

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Adrénoleucodystrophie

Argumentaire

Septembre 2021

**Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares
Centre de Référence Maladies héréditaires du métabolisme**

Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM et la Filière de Santé Maladies Rares héréditaires du métabolisme G2M



Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence Leucodystrophies et Leuco-encéphalopathies rares et le Centre de Référence des Maladies Héréditaires Métaboliques. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Adrénoleucodystrophie.

Le PNDS est téléchargeable les sites des Filières de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>).

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	5
1 PREAMBULE	7
2 ARGUMENTAIRE	8
2.1 ALD : DESCRIPTION GENERALE	8
2.2 INSUFFISANCE SURRENALE	9
2.3 NEUROCOGNITION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ALD.....	11
2.4 HYPOGONADISME CHEZ LES HOMMES ATTEINTS D'ALD	12
2.5 AMN CHEZ LES FEMMES	13
2.6 AMN CHEZ LES HOMMES	14
2.7 ALD CEREBRALE DE L'ENFANT (C-CALD)	15
2.8 ALD CEREBRALE DE L'ADULTE (A-CALD)	17
2.9 FORME CEREBRALE DITES ARRETEE (ARRESTED-CALD).....	17
2.10 DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE	18
2.10.1 <i>Tests de génétique moléculaire et conseil génétique</i>	18
2.10.2 <i>Diagnostic clinique</i>	19
2.11 SIGNES EVOCATEURS DE L'ALD	20
2.12 DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'ALD ET SURVEILLANCE	20
2.12.1 <i>Diagnostic clinique des hommes asymptomatiques et surveillance</i>	20
2.12.2 <i>Diagnostic clinique de la maladie d'Addison et surveillance</i>	21
2.12.3 <i>Diagnostic clinique de la C-ALD et surveillance</i>	22
2.12.4 <i>Recommandations pour le suivi clinique des patients atteints d'une adrénoleucodystrophie liée au chromosome X du Centre de Référence Leucodystrophie et Centre Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme</i>	24
2.12.5 <i>Diagnostic différentiel</i>	24
2.12.6 <i>Thérapie et traitements</i>	25
▶ <i>Traitement de l'insuffisance surrénale</i>	25
▶ <i>Traitement de l'AMN</i>	25
▶ <i>Thérapie de la C-ALD</i>	26
3 ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES	29
4 ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS	30
5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ABM	Agence de la Biomédecine
A-CALD	Adult Cerebral Adrenoleukodystrophy
aCALD	Arrested CALD
ACTH	Adrenocorticotrop hormone
Ado-CALD	Adolescent Cerebral Adrenoleukodystrophy
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AGTLC	Acide Gras à Très Longues Chaines
AJPH	Allocation Journalière de Proche Aidant
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Adrénoleucodystrophie
ALDP	ALD Protein
ALD-ISRN	Adrénoleucodystrophie limitée à une Insuffisance Surrénale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMN	Adrénomyélongueuropathie
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CALD	Cerebral Adrenoleukodystrophy
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
C-CALD	Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy
CCAS	Centre Communal d'Actions Sociales
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CMP	Centre Médico-Psychologique
CPAM	Caisse Primaire de l'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DMO	Densité Minérale Osseuse
DPN	Diagnostic Prénatal
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ERG	Electrorétinogramme
ERRSPP	Equipe Régionale Ressource de Soins Palliatifs Pédiatriques
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GVHD	Graft Versus Host Disease
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leukocyte Antigen

IEM	Instituts d'Education Motrice
IME	Instituts Médico-Educatifs
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LS	Loes Score
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MFDs	Major Functional Disabilities
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NFS	Neurologic Function Scale
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SAAD	Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile
SAMETH	Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés
SAMSAH	Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Services d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SPASAD	Services Polyvalents d'Aide et de Soins à Domicile
SSIAD	Services de Soins Infirmiers à Domicile
TDAH	Troubles Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire
VSI	Variant de Signification Inconnue

1 Préambule

Le PNDS sur l'Adrénoleucodystrophie a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

2 Argumentaire

2.1 ALD : description générale

Références	Commentaires
<p>Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies</i>. Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72</p>	<p>⇒ L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie rare liée au chromosome X, causée par une mutation du gène peroxysomal <i>ABCD1</i>.</p> <p>⇒ L'adrénoleucodystrophie liée à l'X, ALD, (OMIM #300100) est le trouble peroxysomal le plus fréquent, affectant à la fois les hommes et les femmes avec une incidence à la naissance estimée à environ 1/14 700 (Bezman et al., 2001 ; Moser et al., 2016).</p> <p>⇒ Les hommes et les femmes atteints d'ALD naissent avec une fonction cérébrale normale. La myélinisation se produit normalement et il n'y a pas de retard de développement (Berger, Forss-Petter, & Eichler, 2014).</p> <p>⇒ Les mutations de l'<i>ABCD1</i> entraînent une dérégulation du métabolisme des AGTLC qui active de multiples voies de mort cellulaire.</p> <p>⇒ Les lipides contenant des AGTLC s'accumulent dans tous les tissus ; cependant, le cerveau, la moelle épinière, le cortex surrénalien et les cellules de Leydig du testicule présentent la plus forte augmentation d'AGTLC. Les AGTLC sont principalement estérifiés avec le cholestérol et les glycérophospholipides, ce qui entraîne la pathologie (Johnson, Schaumburg et Powers, 1976).</p> <p>⇒ Les mutations de l'<i>ABCD1</i> provoquent un spectre de phénotypes cliniques qui sont communément nommés pour décrire l'atteinte cérébrale, surrénalienne, médullaire et des nerfs périphériques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cCALD : 35 à 40 % des hommes atteints d'ALD développeront une ALD cérébrale infantile. Caractérisée par une démyélinisation cérébrale inflammatoire rapidement progressive qui atteint son apogée entre 3 et 10 ans. Des déficits comportementaux, cognitifs et neurologiques progressifs conduisent souvent à une incapacité totale et au décès dans les 4 ans suivant le diagnostic. Le signe pathologique distinctif est la démyélinisation cérébrale inflammatoire. - ALD cérébrale de l'adolescent. 4 à 7 % des cas d'ALD masculine. Apparition à l'âge de 11-21 ans. Présentation et pathologie identiques à celles de la CCALD. Début entre 11 et 21 ans avec une progression un peu plus lente que pour la CCALD. - ALD cérébrale de l'adulte : 20 % des patients masculins en ALD. Démence, troubles du comportement et déficits neurologiques focaux. L'évolution des symptômes peut être parallèle à celle de la CCALD, mais le taux de progression est variable, avec une démyélinisation cérébrale autolimitée rare appelée "maladie cérébrale arrêtée". - Adrénomyélonéuropathie (AMN). Une forme d'ALD qui se présentait sous la forme d'une paraparésie lentement progressive chez l'adulte, désormais connue sous le nom d'AMN. La plupart des hommes et des femmes atteints d'ALD ont une maladie de la moelle épinière lentement progressive, l'adrénomyélonéuropathie, AMN, les hommes, commençant généralement dans la trentaine, et les femmes commençant après la ménopause. Cette maladie se caractérise par une faiblesse, une spasticité, des douleurs, un dysfonctionnement de la vessie et des intestins et une altération des mouvements, ce qui entraîne souvent l'utilisation d'un appareil d'assistance ou d'un fauteuil roulant. La pathologie comprend une axonopathie distale lentement progressive avec atrophie de la moelle épinière, et une neuropathie périphérique. L'AMN des femmes est caractérisée par la douleur. 20 % des hommes adultes atteints de AMN développent également une maladie cérébrale qui évolue rapidement vers l'invalidité et la mort (van Geel, Bezman, Loes, Moser, & Raymond, 2001). <p>En outre, les glandes surrénales sont couramment touchées, avec un risque d'insuffisance surrénale à vie de ~ 80 % chez les hommes atteints d'ALD (Huffnagel, Laheji, et al., 2019b).</p> <p>L'insuffisance surrénalienne est rare chez les femmes en ALD, mais l'identification précoce de la maladie surrénalienne sauvera la vie des hommes en ALD qui peuvent succomber à une crise surrénalienne sans administration d'hormone de stress.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie d'Addison. Fréquent dans l'enfance. Atteinte surrénalienne primaire sans atteinte neurologique apparente. La plupart continueront à développer l'AMN.

