



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Adrenoleucodistrofia

Medico responsabile: Dott. Marco Cappa - tel. 06/68592935 - marco.cappa@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Salvati, piano 2)

## ADRENOLEUCODISTROFIA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di dicembre 2012)*

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	2
1.1 Definizione.....	2
1.2 Classificazione.....	2
1.3 Epidemiologia.....	2
<b>2. Diagnosi</b> .....	3
2.1 Sospettare le ALD.....	3
2.2 Criteri diagnostici.....	3
2.5 Follow-up .....	6
<b>3. Terapia</b> .....	6
<b>4. Implementazione del PDTA</b> .....	6
<b>Allegati</b> .....	8
<b>Bibliografia</b> .....	10

## 1. Inquadramento della malattia

### 1.1 Definizione

L'adrenoleucodistrofia X-linked è una malattia ereditaria legata al cromosoma X che determina un accumulo di acidi grassi a catena molto lunga sia nel sistema nervoso centrale, determinando un progressivo e severo coinvolgimento, sia nelle ghiandole surrenaliche e nelle gonadi, con conseguente ridotta risposta agli stimoli ACTH ed LH. Il principale difetto biochimico è l'anormale accumulo di VLCFA (very long chain fatty acids) in particolare C26:0 (acido esacosanoico) e C24:0 (tetracosanoico). Ciò è dovuto alla ridotta capacità di questi pazienti di degradare tali sostanze all'interno dei perossisomi. Il gene responsabile è stato identificato (ABCD1) ed è localizzato nel braccio lungo del cromosoma X. La proteina che viene codificata dal gene ABCD1 è parte di un trasportatore di membrana dei perossisomi che impedisce l'ingresso degli acidi a catena molto lunga nei perossisomi con ridotta degradazione degli stessi. Sono state identificate più di 400 differenti mutazioni ([www.x-ald.nl](http://www.x-ald.nl)).

Alla nascita non sono presenti caratteristiche fenotipiche che fanno sospettare la patologia. L'adrenoleucodistrofia (ALD) può manifestarsi in due forme distinte, non necessariamente correlate ad un differente difetto genico: a) la forma cerebrale (C-ALD) più comune nell'infanzia (4 – 8 anni) che porta alla disabilità totale in 2 anni e b) la forma più lieve definita adrenomieloneuropatia (AMN) che si manifesta intorno ai 20-30 anni con paraparesi di vario grado e porta ad handicap severo attorno alla 5° – 6° decade. Circa il 30% dei pazienti con AMN mostrano anche un coinvolgimento cerebrale. Circa il 70% dei pazienti presenta una forma di Addison conclamata. Non c'è correlazione fra sintomi neurologici e grado di iposurrenalismo. Le femmine portatrici sane della patologia possono sviluppare, nel 33-60% dei casi, una sintomatologia AMN-like dopo la 4° – 5° decade.

### 1.2 Classificazione

La neuropatologia aiuta a distinguere le due forme di ALD. La forma cerebrale (C-ALD) si associa alla presenza di lesioni demielinizzanti ed infiammazione (che possono ricordare la Sclerosi multipla, anche se sono distinguibili per l'aspetto soprattutto macroscopico), ad aumentata espressione di citochine, ridotto numero di oligodendrociti, che vanno spesso in apoptosi. Al contrario, l'AMN appare come un'assonopatia che coinvolge in maniera più severa la corda spinale.

### 1.3 Epidemiologia

Le indagini più recenti hanno permesso di stimare una frequenza di 1:42,000 maschi e di 1:17.000 se calcoliamo sia le eterozigoti femmine che i maschi affetti, non c'è una distribuzione geografica particolare. La prognosi è in relazione al fenotipo che varia dalle forme rapidamente ingravescenti (forma infantile e adolescenziale) a forme più stabili nel tempo che hanno evoluzione molto lenta. Le forme infantili quando hanno una compromissione cerebrale massiva possono in uno o due anni peggiorare fino allo stato vegetativo con possibile exitus quando la demielinizzazione colpisce il midollo spinale a livello del tronco.

