

Traitement des formes cérébrales à un stade évolué

Les traitements ne sont que palliatifs mais d'une importance cruciale pour améliorer la qualité de vie des enfants et des adultes atteints : lutte contre la douleur (souvent engendrés par des accès de spasticité), lutte contre la spasticité, traitement des complications orthopédiques, alimentation par sonde gastrique ou gastrostomie pour permettre un apport nutritionnel suffisant.

Prise en charge psychologique

Celle-ci doit concerner non seulement le patient, mais également les frères et sœurs des garçons atteints, les parents, le conjoint et comme indiqué précédemment, bien souvent plusieurs membres de la même famille.

Questions non résolues, état de la recherche

- la fonction exacte de la protéine ALD [16,22] : des systèmes de reconstitution de lipoperoxyosomes avec import de la protéine ALD devraient permettre de résoudre ce point important ;
- les relations entre l'accumulation des AGTLC, leur oxydation dans les peroxysomes, leur synthèse et les concentrations intracellulaires de cholestérol et autres stérols [9,22] ;
- l'identification de gènes modificateurs du phénotype : en cours d'identification par une approche de gènes candidats et l'étude de grandes familles.
- les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte axonale dans l'AMN (secondaire à une atteinte de l'oligodendrocyte ?), de la démyélinisation initiale au niveau cérébral, de la réaction inflammatoire, et leurs traitements spécifiques [7,16,21] ;
- la possibilité que la surexpression du gène *ABCD2* codant pour la protéine ALD-related puisse compenser en partie l'absence fonctionnelle de la protéine ALD. Des études *in vitro* et chez la souris ALD suggèrent fortement cette possibilité. Des essais sont en cours afin d'augmenter l'expression du gène *ABCD2* chez les patients ALD [22,34] ;
- la possibilité de diminuer les concentrations d'AGTLC dans le système nerveux en inhibant leur synthèse et/ou en modulant le métabolisme du cholestérol cérébral [22,34].
- les effets bénéfiques d'une approche de thérapie génique reposant sur l'autotransplantation de cellules souches hématopoïétiques (cellules CD34+) génétiquement corrigées *ex vivo* avec un vecteur dérivé du virus lentiviral.

Références

- [1] Asheuer M, Pflumio F, Benhamida S, *et al.* Human CD34+ cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3557–62.
- [2] Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl* 1997; 20:315–21.
- [3] Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, *et al.* Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;322:1860–6.
- [4] Aubourg P, Chaussain JL. Adrenoleukodystrophy presenting as Addison's disease in children and adults. *Trends Endocrinol Metab* 1991;2:49–52.
- [5] Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau F, *et al.* A two-year trial of oleic and erucic acids (Lorenzo' oil) as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993;329:745–53.