	<p>- Asymptomatique : Anomalie biochimique (taux d'AGTLC) et génétique sans déficit surrénalien ou neurologique démontrable. Des études détaillées montrent souvent un hypofonctionnement des surrénales ou des signes subtils d'AMN à l'examen à l'âge adulte. Fréquent dans l'enfance. 50 % des personnes asymptomatiques développent une AMN dans les 10 ans.</p> <p>Il n'y a pas de corrélation entre le phénotype et le génotype même au sein d'une même famille (Di Rocco, Doria-Lamba & Caruso, 2001 ; Korenke et al., 1996 ; Kemp, Berger & Aubourg, 2012).</p> <p>Le diagnostic précoce par le biais du dépistage familial des hommes à risque et du dépistage des nouveau-nés permet d'établir un meilleur suivi clinique (Raymond, Moser, & Fatemi, 2018).</p>
Mallack EJ, Turk B, Yan H, Eichler FS. <i>The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy</i> . <i>Curr Treat Options Neurol</i> . 2019;21(12):61	<p>⇒ 35 à 40 % des garçons, et à un moindre degré des hommes adultes, subiront une ALD cérébrale inflammatoire (CALD), qui se caractérise par une démyélinisation inflammatoire.</p> <p>⇒ Un sous-ensemble de patients souffrant d'ALD cérébrale s'arrêtera spontanément.</p> <p>Les lésions cérébrales de l'ALD apparaissent à l'IRM avant l'apparition des symptômes cliniques.</p> <p>Au moment de l'apparition des symptômes, la CALD inflammatoire est rapidement progressive et aboutit à un état végétatif ou au décès en 2 à 3 ans.</p>
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . <i>Endocr Rev</i> . 2020;41(4):577-593	<p>⇒ L'ALD est une affection progressive dont le spectre clinique variable comprend l'insuffisance surrénale primaire, la myélopathie et l'ALD cérébrale.</p> <p>⇒ L'insuffisance surrénale touche plus de 80 % des patients atteints d'ALD. L'ALD cérébrale touche un tiers des garçons de moins de 12 ans et évolue vers un handicap total et le décès en l'absence de traitement. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) reste la seule thérapie modificatrice de la maladie si elle est réalisée dans les premiers stades de l'ALD cérébrale, mais elle ne modifie pas l'évolution de l'insuffisance surrénale.</p> <p>⇒ À l'âge adulte, l'atteinte cérébrale survient généralement après l'apparition des symptômes de l'AMN. Dans les études de suivi à long terme, 27 % à 63 % des patients atteints d'AMN développent des symptômes d'atteinte cérébrale (par exemple, déclin cognitif, anomalies comportementales, perte visuelle, altération de la discrimination auditive ou crises d'épilepsie) et 37 % à 41 % développent une démyélinisation cérébrale à l'IRM cérébrale (De Beer et al., 2014 ; Van Geel et al., 2001).</p> <p>⇒ Chez 10 à 20 % des hommes adultes, l'atteinte cérébrale s'accompagne d'un rehaussement de contraste et d'un déclin neurologique rapide, avec des troubles cognitifs et comportementaux graves pouvant conduire à un handicap complet et à un décès précoce.</p>
Aubourg, P., Chaussain, J.L. <i>Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease</i> . <i>Horm Res</i> . 2003;59(1): 104-105.	<p>⇒ Description et état de lieux de l'ALD en 2003. Il était déjà connu que les patients ALD avaient une atteinte surrénalienne.</p>
Guran, T., Buonocore, F., Saka, N., Ozbek, M.N., Aycan, Z., Bereket, A., Bas, F., Darcan, S., Bideci, A., Guven, A., Demir, K., Akinci, A., Buyukinan, M., Aydin, B.K., Turan, S., Agladioglu, S.Y., Atay, Z., Abali, Z.Y., Tarim, O., Catli, G., Yuksel, B., Akcay, T., Yildiz, M., Ozen, S., Doger, E., Demirbilek, H., Ucar, A., Isik, E., Ozhan, B., Bolu, S., Ozgen, I.T., Suntharalingham, J.P., Achermann, J.C., 2016. <i>Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort</i> . <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 101, 284-292.	<p>⇒ ALD comme cause d'insuffisance surrénalienne</p>

2.2 Insuffisance surrénale

Références	Commentaires
------------	--------------

<p>Eng L, Regelman MO. <i>Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review.</i> J Pediatr. 2019;211:211-214</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Le dysfonctionnement endocrinien précède souvent les manifestations neurologiques. Des taux anormaux d'ACTH et de cortisol précèdent les symptômes manifestes. Une surveillance et un traitement fréquents du dysfonctionnement des glandes surrénales permettent d'éviter des situations potentiellement mortelles. ⇒ Les signes d'insuffisance surrénalienne : hyperpigmentation, faible croissance (initialement en poids), hypotension, hypoglycémie, faiblesse et nausées inexplicables/diminution de l'appétit se développent progressivement et sont fréquemment attribués à d'autres affections plus courantes. ⇒ L'envie de sel et la polyurie ne sont pas aussi fréquentes chez les garçons au moment du diagnostic, car le déficit en minéralocorticoïdes devient plus fréquent à l'âge adulte.
<p>Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, Kemp S, Engelen M, Eichler F. <i>The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2019 ;104(1):118-126</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ La prévalence à vie de l'insuffisance surrénale dans l'ALD est de ~ 80 %. ⇒ Le risque d'insuffisance surrénale varie tout au long de la vie et est le plus élevé au cours de la première décennie. ⇒ Des taux plasmatiques anormaux d'ACTH et de cortisol ont précédé les symptômes endocriniens chez la plupart des patients (43 sur 92, 46,7 %), ce qui justifie la nécessité d'évaluer régulièrement la fonction surrénalienne chez les garçons et les hommes sans symptômes endocriniens. ⇒ La probabilité cumulée d'insuffisance surrénalienne était la plus élevée jusqu'à l'âge de 10 ans (46,8 %), restait importante jusqu'à 40 ans (28,6 % supplémentaires) et diminuait considérablement par la suite (5,6 % supplémentaires). ⇒ L'âge le plus jeune auquel une insuffisance surrénale a été diagnostiquée dans cette cohorte était de 7 mois. ⇒ Ce risque lié à l'âge permet de déterminer la fréquence de suivi de la surveillance des surrénales : <ul style="list-style-type: none"> - Test surrénalien de routine tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 10 ans, - puis annuel jusqu'à 40 ans et uniquement à la demande en cas de symptômes endocriniens à partir de 41 ans. NB : Nous avons proposé un suivi annuel même au delà de 40 ans dû aux risques (reunion CRMR 12 nov 2020). ⇒ Il est recommandé d'initier le test surrénalien dans les 6 premiers mois de vie. <p>IMPORTANT : La fonction minéralocorticoïde reste intacte chez la plupart des patients.</p>
<p>Regelman MO, Kamboj MK, Miller BS, Nakamoto JM, Sarafoglou K, Shah S, Stanley TL, Marino R. <i>Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4324-2331</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Recommandations pour l'évaluation de la fonction endocrinienne avant l'âge de 3 ans. ⇒ Moins de 1 % des femmes hétérozygotes développeraient une insuffisance surrénale,
<p>Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. <i>Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening.</i> J Pediatr. 2005;146(4):528-532</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ 80 % des garçons X-ALD asymptomatiques présentent une insuffisance surrénale. L'insuffisance surrénale non traitée est une cause fréquente de morbidité qui peut être traitée.
<p>Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies.</i> Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ L'incidence à vie de la maladie surrénalienne chez les hommes en ALD est d'environ 80 %, 46,7 % d'entre eux développant un déficit en hormones surrénaliennes dans l'enfance, entre 6 mois et 10 ans, 28,6 % entre 10 et 40 ans et seulement 5,6 % après l'âge de 40 ans (Huffnagel, Laheji, et al., 2019b). ⇒ Il existe également des preuves qu'en raison de l'accumulation d'esters de cholestérol avec les AGTLC, il peut ne pas y avoir suffisamment de cholestérol libre disponible pour la synthèse des hormones stéroïdiennes (Powers, 1985). ⇒ Le dysfonctionnement des surrénales doit être étroitement surveillé chez tous les hommes (Regelman et al., 2018). L'hormonothérapie surrénalienne permet de prévenir les maladies graves ou la perte de vie dues à la crise addisonienne (Burtman et Regelman, 2016 ; Huffnagel, Laheji, et al., 2019b ; Shulman, Palmert, Kemp, Lawson Wilkins, et Therapeutics, 2007).