## 2. Diagnosi

### 2.1 Sospettare le ALD

E' importante valutare i vari sintomi in relazione all'età. In età infantile fino alla pubertà i pazienti si possono presentare con un'associazione di sintomi neuropsichiatrici non chiari (perdita del rendimento scolastico abituale), insorgenza di strabismo o disturbi della visione, insorgenza di ipoacusia, colorazione della cute brunastra (Addison), disturbi della deambulazione (atassia). In età adolescenziale il quadro è molto simile a quello infantile anche se i segni neurologici possono essere più sfumati. In età adulta il segno clinico più evidente è la malattia di Addison associata ad iniziali disturbi della deambulazione (iniziale atassia) o soltanto l'iposurrenalismo isolato. In tutte le età è possibile presentare un particolare tipo di alopecia con capelli fragili e sottili.

### 2.2 Criteri diagnostici

Oltre che mediante una corretta anamnesi familiare, valutazione della linea materna con storia di malattia neurologica, la diagnosi viene effettuata mediante lo studio dei VLCFA. Anche le portatrici, accertate alla indagine molecolare, possono presentare elevati livelli di VLCFA, sebbene nel 3-20% dei casi questi possano essere normali.

Gli acidi grassi a catena lunga da 22 a 26 atomi di carbonio (VLCFA) vengono estratti con una procedura di estrazione liquido-liquido e simultanea derivatizzazione a metilesteri per essere successivamente analizzati in gascromatografia/spettrometria di massa utilizzando come metodo di quantificazione la diluizione isotopica. Questa metodica è riconosciuta come la migliore procedura di riferimento per analisi quantitative. Ogni seduta di analisi viene verificata dall'utilizzo di un plasma di controllo certificato ERNDIM (European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism) e mensilmente da controlli di qualità esterni ERNDIM. I risultati per l'acido a 22 (acido docosanoico o behenico), 24 (tetracosanoico o lignocerico), 26 (acido esacosanoico o cerotico) atomi di carbonio sono espressi in  $\mu\text{mol/L}$ . Sono utilizzati anche i rapporti tra gli acidi cerotico/behenico (C26/C22) e lignocerico/behenico (C24/C22), utili nella diagnosi delle portatrici e nel monitoraggio terapeutico. I valori normali sono: acido cerotico (C26) 0.1-0.9  $\mu\text{mol/L}$ ; rapporto C26/C22 0.002-0.020; rapporto C24/C22 0.74-1.30. L'analisi viene eseguita su plasma. Il prelievo di sangue 3 ml deve essere posto in provette contenenti EDTA (provetta da emocromo). La provetta appena giunge in laboratorio viene centrifugata a 2500 giri per 10 minuti per separare il plasma dalla parte corpuscolare. Il plasma viene prelevato e posto in provette eppendorf a chiusura ermetica (safe-lock) e congelate a  $-20^{\circ}\text{C}$  fino al momento dell'analisi. La stabilità del campione di plasma congelato è di 6 mesi. Ovviamente l'analisi mutazionale è entrata nella consuetudine diagnostica e quindi risulta essere l'analisi confirmatoria. Ora è possibile eseguire lo screening molecolare con un sistema basato su un protocollo che prevede l'estrazione mediante High-performance-liquid-chromatography (DHPLC).

#### Percorso diagnostico

1. INDIVIDUAZIONE PROBANDO: da parte dello specialista che ha individuato il sospetto (neurologo, endocrinologo, oculista, otorinolaringoiatra ecc.)
2. VALUTAZIONE NEUROLOGICA ED ENDOCRINOLOGICA: Anamnesi, valutazione clinica
3. VALUTAZIONE DEI VLCFA E ORMONALE
4. STUDIO NEURORADIOLOGICO ED ELETTROFISIOLOGICO
5. TEST GENETICO DI CONFERMA
6. TEST NEUROPSICOLOGICI
7. VALUTAZIONE DEGLI ALTRI SPECIALISTI IN RELAZIONE AL QUADRO CLINICO.

Una volta diagnosticato impostare il follow up coinvolgendo i presidi territoriali quando il quadro clinico è compromesso, attivando il percorso di assistenza domiciliare.