- [6] Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Moser HW, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Dds. Elsevier; 1996. p. 447–83.
- [7] Aubourg P, Dubois-Dalcq M. The X-linked adrenoleukodystrophy enigma: how does the ALD peroxisomal transporter mutation affect CNS glia? *Glia* 2000;29:186–90.
- [8] Benhamida S, Pflumio F, Dubart-Kupperschmitt A, *et al.* Transduced CD34+ cells from adrenoleukodystrophy patients with HIV-derived vector mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice. *Mol Ther* 2003; 7:317–24.
- [9] Berger J, Gartner J. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1721– 32.
- [10] Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4849–53.
- [11] Bezman L, Moser AB, Raymond GV, *et al.* Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001;49:512–7.
- [12] Cartier N. Gene therapy strategies for X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Mol Ther* 2001;3:357–61.
- [13] el-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, Ladenson PW. Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:856–60.
- [14] Dubey P, Fatemi A, Barker PB, *et al.* Spectroscopic evidence of cerebral axonopathy in patients with «pure» adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2005;64:304–10.
- [15] Dubey P, Fatemi A, Huang H, *et al.* Diffusion tensor-based imaging reveals occult abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol* 2005;58:758–66.
- [16] Dubois-Dalcq M, Feigenbaum V, Aubourg P. The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy (ALD), a demyelinating peroxisomal disorder. *Trends Neurosci* 1999;22:4–12.
- [17] Eichler FS, Barker PB, Cox C, *et al.* Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2002;58:901–7.
- [18] Eichler FS, Ito R, Barker PB, *et al.* Proton MR spectroscopic and diffusion tensor brain MR imaging in X-linked adrenoleukodystrophy: initial experience. *Radiology* 2002;225:245–52.
- [19] Fatemi A, Barker PB, Ulug AM, *et al.* MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;60: 1301–7.
- [20] Fatemi A, Smith SA, Dubey P, *et al.* Magnetization transfer MRI demonstrates spinal cord abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2005;64:1739–45.
- [21] Hudspeth MP, Raymond GV. Immunopathogenesis of adrenoleukodystrophy: Current understanding. *J Neuroimmunol* 2006 [Epub ahead of print].
- [22] Kemp S, Wanders RJ. X-linked adrenoleukodystrophy: Very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Mol Genet Metab* 2007;90:268–76.
- [23] Kemp S, Valianpour F, Denis S, *et al.* Elongation of very long-chain fatty acids is enhanced in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2005;84:144–51.
- [24] Kumar AJ, Rosenbaum AE, Naidu S, *et al.* Adrenoleukodystrophy: correlating MR imaging with CT. *Radiology* 1987;165:497–504.
- [25] Kumar AJ, Köhler W, Kruse B, *et al.* MR findings in adult-onset adreno-myeloleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1227–37.
- [26] Laurenti S, Aubourg P, Calcinaro F, *et al.* Etiologic diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flow-chart of immune and biochemical marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3163–8.
- [27] Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, *et al.* Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61:369–74.

- [28] Maestri NE, Beaty TH. Predictions of a 2-locus model for disease heterogeneity: application to adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet* 1992; 44:576–82.
- [29] Mosser J, Douar AM, Sarde CO, *et al.* Putative X-linked adrenoleuko-dystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993;361:726–30.
- [30] Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3257–301.
- [31] Moser HW, Raymond GV, Lu SE, *et al.* Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005;62:1073–80.
- [32] Peters C, Charnasi LR, Tan Y, *et al.* Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881–8.
- [33] Pujol A, Hindelang C, Callizot N, Bartsch U, Schachner M, Mandel JL. Late onset neurological phenotype of the X-ALD gene inactivation in mice: a mouse model for adrenomyeloneuropathy. *Hum Mol Genet* 2002;11:499–505.
- [34] Pujol A, Ferrer I, Camps C, *et al.* Functional overlap between ABCD1 (ALD) and ABCD2 (ALDR) transporters: a therapeutic target for X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2004;13:2997–3006.
- [35] Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, *et al.* Neurophysiologic follow-up of long-term dietary treatment in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1999;52:810–6.
- [36] Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, *et al.* Neurophysiological abnormalities in adrenoleukodystrophy carriers. Evidence of different degrees of central nervous system involvement. *Brain* 1997;120:1139–48.
- [37] Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, *et al.* Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989;39:1415–22.
- [38] Shapiro E, Krivit W, Lockman L, *et al.* Long-term beneficial effect of bone marrow transplantation for childhood onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000;356:713–8.
- [39] Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M. Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991;13:274–9.
- [40] Van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001;49:186–94.
- [41] Weinhofer I, Forss-Petter S, Kunze M, Zigman M, Berger J. X-linked adrenoleukodystrophy mice demonstrate abnormalities in cholesterol metabolism. *FEBS Lett* 2005;579:5512–6.
- [42] Wilken B, Dechent P, Brockmann, *et al.* Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of children with adrenoleukodystrophy before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Neuropediatrics* 2003; 34:237–46.
- [43] X-linked Adrenoleukodystrophy Database. <http://www.x-ald.nl/>.