	<p>⇒ La fonction surrénalienne doit être surveillée chez tous les hommes atteints ALD et peut être corrigée par l'administration d'hormones surrénaliennes, avec des doses d'effort en cas de maladie, d'accident ou de chirurgie. L'insuffisance surrénalienne est rare chez les femmes en ALD (Dubey et al., 2005 ; Engelen et al., 2014 ; Huffnagel, Laheji, et al., 2019b).</p>
<p>Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. <i>Endocr Rev.</i> 2020;41(4):577-593</p>	<p>⇒ L'insuffisance surrénale primaire est un phénotype clinique majeur de l'ALD, avec une prévalence à vie estimée à plus de 80 %. Les manifestations les plus précoces semblent être des anomalies subcliniques de la sécrétion de glucocorticoïdes qui peuvent survenir dès la cinquième semaine de vie.</p> <p>⇒ L'ALD serait à l'origine de 4 à 35 % des cas d'insuffisance surrénale primaire idiopathique dans lesquels un bilan auto-immun n'a pas été révélateur.</p> <p>⇒ Cliniquement, la perte de fonction surrénalienne dans l'ALD est graduelle, avec des élévations progressives de l'adrénocorticotrophine (ACTH) avant le développement d'une réponse cortisolique ouvertement anormale à une stimulation par cosyntropine et de symptômes endocriniens.</p> <p>⇒ Le risque de développer une insuffisance surrénale varie tout au long de la vie, et l'incidence maximale se produit au cours de la première décennie de vie, entre 3 et 10 ans. Le traitement consiste en une thérapie de remplacement chronique des glucocorticoïdes avec des stéroïdes à dose de stress pour les facteurs de stress physiologiques aigus.</p> <p>⇒ La fonction minéralocorticoïde reste souvent intacte chez les garçons et les hommes souffrant d'une insuffisance surrénale primaire due à l'ALD, ce qui correspond à l'épargne relative de la zone glomérulaire par rapport à l'ALD.</p> <p>⇒ Dans une étude de l'histoire naturelle de l'insuffisance surrénale, environ la moitié des patients ont eu besoin d'un traitement de substitution minéralocorticoïde quotidien, contre plus de 90 % qui ont eu besoin d'un traitement de substitution glucocorticoïde quotidien, et chez ceux qui présentaient un déficit minéralocorticoïde, le traitement de substitution est intervenu plus tard que le traitement de substitution glucocorticoïde. Ainsi, l'initiation d'une thérapie de remplacement des minéralocorticoïdes n'a été recommandée qu'après la mise en évidence clinique et/ou biochimique d'un déficit en minéralocorticoïdes.</p> <p>⇒ Comme le déficit en minéralocorticoïdes peut entraîner une déplétion volumique et/ou une hyperkaliémie graves, voire mortelles, les patients et leur famille doivent être informés de ses symptômes et les cliniciens doivent être vigilants quant à ses signes (hypotension posturale) et ses anomalies de laboratoire (hyperkaliémie, hyponatrémie, hyperréninémie).</p> <p>⇒ En outre, l'insuffisance surrénale primaire - quelle que soit l'étiologie sous-jacente - a été associée à une morbidité psychologique et à une qualité de vie moindre, ce qui peut rendre difficile l'évaluation neurologique des patients atteints d'ALD.</p>

2.3 Neurocognition chez les patients atteints d'ALD

Références	Commentaires
<p>Buermans NJML, Van Den Bosch SJG, Huffnagel IC, Steenweg ME, Engelen M, Oostrom KJ, Geurtsen GJ. <i>Overall intact cognitive function in male X-linked adrenoleukodystrophy adults with normal MRI.</i> <i>Orpha J of Rare Dis.</i> 2019;14(1).</p>	<p>⇒ Cette étude montre que le fonctionnement cognitif semble intact chez les patients adultes de sexe masculin atteints d'ALD et ne présentant pas ou peu d'anomalies IRM. Cependant, il existe des indications de scores limites et de déficiences cognitives dans un sous-groupe de patients affectant les domaines de la visuocognition, de la fluidité verbale, du temps de réaction mentale et peut-être du fonctionnement exécutif. La nécessité d'études prospectives demeure pour évaluer la pertinence de ces scores déviants et si l'évaluation neuropsychologique - peut-être en combinaison avec des techniques d'IRM avancées - peut détecter le début de la démyélinisation inflammatoire cérébrale avant l'IRM structurelle.</p>
<p>Kaga M, Furushima W, Inagaki M, Nakamura M. <i>Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD).</i> <i>Brain Dev.</i> 2009;31(7):558-561</p>	<p>⇒ Le suivi des garçons atteints d'ALD asymptomatique à l'aide de tests neuropsychologiques et neurophysiologiques peut nous permettre d'identifier des changements certains avant l'apparition d'anomalies structurelles et cliniques évidentes.</p>
<p>Riva D, Bova SM, Bruzzone MG. <i>Neuropsychological testing may</i></p>	<p>⇒ Le profil de la détérioration cognitive chez les enfants atteints de la CCALD et la corrélation significative entre les résultats des tests neuropsychologiques et l'étendue des lésions de la</p>

<p><i>predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy.</i> Neurology. 2000;54(8):1651-1655</p>	<p>substance blanche indiquent une démence similaire à celle observée chez les adultes atteints de maladies démyélinisantes. Les déficits constatés chez les enfants asymptomatiques, malgré leur intelligence normale, suggèrent qu'une investigation neuropsychologique minutieuse peut identifier des signes précoces de dysfonctionnement. Il pourrait s'agir de marqueurs de la progression de la maladie utiles pour sélectionner les enfants en vue d'une greffe de moelle osseuse, bien que cela doive être confirmé par des études longitudinales prospectives.</p>
<p>Pierpont EI, Eisengart JB, Shanley R, Nascene D, Raymond GV, Shapiro EG, Ziegler RS, Orchard PJ, Miller WP. <i>Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy.</i> JAMA Neurol. 2017;74(6):710-717</p>	<p>⇒ Les garçons atteints d'adrénoleucodystrophie chronique qui présentent une maladie cérébrale plus que minimale détectée par IRM au moment de la greffe de cellules souches hématopoïétiques risquent de présenter des déficits neurocognitifs graves et persistants. Ces résultats incitent à explorer davantage les méthodes de détection de la maladie cérébrale avant le développement de lésions observables à l'IRM, ce qui pourrait être facilité par le dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie. Ces résultats pourraient servir de référence pour évaluer l'efficacité de nouvelles interventions dans le cadre de la CALD.</p>
<p>Cox CS, Dubey P, Raymond GV, Mahmood A, Moser AB, Moser HW. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. Arch Neurol. 2006;(63)1:69-73</p>	<p>⇒ Cognition normale chez les garçons asymptomatiques</p>