#### Diagnostica neurologica

Naturalmente la RMN dell'encefalo e midollo con e senza m.d.c sono indispensabili per la diagnostica delle lesioni demielinizzanti.

Gli aspetti che vanno valutati sono:

- 1) **Alla Risonanza Magnetica** (esame morfologico)
  - Sequenze SE, TSE, FLAIR e DWI
  - Immagini T1 e T2 pesate
  - Piani: sagittali, assiali e coronali
  - MDC: immagini T1 sagittali, assiali e coronali

- 2) Alla Spettroscopia protonica (H-MRS)
  - Sequenza PRESS : Single voxel (posizionamento del volume campione in corrispondenza della lesione)
  - CSI (TR/TE: 1500/135): multivoxel (area di interesse comprendente le lesioni frontali e/o occipitali)
  - Valutazione qualitativa di Cho, Crea, e NAA e del valore dei loro rapporti
- 3) Valutazione dei valori del tensore di diffusione per evidenziare iniziali alterazioni di demielinizzazione

Pattern evidenziabili con R.M. morfologica (secondo Loes DJ., Neurology, 2003)

Pattern 1: sostanza bianca parieto-occipitale

Pattern 2: sostanza bianca frontale

Pattern 3: tratti cortico-spinali

Pattern 4: sostanza bianca cerebellare

Pattern 5: associazione di alterazioni frontali e parieto-occipitali

#### PUNTEGGIO ASSEGNATO ALLE ALTERAZIONI RM MORFOLOGICHE

Sostanza bianca parieto-occipitale (max: 4)	Vie uditive (max: 4)
Sostanza bianca temporale anteriore(max: 4)	Corpi genicolati mediali
Sostanza bianca frontale (max: 4)	Braccio del collicolo inferiore
Periventricolare	Lenisco laterale
Centrale	Ponte
Subcorticale	Fibre proiettive (max: 2)
Atrofia locale	Capsula interna
Corpo calloso (max: 5)	Tronco encefalico
Splenio	Cervelletto (max: 2)
Corpo	Sostanza bianca
Ginocchio	Atrofia
Atrofia splenio	Gangli della base (max: 1)
Atrofia ginocchio	Atrofia globale (max: 4)
Vie visive (max:4)	Lieve
Radiazioni ottiche	Moderata
Ansa di Mayer	Severa
Corpi genicolati laterali	Tronco encefalico
Tratti ottici	

**N.B.** Ciascuna area ha punteggio 0 se non è interessata, 0.5 se l'interessamento è unilaterale e 1 se la lesione o l'atrofia è bilaterale. **Il punteggio massimo equivale a 34**; un punteggio uguale o maggiore di 1 viene considerato anomalo

La valutazione dei potenziali evocati uditivi, visivi e somatosensoriali sono metodologie diagnostiche che hanno importanza soprattutto nella diagnosi delle compromissioni neurologiche.

Valutazione della funzionalità vescicale mediante studio uro dinamico sia nei pazienti con compromissione centrale che le forma con compromissione prettamente periferica.

#### Diagnostica endocrinologica

Per quanto riguarda la diagnostica endocrinologica è quella dell'ipossurrenalismo primitivo (a genesi surrenalica), quindi con il dosaggio di plasmatico di ACTH, cortisolo, renina, aldosterone. Nei casi in cui si abbiano valori di ACTH modestamente elevati con cortisolo plasmatico nei limiti sarà necessario procedere al test al Syncathen (0,25 mg e.v, bolo) per valutare la risposta del cortisolo plasmatico a 60 minuti dalla somministrazione. In fase adolescenziale tarda o adulta oltre che la funzionalità surrenalica si deve valutare la funzionalità gonadica con studio di FSH, LH, testosterone, inibina B.

### Diagnostica neuropsicologica

La valutazione neuropsicologica si può basare su di una testologia specifica, Quindi con una valutazione mediante batteria di test reattivi psicologici (stato della percezione, della memoria, dell'intelligenza). Per lo stato di intelligenza – ESAME NEUROPSICOLOGICO BREVE (16-85 aa); SCALE WECHESLER: WPPSI (4-6aa); WISC-R (6 anni e 2 mesi – 16 anni e 11 mesi in poi). Per lo stato della percezione TPV (4-11 anni); BENDER (dai 5 anni in poi). Per lo stato della memoria: I DISTURBI DELLA MEMORIA E IL LORO ESAME PSICOMETRICO DI REY. Per lo stato emotivo RORSCHACH; WARTEGG (metodo di A.Crisi).