2.4 Hypogonadisme chez les hommes atteints d'ALD

Références	Commentaires
<p>Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, Kemp S, Engelen M, Eichler F. <i>The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2019 ;104(1):118-126</p>	<p>⇒ La fréquence de l'hypogonadisme primaire pour lequel un traitement de remplacement de la testostérone a été initié était faible dans notre cohorte, soit 2,5 %, mais il s'agit très probablement d'une sous-estimation car la fonction gonadique n'était pas systématiquement vérifiée chez tous les patients.</p>
<p>Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. <i>Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: retrospective study.</i> Int J Androl. 1997;20(5):315-321</p>	<p>⇒ La description d'un hypogonadisme primaire (avec diminution des taux d'androgènes) a également été rapportée</p> <p>⇒ Des signes d'hypogonadisme clinique ont été trouvés chez 20 des 26 hommes en ALD.</p> <p>⇒ Les signes cliniques de dysfonctionnement gonadique se sont manifestés par une diminution de la libido (46 %), recoupant largement les troubles de l'érection (58 %), et une absence de descente des testicules (15 %). L'examen physique a révélé une diminution de la pilosité sexuelle corporelle (50 %), une gynécomastie (35 %) et de petits testicules (12 %). Les études de laboratoire ont montré un faible taux de testostérone totale plasmatique chez 12 % des patients, et une augmentation insuffisante après stimulation par l'hCG chez 88 % (15 des 17 patients testés).</p> <p>⇒ Les valeurs de testostérone plasmatique se situaient généralement dans la fourchette normale, mais l'examen de l'axe hypothalamo-hypophyséotesticulaire a révélé certaines anomalies.</p>
<p>Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies.</i> Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72</p>	<p>⇒ Les hommes atteints d'ALD peuvent présenter un hypogonadisme clinique et subclinique et une fonction sexuelle altérée, même si beaucoup d'entre eux ont eu des enfants. De faibles niveaux de testostérone avec des concentrations élevées d'hormone lutéinisante, LH, et d'hormone folliculo-stimulante, FSH, sont compatibles avec une fonction testiculaire défectueuse (Powers & Schaumburg, 1981).</p>
<p>Powers JM, Schaumburg HH. <i>The testis in adreno-leukodystrophy.</i> Am J Pathol. 1981 ;102(1) :90-98</p>	<p>⇒ Les cellules de Leydig constituent le principal défaut morphologique du testicule atteint d'ALD ; les lésions des cellules de Sertoli semblent être la lésion initiale du tubule séminifère.</p> <p>⇒ Les cellules germinales présentaient également une vacuolisation et une nécrose, accompagnées d'une légère atrophie tubulaire et d'un épaississement de la tunica propria.</p>
<p>Aversa A, Palleschi S, Crucci G, Silvestroni L, Isidori A, Fabbri A.</p>	<p>⇒ Case report d'altération de la spermatogenèse et de progression rapide vers l'azoospermie post-pubertaire.</p>

Rapid decline of fertility in a case of adrenoleukodystrophy. Hum Reprod. 1998;13(9):2474-2479

2.5 AMN chez les femmes

Références	Commentaires
Regelmann MO, Kamboh MK, Miller BS, Nakamoto JM, Sarafoglou K, Shah S, Stanley TL, Marino R. <i>Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4324-2331	⇒ Moins de 1 % des femmes hétérozygotes développeraient une insuffisance surrénale.
Huffnagel IC, Dijkgraaf MGW, Janssens GE, Van Weeghel M, Van Geel BM, Poll-The BT, Kemp S, Engelen M. <i>Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow</i> . Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1):30	⇒ La progression semble si lente qu'elle ne peut être détectée par les mesures de résultats actuelles telles que l'EDSS. ⇒ L'âge et la durée des symptômes de la maladie de la moelle épinière sont positivement associés au taux de progression. ⇒ 15 à 20 % des femmes ne présentent pas d'altération du profil ou des niveaux d'AGTLC.
Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies</i> . Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72	⇒ Asymptomatique, aucun signe d'atteinte surrénalienne ou neurologique. ⇒ Adrénomyélonéuropathie : légère, modérée et grave. La symptomatologie ressemble à celle de l'AMN chez l'homme, mais elle se manifeste plus tard et progresse plus lentement. ⇒ L'atteinte cérébrale est rare. ⇒ Maladie d'Addison : Rare chez les femmes et ne précède pas le phénotype de l'AMN comme on le voit chez les hommes. ⇒ Environ 65 % des femmes en ALD développeront également des symptômes de la maladie de la moelle épinière avant l'âge de 65 ans, bien que certaines femmes puissent présenter des symptômes dans la vingtaine (Engelen et al., 2014). ⇒ Les nerfs périphériques sont également impliqués, et chez les femmes en ALD, il y a souvent une dysesthésie (van Geel et al., 1996).
Van Geel BM, Koelman JH, Barth PG, Ongerboer de Visser BW. <i>Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study</i> . Neurology. 1996;46(1):112-118	⇒ La neuropathie chez les patients atteints d'AMN est due à une dégénérescence axonale primaire. ⇒ Les nerfs périphériques sont également touchés, et chez les femmes en ALD, il y a souvent une dysesthésie –douleur
Schirinzi T, Vasco G, Aiello C, Rizzo C, Sancesario A, Romano A, Favetta M, Petrarca M, Paone L, Castelli E, Bertini ES, Cappa M. <i>Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers</i> . Eur J Neurol. 2019;26(2):326-332.	⇒ La clinique s'aggrave avec l'âge, ce qui augmente le risque d'apparition des symptômes.
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . Endocr Rev. 2020;41(4):577-593	⇒ À partir de 30 ans, les hétérozygotes féminins développent souvent une myélopathie similaire à celle des hommes. ⇒ Les femmes atteintes présentent typiquement des difficultés de marche, des problèmes de vessie, de continence fécale et une légère spasticité - preuve de myélopathie. ⇒ Parfois, des symptômes sensoriels indiquent une atteinte des nerfs périphériques. ⇒ La douleur neuropathique, un symptôme important de l'AMN chez la femme qui n'est généralement pas présent chez l'homme, se manifeste chez moins de 20 % des femmes de moins de 40 ans mais chez près de 90 % des femmes de plus de 60 ans. ⇒ Le volume de la moelle épinière n'a pas été analysé chez les femmes.

	<p>⇒ Bien que clairement débilitante, la maladie a tendance à être plus légère et sa progression plus lente chez les femmes que chez les hommes. Cependant, l'histoire naturelle de l'AMN chez les hommes et les femmes n'a pas été bien définie.</p> <p>⇒ Très rarement, l'ALD cérébrale survient chez les femmes, mais on pense que cela ne se développe que si 2 allèles ABCD1 sont mutés ou en présence d'une inactivation complète du chromosome X.</p>
Engelen M, Barbier M, Dijkstra IME, Schür R, De Bie RMA, Verhamme C, Dijkgraaf MGW, Aubourg PA, Wanders RJA, Van Geel BM, De Visser M, Poll-The BT, Kemp S. <i>X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study.</i> Brain. 2014;137(3):693-706	<p>⇒ Les porteurs de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X développent des signes et des symptômes de myélopathie (29/46, 63 %) et/ou de neuropathie périphérique (26/46, 57 %). L'apparition d'une incontinence fécale est particulièrement frappante (13/46, 28 %).</p> <p>⇒ Important : l'adrénoleucodystrophie liée à l'X doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel chez les femmes présentant une myélopathie chronique et/ou une neuropathie périphérique (en particulier avec une incontinence fécale précoce).</p>
Habekost CT, Pereira FS, Regla CR, Moura DC, Torrez V, Osés JP, Portela LV, Schestatsky P, Felix VT, Matte U, Torman VL, Jardim LB. <i>Progression rate of myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy heterozygotes.</i> Metab Brain Dis. 2015;30(5):1279-1284	<p>⇒ Les taux de progression des échelles neurologiques étudiées étaient faibles, ne dépendaient d'aucun facteur modificateur connu et reflétaient la lenteur caractéristique de l'aggravation des symptômes chez les hétérozygotes X-ALD.</p>
Finsterer J, Lässer S, Stöphasius E. <i>Dementia from the ABCD1 mutation c.1415-1416delAG in a female carrier.</i> Gene. 2013;530(1):155-157	<p>⇒ Avec la progression de la maladie, les porteurs de l'X-ALD peuvent développer une démence sévère progressive, une paraspasticité sévère et un dysfonctionnement sphinctérien. Les femmes porteuses de l'X-ALD peuvent constituer un diagnostic différentiel de la démence.</p>
Fatemi A, Barker PB, Uluğ AM, Nagae-Poetscher LM, Beauchamp NJ, Moser AB, Raymond GV, Moser HW, Naidu S. <i>MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy.</i> Neurology. 2003;60(8):1301-1307	<p>⇒ Atteinte cérébrale rare</p>