### Valutazione della funzionalità visiva

L'ALD può causare riduzione della funzionalità visiva per interessamento della via nervosa retino-corticale ed esprimersi in termini di riduzione dell'acuità visiva, alterazione della sensibilità al contrasto, riduzione della soglia luminosa differenziale nel campo visivo, alterazioni del senso cromatico ma anche presentarsi senza una chiara alterazione della funzionalità soggettivamente apprezzabile che può riscontrarsi in alterazione della risposta evocata a livello corticale (potenziali evocati visivi - PEV) e/o in alterazioni della morfologia della papilla ottica al fundus oculi. Lo scopo dello studio oftalmologico in questi pazienti è quello di osservare cambiamenti della risposta evocata da stimoli strutturati (pattern) e da stimoli non strutturati (flash), variazioni della morfologia della papilla ottica e variazioni dell'acuità visiva. È fondamentale che i pazienti che dovranno effettuare lo studio dei PEV vengano sottoposti a visita oculistica completa in quanto vanno verificate le condizioni che potrebbero portare ad una alterazione dei PEV non dipendenti dai fattori legati alla ALD.

### PEV

morfologia		Ampiezza (rispetto ai nostri riferimenti normativi)		Latenza (rispetto ai nostri riferimenti normativi)	
Alterazione lieve	0,5	Riduzione di 1-3 $\mu\text{V}$	0,5	Aumento < 5 msec	0,5
Alterazione moderata	1	Riduzione di > 3 $\mu\text{V}$	1	Aumento > 5 msec	1
Profonda destrutturazione	2	Riduzione di > 5 $\mu\text{V}$	2	Aumento > 10 msec	2

### Acuità visiva (corretti eventuali vizi rifrattivi ed assenza di ambliopia)

Riduzione monolaterale: < 1/10 0,5  
< 2/10 1  
< 3/10 2  
> 3/10 3

per riduzioni bilaterali aggiungere 0,5

### Aspetto morfologico della papilla ottica

Comparsa di lieve pallore settoriale: 0,5  
Comparsa di lieve pallore diffuso: 1  
Comparsa di modesto pallore: 2  
Comparsa di marcato pallore: 3

per riduzioni bilaterali aggiungere 0,5

Conclusioni: lo score uguale o superiore ad 1 è da considerarsi anomalo.

### Altre valutazioni

È opportuno completare le indagini attraverso una valutazione della funzionalità respiratoria e della polisonnografia.

## 2.3 Follow-up

Nei pazienti con compromissione cerebrale infiammatoria le indagini che devono essere eseguite sono:

Ogni 6 mesi: VLCFA, ACTH, renina, elettroliti, colesterolo, trigliceridi, Colesterolo HDL, LDL, emocromo con conta piastrine. Valutazione neurologica.

Ogni anno: PEV, PEU, PES, RMN encefalo e midollo e testologia neuropsicologica (se possibile)

Nei pazienti con forma senza compromissione centrale:

Ogni 6 mesi: VLCFA, ACTH, renina, elettroliti, colesterolo, trigliceridi, Colesterolo HDL, LDL, emocromo con conta piastrine, testosterone, FSH, LH. Valutazione neurologica.

Ogni anno: PES, PEV e PES, Ogni 2 -3 anni RMN encefalo e midollo e testologia neuropsicologica

Specialisti da coinvolgere

Neurologo esperto in elettrofisiologia, endocrinologo, dietologo, psicologo, neuro radiologo, ematologo esperto in BMT, oculista, neuroriabilitatore, bronco pneumologo, Otorinolaringoiatra, Oculista, Laboratorista esperto in malattie metaboliche, Laboratorista esperto in biologia molecolare, fisioterapista, bronco pneumologo, Ematologo esperto in trapianto di midollo.

Nella prima fase diagnostica è fondamentale l'impegno di Endocrinologo, neurologo, Laboratoristi, neuroradiologi, Ematologo.

Nelle fasi successive in relazione al quadro di disabilità saranno impegnati Endocrinologo, Neurologo, Neuroriabilitatore, fisioterapista, Dietologo.

## 3. Terapia

La reale terapia è il trapianto di cellule staminali. Recentemente è stato proposto anche il trapianto genico dal gruppo di Patrick Aubourg di Parigi, sono ancora terapie non consolidate, ma in alcuni casi estremamente selezionati è possibile proporre il trapianto di midollo osseo da donatore. Il problema rimane il criterio d'inclusione al trapianto. Recentemente abbiamo proposto uno score che avrebbe come scopo quello di individuare i pazienti con iniziale grado di danno che può far supporre ad un rapido peggioramento ma con compromissione neurologica estremamente iniziale. I risultati più efficaci si sono ottenuti nei casi in cui la demielinizzazione è stata estremamente iniziale. Pertanto per accedere al trapianto si dovrebbe valutare lo score neuro radiologico, immunologico, endocrinologico, neurologico compreso di valutazione neurofisiologica.

Attualmente la terapia proponibile (nel 70% dei casi con Addison) rimane quella steroidea con Hydrocortison alla dose di 10-20 mg/m<sup>2</sup>/die e nei rarissimi casi in cui è compromessa la glomerulare surrenalica associata al Florinef 0,1-0,2 mg/die.

Da un punto di vista nutrizionale è necessario ridurre l'apporto di cibi con VLCFA (esistono diete a basso contenuto di VLCFA che devono essere fornite ai pazienti con il contributo di una dietista per spiegare sia il tipo di alimento che le modalità di somministrazione). Inoltre per ridurre i livelli plasmatici di VLCFA esistono due presidi quali l'olio di Lorenzo (composto a base di acido erucico e trioleato) o l'Adrenomix che ha in aggiunta dell'acido linoleico coniugato(CLA). Recentemente abbiamo dimostrato che con la terapia a base di Adrenomix vi è un passaggio intrarachideo del CLA mentre sia trioleato che acido erucico non hanno questa capacità.

## 4. Implementazione del PDTA

Gli appuntamenti per la prima valutazione possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP (06/68181) chiedendo un appuntamento per VISITA ENDOCRINOLOGICA.

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata la eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Medici referenti:

Dott. Marco Cappa ([cappa@opbg.net](mailto:cappa@opbg.net) )

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet dell'ospedale:

<http://www.ospedalebambinogesu.it>

Aspetti assistenziali

L'invalidità civile è assolutamente prevista nei maschi affetti più compromessi da un punto di vista neurologico, in genere le forme con demielinizzazione centrale sono tutte compromesse in maniera significativa, i genitori possono usufruire della legge 104/92 con fornitura di ausili. Soltanto rari casi di Adrenomieloneuropatia paucisintomatici o asintomatici sono esenti da sintomi, ma, come riportato dalle casistiche fin qui pubblicate, costituiscono meno dell'1% della popolazione di affetti. Le femmine eterozigoti nel 30% dei casi possono presentare sintomi neurologici, nei casi più gravi possono accusare sintomi compatibili con una compromissione piramidale, quindi con atassia, disturbi dell'equilibrio fino alla completa disabilità motoria.