2.6 AMN chez les hommes

Références	Commentaires
Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies.</i> Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72	<p>⇒ La plupart des hommes atteints d'ALD vont développer une myélonuropathie lentement progressive dans la vingtaine ou la trentaine. (Engelen et al., 2014).</p> <p>⇒ Les premiers symptômes de l'AMN sont une perte de sensation dans les jambes, suivie du développement d'une démarche spastique et d'une incontinence vésicale et intestinale. Les nerfs périphériques sont également impliqués, Les nerfs périphériques sont également impliqués, et chez les femmes en ALD, il y a souvent une dysesthésie (van Geel et al., 1996).</p> <p>⇒ L'Expanded Disability Status Score (EDSS), le Severity Scoring System for Progressive Myopathy (SSPROM), la mesure quantitative des vibrations à l'hallux, le test de marche de 6 minutes et le timed up-and-go pour évaluer la progression de la myélopathie.</p>
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy.</i> Endocr Rev. 2020;41(4):577-593	<p>⇒ L'adrénomyélonuropathie se manifeste typiquement chez les hommes adultes entre 20 et 40 ans, avec un âge médian d'apparition de 28 ans. La principale manifestation est le dysfonctionnement de la moelle épinière, qui se manifeste par une raideur et une faiblesse progressives des jambes (paraparésie spastique), une ataxie sensorielle, un contrôle anormal des sphincters et un dysfonctionnement sexuel.</p> <p>⇒ Les symptômes de neuropathie périphérique, qui passent souvent inaperçus jusqu'à l'apparition d'une paraparésie importante, sont parfois la première manifestation de l'AMN.</p> <p>⇒ Dans de rares cas, la dysfonction érectile précède les anomalies motrices. L'adrénomyélonuropathie se présente parfois comme un trouble cérébelleux progressif.</p>

	<p>⇒ L'insuffisance surrénale est souvent présente au moment du diagnostic de l'AMN et peut précéder les symptômes de l'AMN de plusieurs décennies.</p> <p>⇒ L'IRM cérébrale est généralement normale mais l'atrophie de la moelle épinière peut être détectée par des séquences d'IRM conventionnelles pondérées en T2. Alors que la surface totale de la moelle est réduite de 26 % à 40 % à tous les niveaux testés, l'épaisseur de la moelle épinière ne semble pas être en corrélation directe avec l'étendue du handicap du patient.</p> <p>⇒ Les techniques d'imagerie physiologique et avancée (par exemple, l'anisotropie fractionnelle par RM) confirment la présence d'anomalies sensorimotrices dans les colonnes dorsales s'étendant rostralement dans le tronc cérébral et la capsule interne, qui sont en corrélation avec la gravité globale de la maladie. La spectroscopie RM démontre une réduction du N-acétylaspartate dans les fibres de projection corticospinales, suggérant un dysfonctionnement axonal.</p> <p>⇒ À l'âge adulte, l'atteinte cérébrale survient généralement après l'apparition des symptômes de l'AMN. Dans les études de suivi à long terme, 27 % à 63 % des patients atteints de NMA développent des symptômes d'atteinte cérébrale (par exemple, déclin cognitif, anomalies comportementales, perte visuelle, altération de la discrimination auditive ou crises d'épilepsie) et 37 % à 41 % développent une démyélinisation cérébrale à l'IRM cérébrale (De Beer et al., 2014 ; Van Geel et al., 2001).</p>
Lynch DS, Wade C, Rodrigues Brandão de Paiva A, John N, Kinsella JA, Merwick A, Ahmed RM, Warren JD, Mummery CJ, Schott JM, Fox NC, Houlden H, Adams ME, Davagnanam I, Murphy E, Chataway J. <i>Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era.</i> J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(5):543-554	<p>⇒ L'AMN est une axonopathie distale non inflammatoire, caractérisée par une paraparésie spastique progressive, une ataxie sensorielle, un dysfonctionnement sphinctérien, une impuissance et des douleurs.</p>

2.7 ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD)

Références	Commentaires
Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies.</i> Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72	<p>⇒ Historiquement, le diagnostic d'ALD chez les garçons était établi par neuro-imagerie suite à des symptômes précoces de déficit d'attention et d'hyperactivité, d'échec scolaire, de difficultés de compréhension du langage, de troubles du comportement et de déclin de l'écriture (Moser et al., 2001).</p> <p>⇒ 35 à 40 % des garçons atteints d'ALD peuvent développer une démyélinisation cérébrale inflammatoire rapidement progressive dont le pic se situe entre 3 et 10 ans.</p>
Zhang J, Ban T, Zhou L, Ji H, Yan H, Shi Z, Cao B, Jiang Y, Wang J, Wu Y. <i>Epilepsy in children with leukodystrophies.</i> J Neurol. 2020;267(9):2612-2618	<p>⇒ L'épilepsie pourrait être le premier symptôme.</p> <p>⇒ Les patients épileptiques atteints d'ALD répondent bien aux médicaments.</p>
De Freitas JL, Filho FMR, Sallum JMF, França MC, Pedroso JL, Barsottini OGP. <i>Ophthalmological changes in hereditary spastic paraplegia and other genetic diseases with spastic paraplegia.</i> J Neurol Sci. 2020;409 :116620	<p>⇒ Les patients atteints d'adrénoleucodystrophie qui se manifestent au cours de la période néonatale présentent un ensemble d'observations oculaires, notamment des plis épicanthaux, une ésoptropie, un nystagmus, une cataracte, une atrophie optique et une anomalie du pigment rétinien décrite comme une tache de léopard au fond de l'œil.</p>
Mallack EJ, Turk B, Yan H, Eichler FS. <i>The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy.</i> Curr Treat Options Neurol. 2019;21(12):61	<p>⇒ Avant le NBS, le délai de diagnostic des cas index d'ALD était de 9,9 ans. Le diagnostic ne devenait apparent qu'après l'apparition de déficits neurologiques irréversibles, ce qui se traduisait par une mauvaise qualité de vie post-transplantation pour les patients qui survivaient.</p> <p>⇒ La NBS pour l'ALD permet désormais de surveiller par IRM la conversion en CALD dès la naissance, offrant ainsi la possibilité de traiter les garçons dans cette "fenêtre étroite" avant l'apparition des symptômes neurologiques.</p>