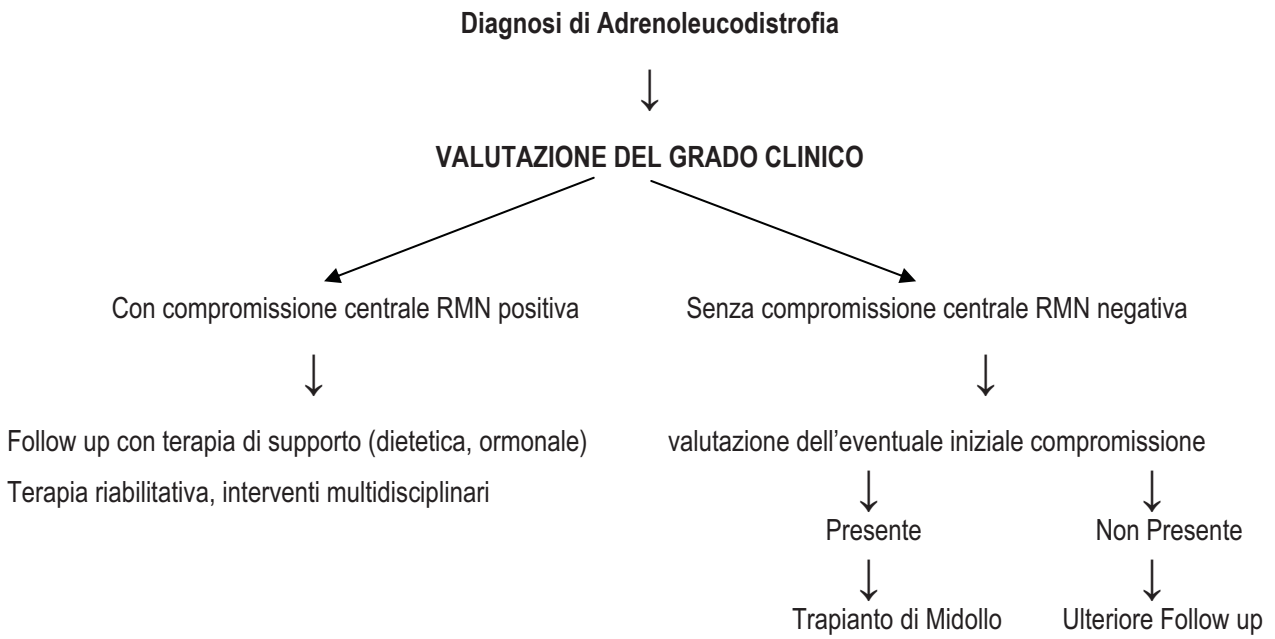
Associazioni dei pazienti

Associazione dei pazienti: A.I.L.U. Associazione Italiana Leucodistrofie Unite

<http://digilander.iol.it/ailu/>