<p>Tran C, Patel J, Stacy H, Mamak AG, Faghfoury H, Raiman J, Clarke JTR, Blaser S, Mercimek-Mahmutoglu S. Long-term outcome of patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A retrospective cohort study. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2017;21(4):600-609</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Il n'y avait pas de corrélation entre le score de sévérité clinique, le score de Loes et le degré d'élévation des taux d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans l'c-CALD. ⇒ L'étude rapporte quarante-huit nouveaux patients atteints de X-ALD et leur résultat à long terme. Seuls 35 % des patients présentaient des caractéristiques neurologiques ou la maladie d'Addison. Les autres individus ont été identifiés en raison d'une histoire familiale positive. Une surveillance étroite des mâles asymptomatiques a permis de procéder à une HSCT précoce afin de prévenir une maladie neurodégénérative létale progressive. L'identification des patients atteints de X-ALD est importante pour améliorer le développement neurologique des hommes asymptomatiques.
<p>Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy.</i> <i>Endocr Rev.</i> 2020;41(4):577-593</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Dans l'enfance, l'ALD cérébrale se manifeste entre 4 et 12 ans, avec un pic d'âge à l'apparition de l'ALD autour de 7 ans, touchant environ un tiers des garçons atteints de l'X-ALD. ⇒ L'ALD cérébrale est rare après l'âge de 15 ans et ne survient presque jamais avant l'âge de 2 ans. ⇒ Au début, la maladie est une découverte purement radiographique, les lésions sur l'IRM cérébrale précédant de loin les manifestations cliniques. Les garçons atteints développent ensuite des problèmes d'apprentissage et de comportement. Cette première étape est suivie d'une détérioration neurologique qui comprend des anomalies cognitives et comportementales croissantes, une cécité corticale, une surdité centrale et le développement d'une quadriparésie. ⇒ Très rarement, la fonction visuelle est relativement préservée malgré une atteinte avancée du système nerveux central (SNC). Environ 20 % des garçons atteints ont des crises d'épilepsie, qui peuvent être la première manifestation. ⇒ Bien que le taux de détérioration puisse être variable, une progression rapide est fréquente, avec un handicap total entre 6 mois et 2 ans et un décès dans les 5 à 10 ans suivant le diagnostic. ⇒ L'ALD cérébrale infantile se caractérise par une démyélinisation inflammatoire qui s'étend à toute la substance blanche supratentorielle et infratentorielle. ⇒ Les régions occipitopariétales sont généralement touchées en premier, avec une progression vers les lobes frontaux ou temporaux. Les fibres arquées sont généralement épargnées, sauf dans les cas chroniques. ⇒ Les lésions touchent parfois le tronc cérébral, en particulier l'apophyse. Alors que la moelle épinière est généralement épargnée, des lésions du tractus corticospinal bilatéral peuvent survenir, qui sont difficiles à distinguer de l'adrénomyélongueuropathie (AMN).
<p>Pierpont EI, Nascene DR, Shanley R, Kenney-Jung DL, Ziegler RS, Miller WP, Gupta AO, Lund TC, Orchard PJ, Eisengart JB. <i>Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy.</i> <i>Neurology.</i> 2020;95(5) :591-600</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Les patients dont la lésion avant la transplantation s'étendait au-delà du splénium du corps calleux et de la substance blanche périventriculaire adjacente (score de gravité Loes > 2) ont présenté des scores neurocognitifs post-transplantation plus faibles, davantage de symptômes neuropsychiatriques et une progression plus importante de la maladie à l'IRM que les patients présentant une lésion moins grave. ⇒ Les cliniciens doivent détecter les très petites lésions démyélinisantes lors de la surveillance et intervenir rapidement.
<p>Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. <i>X-Linked Adrenoleukodystrophy.</i> <i>GeneReviews.</i> 2018</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ La forme cérébrale infantile se manifeste le plus souvent entre quatre et huit ans. Elle ressemble initialement à un trouble déficitaire de l'attention ou à de l'hyperactivité ; des troubles progressifs de la cognition, du comportement, de la vision, de l'audition et de la fonction motrice suivent les symptômes initiaux et conduisent souvent à une invalidité totale dans les six mois à deux ans. La plupart des individus ont une fonction adrénocorticale altérée au moment où les perturbations neurologiques sont constatées pour la première fois. ⇒ Garçons présentant des symptômes de trouble déficitaire de l'attention (TDA) qui montrent également des signes de démence, des troubles progressifs du comportement, une perte de vision, des difficultés à comprendre le langage parlé, une aggravation de l'écriture manuscrite, une incoordination ou d'autres troubles neurologiques. ⇒ Hommes jeunes ou d'âge moyen présentant des troubles progressifs de la marche, une raideur ou une faiblesse des jambes, des anomalies du contrôle du sphincter et un dysfonctionnement sexuel, avec ou sans insuffisance surrénale ou déficits cognitifs ou comportementaux.

2.8 ALD cérébrale de l'adulte (A-CALD)

Références	Commentaires
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . <i>Endocr Rev</i> . 2020;41(4):577-593	<p>⇒ À l'âge adulte, l'atteinte cérébrale survient généralement après l'apparition des symptômes de l'AMN. Dans les études de suivi à long terme, 27 % à 63 % des patients atteints d'AMN développent des symptômes d'atteinte cérébrale (par exemple, un déclin cognitif, des anomalies comportementales, une perte visuelle, une altération de la discrimination auditive ou des crises d'épilepsie) et 37 % à 41 % développent une démyélinisation cérébrale à l'IRM cérébrale.</p> <p>⇒ Une étude de l'histoire naturelle de l'IRM chez des hommes adultes atteints d'ALD cérébrale a révélé que 75 % des patients présentant des lésions à l'IRM ont une atteinte du tractus corticospinal, et que 50 % de ces patients présentent une progression des lésions. Bien que la progression des lésions chez les adultes soit en moyenne plus lente que chez les enfants, elle reste progressive et, dans certains cas, dévastatrice.</p>
Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies</i> . <i>Int J Dev Neurosci</i> . 2020 ; 80(1):52-72	<p>⇒ Démence, troubles du comportement et déficits neurologiques focaux. L'évolution des symptômes peut être parallèle à celle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, mais le taux de progression est variable, avec une démyélinisation cérébrale autolimitée rare appelée "maladie cérébrale arrêtée".</p> <p>⇒ La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), qui est le traitement de référence pour sauver des vies, est entreprise dès que la maladie cérébrale est découverte.</p> <p>⇒ Le traitement efficace de la maladie cérébrale précoce, détectée par IRM avec rehaussement de contraste, est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, HSCT.</p> <p>⇒ Les candidats idéaux pour cette intervention sont les personnes ayant un score de Loes de 9 ou moins, sans aucun déficit neurologique, qui reçoivent une HSCT d'un frère ou d'une sœur ou d'un donneur apparenté apparié HLA.</p> <p>⇒ Cette intervention présente une forte morbidité et des séquelles à long terme liées à l'immunosuppression et à la maladie du greffon contre l'hôte. Il est important de noter que la progression de la maladie se poursuit pendant environ 6 à 9 mois après la HSCT (Miller et al., 2011 ; Peters et al., 2004 ; Raymond et al., 2019).</p> <p>⇒ Le dysfonctionnement des surrénales n'est pas corrigé après une greffe HSCT pour une maladie cérébrale (Burtman et Regelman, 2016).</p>
Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. <i>X-Linked Adrenoleukodystrophy</i> . <i>GeneReviews</i> . 2018	<p>⇒ Hommes jeunes ou d'âge moyen présentant des troubles progressifs de la marche, une raideur ou une faiblesse des jambes, des anomalies du contrôle sphinctérien et un dysfonctionnement sexuel, avec ou sans insuffisance surrénale ou déficits cognitifs ou comportementaux.</p>
Carra-Dalliere, C., Scherer, C., Aygnac, X., Menjot de Champfleury, N., Bellesme, C., Labauge, P., Verny, C., 2013. <i>Adult-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy with major contrast-enhancement mimicking acquired disease</i> . <i>Clin Neurol Neurosurg</i> 115, 1906-1907.	<p>⇒ Exemple de patient ALD qui a développé une atteinte cérébrale sans AMN</p>

2.9 Forme cérébrale dites arrêtée (arrested-CALD)

Références	Commentaires
Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, Musolino PL, Eichler FS. <i>MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy</i> . <i>Neurology</i> . 2019 Apr 9;92(15):e1698-e1708. doi: 10.1212/WNL.0000000000007294. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30902905; PMCID: PMC6511088.	<p>⇒ Etude retrospective analysant les patrons des lésions cérébrales dans l'IRM de 47 patients avec une moyenne d'âge de 6 ans.</p> <p>⇒ Description de la forme arrêtée chez les adolescents.</p> <p>⇒ Zone les plus fréquemment affectées sont le splénium (60%), le corps calleux (17%), et les faisceaux corticospinaux (17%).</p>