[ailu@libero.it](mailto:ailu@libero.it)

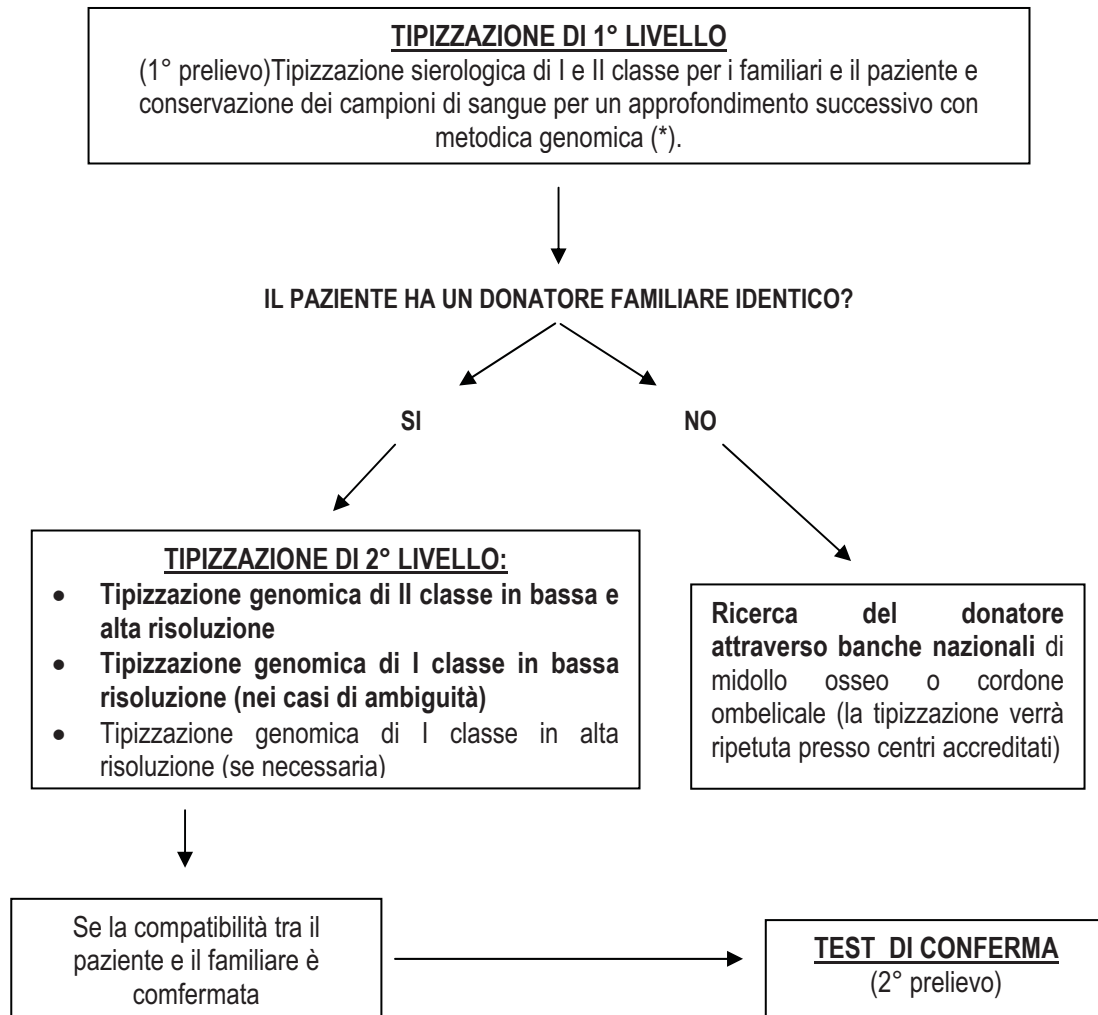
**PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE CLINICA**