<p>Mallack EJ, van de Stadt S, Caruso PA, Musolino PL, Sadjadi R, Engelen M, Eichler FS. Clinical and radiographic course of arrested cerebral adrenoleukodystrophy. <i>Neurology</i>. 2020 Jun 16;94(24):e2499-e2507. doi: 10.1212/WNL.00000000000009626. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482842; PMCID: PMC7455338.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Etude retrospective de 22 patients diagnostiqués avec la forme cérébrale arrêtée. ⇒ Forme arrêtée existe chez les enfants ⇒ Souvent la prise de contraste n'a pas lieu. ⇒ Absence des lésions progressives corrélée à l'absence de prise de contraste. ⇒ Le score de Loes est peu sensible aux changements subtils.
--	---

2.10 Diagnostic et surveillance

2.10.1 Tests de génétique moléculaire et conseil génétique

Références	Commentaires
<p>Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. <i>X-Linked Adrenoleukodystrophy</i>. <i>GeneReviews</i>. 2018</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Les approches en matière de tests génétiques moléculaires peuvent inclure des tests monogéniques, l'utilisation d'un panel multigénique et des tests génomiques plus complets. ⇒ Test monogénique. L'analyse de la séquence du gène ABCD1 est effectuée en premier lieu, suivie d'une analyse de délétion/duplication ciblée sur le gène si aucune variante pathogène n'est trouvée. ⇒ Un panel multigénique incluant ABCD1 et d'autres gènes d'intérêt (voir Diagnostic différentiel) peut être envisagé. ⇒ L'analyse d'ABCD1 par séquençage de nouvelle génération est compliquée par la présence des pseudogènes ABCD1P1, ABCD1P2, ABCD1P3, ABCD1P4 et ABCD1P5. ⇒ Des tests génomiques plus complets (lorsqu'ils sont disponibles), y compris le séquençage de l'exome et le séquençage du génome, peuvent être envisagés. ⇒ La conséquence clinique des variants pathogènes ou suspectés de l'ABCD1 peut être déterminée par une corrélation clinique avec l'analyse des acides gras à très longue chaîne (Schackmann et al., 2016).
<p>Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Bliet J, Boelen A, Bouva MJ, Van der Crabben SN, Elsinghorst E, Van Gorp AGM, Heijboer AC, Jansen M, Jaspers YRJ, Van Lenthe H, Metgod I, Mooij C, Van der Sluijs EHC, Van Trotsenburg ASP, Verschoof-Puite RK, Vaz FM, Waterham HR, Wijburg FA, Engelen M, Dekkers E, Kemp S. <i>Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor</i>. <i>Front Cell Dev Biol</i>. 2020;8:499</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ NBS pour les garçons uniquement. Test ne pas disponible en France. ⇒ Nouvelle fréquence déterminée sur test est de 1/15000 (hommes et femmes confondus)
<p>Chabrol B. <i>Enfant handicapé, prise en charge et aspects éthiques [Disabled child, care and ethical aspects]</i>. <i>Rev Prat</i>. 2020 Feb;70(2):222-226. French. PMID: 32877146.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Guide sur la prise en charge des enfants handicapés et l'annonce du diagnostic.
<p>Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, Vogel BH, Raymond GV. <i>Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy</i>. <i>Int J Neonatal Screen</i>. 2016;2(4):15</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Le diagnostic précoce des hommes atteints d'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD) est essentiel pour prévenir la perte de vie due à l'insuffisance surrénale et pour traiter à temps la forme cérébrale infantile de l'X-ALD par une transplantation de cellules hématopoïétiques. ⇒ Avantages d'une identification précoce des patients ALD : surveillance au niveau cérébral et endocrinien. ⇒ Le paysage de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et de la thérapie génique pour l'adrénoleucodystrophie liée à l'X. => le suivi permet aux patients de devenir de " bons candidats à la greffe de CSH ".

	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ L'histoire naturelle de l'insuffisance surrénale dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X. Une collaboration internationale : An International Collaboration => Endocrine surveillance ⇒ Le nouveau visage de l'adrénoleucodystrophie (Zhu et al., 2020)
Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. <i>X-Linked Adrenoleukodystrophy</i> . GeneReviews. 1993	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Tests prénataux et préimplantation : Sur la base de tests génétiques (amniocentèse ou sélection d'embryons préimplantatoires) ⇒ Pénétrance : Le phénotype biochimique d'une concentration plasmatique élevée d'AGTLC a une pénétrance de près de 100 % chez les hommes. Bien que la variation des phénotypes cliniques soit importante, les manifestations neurologiques sont présentes chez presque tous les hommes à l'âge adulte. ⇒ Conseil génétique : Environ 95 % des probands héritent d'un variant pathogène ABCD1 d'un parent.
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 JTR, Charnas L, Stetten G, Karczeski B, Cutting G, Steinberg S. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism</i> . Mol Genet Metab. 2011;104(1-2):160-166	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Au moins 4,1 % des personnes atteintes de l'X-ALD présentent une variante pathogène de novo. ⇒ Dans une famille comptant plus d'un individu atteint, la mère d'un homme atteint est un hétérozygote obligatoire. hétérozygote (porteur). Remarque : si une femme a plus d'un enfant atteint et aucun autre parent atteint et si le variant pathogène ABCD1 ne peut être détecté dans son ADN leucocytaire, elle présente très probablement un mosaïcisme germlinal (des preuves de mosaïcisme germlinal ou somatique/germlinal sont présentes chez <1% des parents). ⇒ Si la mère du proband est hétérozygote pour un variant pathogène ABCD1, la probabilité de transmettre le variant pathogène à chaque grossesse est de 50 %. ⇒ Si le père du proband est affecté (c'est-à-dire hémizyote pour un variant pathogène ABCD1), le variant pathogène sera transmis à toute sa descendance féminine et à aucune de sa descendance masculine. ⇒ Les frères et sœurs masculins qui héritent du variant pathogène seront affectés ; les frères et sœurs féminins qui en héritent seront hétérozygotes et ne seront généralement pas gravement affectés. ⇒ Si le proband représente un cas simple (c'est-à-dire une seule occurrence dans une famille) et si le variant pathogène ABCD1 ne peut être détecté dans l'ADN leucocytaire de l'un ou l'autre des parents, le risque de récurrence pour les frères et sœurs est légèrement supérieur à celui de la population générale en raison de la possibilité d'un mosaïcisme germlinal parental [Wang et al 2011]. ⇒ Les hommes atteints transmettent le variant pathogène ABCD1 à toutes leurs filles (qui seront hétérozygotes et ne seront généralement pas gravement atteintes) et à aucun de leurs fils. ⇒ Les femmes hétérozygotes ont 50 % de chances de transmettre le variant pathogène ABCD1 à chaque grossesse. Les mâles qui héritent de la variante pathogène seront affectés ; les femmes qui héritent de la variante pathogène seront hétérozygotes et ne seront généralement pas gravement affectées. ⇒ Les tests de génétique moléculaire effectués sur des femmes apparentées à risque pour déterminer leur statut génétique sont plus instructifs si le variant pathogène ABCD1 a été identifié chez le proband. ⇒ L'identification des hétérozygotes féminins nécessite (a) l'identification préalable du variant pathogène ABCD1 dans la famille ou, (b) si un homme affecté n'est pas disponible pour le test, un test de génétique moléculaire d'abord par analyse de séquence, et si aucun variant pathogène n'est identifié, par analyse de délétion/duplication ciblée du gène. ⇒ Il est approprié d'identifier les hommes à risque d'une famille et de les informer de leur risque de X-ALD, tout en respectant les principes de la confidentialité des patients. L'identification des hommes atteints de l'X-ALD par la mesure de la concentration plasmatique de VLCFA - ou par un test de génétique moléculaire si la variante pathogène familiale ABCD1 est connue - avant l'apparition des symptômes ou au début de l'évolution de la maladie peut permettre le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance surrénale avant l'apparition de complications potentiellement mortelles. Ces tests peuvent également permettre un diagnostic correct des signes et symptômes neurologiques, comportementaux et/ou cognitifs précoces (et souvent non spécifiques).