## PROTOCOLLO DI MODALITA' DI STUDIO DELLA COMPATIBILITA' HLA IN PAZIENTI AFFETTI DA ADRENOLEUCODISTROFIA

I pazienti e i familiari dei pazienti devono essere sottoposti a tipizzazione HLA seguendo i sottoelencati step di studio:



### Nei pazienti che sono candidati al trapianto di midollo:

- valutazione neuradiologica, clinica, neurofisiologica a 6 mesi, 12 mesi, 18 mesi e 24 mesi dal TMO o dalla osservazione iniziale.
- correlazione con i dati già in possesso riguardo alla storia recente di pazienti con ALD.

### Indicatori per la misurazione del raggiungimento degli obiettivi finali:

- sopravvivenza a 2, 5 e 10 anni
- valutazione con la scala di Kutzke il quadro di disabilità,
- valutazione con i test neuropsicologici lo stato psicologico.

## Bibliografia

- M.Cappa, E.Bertini, M.Di Capua, M.Rimoldi, and G.Uziel A new therapeutical approach for X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Ped* 149: 595-596. 1990.
- M.Cappa, E.Bertini, P.del Balzo, P.Cambiaso, A.Di Biase, S.Salvati. High dosage immunoglobulin I.V. treatment in adrenoleukodystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 69-70,1994.
- A.Di Biase, S.Salvati, T.Quaresima, F.Pieroni, A.Grisolia, P.Cambiaso, and M.Cappa. C24:0/C22:0 ratio in plasma sphingomyelin as a practical tool for the diagnosis of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Clin Chem Enzym Comms* 7:35-40 1995.
- A.Di Biase, C.Avellino, F.Pieroni, T.Quaresima, A.Grisolia, M.Cappa and S.Salvati. Effects of Exogenous Hexacosanoic Acid on biochemical myelin composition in weaning and post-weaning rats. *Neurochemical Research* 22: 327-331, 1997.
- Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, Oliviero A, La Pera D, Barba C, Cappa M, Bertini E, e Tonali P. Abnormalities of somatosensory and motor evoked potentials in adrenomyeloneuropathy. *Muscle & Nerve* 10: 1249-1257, 1997
- Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, Oliviero A, La Pera D, Colosimo C, Burdi N, Cappa M, Bertini E, Di Biase A and Tonali P. Neurophysiological abnormalities in adrenoleukodystrophy carriers. Evidence of different degree of central nervous system involvement. *Brain* 120 :1139-1148, 1997.
- A.Di Biase, S.Salvati, C.Avellino, M.Cappa, E.Bertini, L.Moroni, M.Rimoldi, G.Uziel. X-linked adrenoleukodystrophy: first report of the italian study group. *Ital J Neurol Sci* 19: 315-319, 1998.
- Restuccia D., Di Lazzaro V., Valeriani M., Oliviero A, La Pera D., Barba C., Cappa M., Bertini E., Di Capua M., Tonali P. Neurophysiologic follow-up of long-term dietary treatment in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Neurology* 10: 52(4): 810-816, 1999
- B.Sharrack, R.A.Hughes, S.Soudain and G.Dunn. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 122: 141-159, 1999.
- E.Shapiro, W.Krivit, L.Lockman, I.Jambaquè, C.Peters, M.Cowan, R.Harris, S.Blanche, P.Bordigoni, D.Loes, R.Ziegler, M.Crittende., D.Ris, B.Berg, C.Cox, H.W.Moser, A.Fisher, P.Aubourg. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *The lancet* 356: 713-718, 2000,
- Lira MG, Mottes M, Pignatti PF, Medica I, Uziel G, Cappa M, Bertini E, Rizzuto N, Salvati A. Detection of mutations in the ALD gene (ABCD1) in seven italian families: description of four novel mutations. *Hum Mutat* 16 (3): 271, 2000
- Di Biase A., Salvati S, Vari R, Avellino C, Sforza F, M.Cappa, Masella R. Susceptibility to Oxidation of Plasma Low-Density Lipoprotein in X-Linked Adrenoleukodystrophy: Effects of Simvastatin Treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*. 71, 2000.
- H.W. Moser, K.D. Smith P.A. Watkins, J Powers, A.B.Moser. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR Beadet AL Sly WS, Valle D eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw Hill 2000: 3257-3301.
- Di Biase A, Merendino N, Avellino C, Cappa M, Salvati S. Th 1 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in X-linked adrenoleukodystrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 1; 182(2):161-5 2001
- F.S. Eicher, P.B.Barker, C.Cox, D.Edwin, A.M. Ulug, H.W. Moser and G.V. Raymond. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 58: 901-907, 2002
- A.S.Paintlia, A.G. Gilg, M.Khan, A.K.Singh, E.Barbosa and I.Singh. Correlation of very long chain fatty acid accumulation and inflammatory disease progression in childhood X-ALD implications for potential therapies. *Neurobiology of Disease*, 14: 425-439, 2003
- D.J.Loes, A.Fatemi, E.R.Melhem, N. Gupte, L.Bezman, H.W.Moser, G.V. Raymond. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-Linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 61:369-374, 2003 E.Mayatepek, M.Baumann T.Meissner, F.Hanefeld, G.C.Korenke. Role of leukotrienes as indicator of inflammatory demyelinating reaction in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *J Neurol* 2450: 1259-1260. 2003

Montagna G, Di Biase A, Cappa M, Melone MA, Piantadosi C, Colabianchi D, Patrono C, Attori L, Cannelli N, Cotrufo R, Salvati S, Santorelli FM. Identification of seven novel mutations in ABCD1 by a DHPLC-based assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mutat.* 2005 Feb;25(2):222.

Cappa M, Bizzarri C, Vollono C, Petroni A, Banni S. Adrenoleukodystrophy. *Endocr Dev.* 2011;20:149-60..

Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy, *Science* 2009, 326 818-822

Cappa M. Clinical score for Adrenoleukodystrophy patients candidate for bone marrow transplantation. *Paediatric and Child Health.* S214-216, 2009

Cappa M, Bizzarri C, Petroni A, Carta G, Cordeddu L, Valeriani M, Vollono C, De Pasquale L, Blasevich M, Banni S. A mixture of oleic, erucic and conjugated linoleic acids modulates cerebrospinal fluid inflammatory markers and improve somatosensorial evoked potential in X-linked adrenoleukodystrophy female carriers. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):899-907.