2.10.2 Diagnostic clinique

Références	Commentaires
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . Endocr Rev. 2020;41(4):577-593	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ La mesure des AGTLC ne permet pas de distinguer l'ALD des autres troubles peroxysomaux. Bien que l'ALD se distingue par l'absence d'autres caractéristiques dysmorphiques et par son apparition typique à la fin de l'enfance (par rapport à une apparition précoce pendant la petite enfance dans d'autres troubles peroxysomaux), un test génétique de confirmation doit être effectué.

⇒ Niveaux élevés de AGTLC + gène mutant ABCD1.

2.11 Signes évocateurs de l'ALD

Références	Commentaires
Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. <i>X-Linked Adrenoleukodystrophy</i> . GeneReviews. 1993	<p>Si les contextes cliniques suivants sont présents => nécessité de confirmer l'ALD.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Garçons présentant des symptômes de trouble déficitaire de l'attention (TDA) qui montrent également des signes de démence, des troubles progressifs du comportement, une perte de vision, des difficultés à comprendre le langage parlé, une aggravation de l'écriture manuscrite, une incoordination ou d'autres troubles neurologiques. ⇒ Les jeunes hommes ou d'âge moyen présentant des troubles progressifs de la marche, une raideur ou une faiblesse des jambes, des anomalies du contrôle du sphincter et un dysfonctionnement sexuel, avec ou sans insuffisance surrénale ou déficits cognitifs ou comportementaux. ⇒ Tous les hommes présentant une insuffisance corticosurrénale primaire, avec ou sans preuve d'anomalie neurologique. ⇒ Les femmes adultes présentant une paraparésie progressive, des anomalies du contrôle sphinctérien et des troubles sensoriels affectant principalement les jambes. Il peut être difficile d'établir le diagnostic de l'X-ALD chez une femme dont les antécédents familiaux sont négatifs. Le diagnostic est basé sur les caractéristiques cliniques (le plus souvent une paraparésie spastique progressive) et un panel de tests de laboratoire. ⇒ Neuro-imagerie. L'IRM cérébrale est toujours anormale chez les hommes neurologiquement symptomatiques atteints d'une maladie cérébrale et fournit souvent la première piste diagnostique. Chez environ 85 % des individus atteints, l'IRM montre un schéma caractéristique de signal T2 symétrique renforcé dans la région pariéto-occipitale avec un renforcement du contraste à la marge d'avancement. ⇒ Dépistage néonatal. Allèle mutant ABCD1

2.12 Diagnostic clinique de l'ALD et surveillance

2.12.1 Diagnostic clinique des hommes asymptomatiques et surveillance

Références	Commentaires
Diagnostic	
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . Endocr Rev. 2020;41(4):577-593 Eng L, Regelman MO. <i>Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review</i> . J Pediatr. 2019;211:211-214	<p>⇒ Les patients identifiés par le NBS ou le conseil génétique doivent être adressés à une équipe multidisciplinaire comprenant un généticien, un neurologue et un endocrinologue.</p> <p>Confirmation : Niveaux élevés d'AGTLC + gène mutant ABCD1.</p> <p>Les tests génétiques des nouveau-nés positifs à la NBS ont permis d'identifier de nouvelles variantes de signification inconnue, ce qui offre de nouvelles possibilités de caractérisation génétique, mais aussi une incertitude dans le suivi et le traitement de l'insuffisance surrénalienne subclinique et/ou légère ou de l'atteinte cérébrale.</p>
Surveillance	
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . Endocr Rev. 2020;41(4):577-593 Eng L, Regelman MO. <i>Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review</i> . J Pediatr. 2019;211:211-214	<p>⇒ Insuffisance surrénale : voir section 9.2.2.3 <i>Diagnostic clinique de la C-ALD et surveillance</i></p> <p>Le diagnostic précoce des nourrissons et des jeunes enfants atteints d'ALD asymptomatique est crucial pour fournir des conseils anticipés potentiellement salvateurs sur l'utilisation de stéroïdes en cas de stress physiologique, notamment en cas de maladie aiguë, de traumatisme et/ou de chirurgie.</p> <p>Recommandation du CRMR : Test surrénalien tous les 4 à 6 mois pour les patients âgés ≤ 10 ans, test annuel à partir de 11 ans. Recommandation CRMR proposée à la réunion du 12/11/2020 => test annuel des surrénales même après 40 ans lors du check-up complet => Q : faut-il déterminer une limite d'âge supérieure ?</p>

	<p>⇒ ALD cérébrale : Les IRM cérébrales devraient être réalisées annuellement à partir de l'âge de 12 mois et plus fréquemment tous les 6 mois à partir de l'âge de 3-10 ans, lorsque le risque de développer la CCALD est le plus élevé.</p> <p>Commentaire : Il n'y a pas de mention explicite du test neuropsychologique ("BNP") comme outil de surveillance.</p>
--	---

2.12.2 Diagnostic clinique de la maladie d'Addison et surveillance

Références	Commentaires
Diagnostic	
<p>Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. <i>X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients</i>. J of Clin Endocr & Metab. 1996;81(2):470-474</p> <p>Laureti S, De Bellis A, Muccitelli V, Calcinaro F, Bizzarro A, Rossi R, Bellastella A, Santeusano F, Falorni A. Levels of Adrenocortical Autoantibodies Correlate with the Degree of Adrenal Dysfunction in Subjects with Preclinical Addison's Disease. J of Clin Endocr & Metab. 1998;83(10):3507-3511</p>	<p>⇒ L'ALD serait à l'origine de 4 à 35 % des cas d'insuffisance surrénalienne primaire idiopathique dans lesquels un bilan auto-immun n'a pas été révélateur.</p>
<p>Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i>. Endocr Rev. 2020;41(4):577-593</p> <p>Eng L, Regelman MO. <i>Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy : Case Series and Literature Review</i>. J Pediatr. 2019;211:211-214</p>	<p>⇒ Le dysfonctionnement endocrinien précède souvent les manifestations neurologiques.</p> <p>⇒ Des taux anormaux d'ACTH et de cortisol précèdent les symptômes manifestes.</p> <p>⇒ NBS et conseil génétique : Le diagnostic précoce des nourrissons et des tout-petits atteints d'ALD asymptomatique est crucial pour fournir des conseils anticipés potentiellement vitaux sur l'utilisation de stéroïdes en cas de stress physiologique, notamment en cas de maladie aiguë, de traumatisme et/ou de chirurgie.</p> <p>⇒ Cliniquement, la surveillance de la pigmentation de la peau peut être un indicateur utile des niveaux d'ACTH intégrés dans le temps.</p> <p>⇒ Les taux d'ACTH doivent toujours être interprétés dans le contexte d'un taux de cortisol simultanément, de la présentation clinique et de la tendance globale de l'ACTH, si disponible.</p> <p>⇒ Tout taux élevé d'ACTH ≥ 300 pg/mL avec une réponse inappropriée du cortisol < 18 µg/mL est un diagnostic de carence en glucocorticoïdes, et un remplacement chronique des glucocorticoïdes et des stéroïdes à dose de stress doivent être initiés.</p>
Surveillance	
<p>Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i>. Endocr Rev. 2020;41(4):577-593</p> <p>Eng L, Regelman MO. <i>Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy : Case Series and Literature Review</i>. J Pediatr. 2019;211:211-214</p>	<p>⇒ Le risque d'insuffisance surrénale dépend du temps et justifie un suivi en fonction de l'âge.</p> <p>⇒ En plus d'un test à la demande si les symptômes se manifestent, nous suggérons un minimum de test surrénalien tous les 4 à 6 mois pour les patients âgés de ≤ 10 ans, un test annuel pour ceux âgés de 11 à 40 ans, et uniquement un test à la demande pour ceux âgés de > 40 ans.</p> <p>⇒ Recommandation CRM (fait lors de la réunion du 12/11/2020) => à partir de 11 ans : test surrénalien annuel même après 40 ans lors du bilan complet</p> <p>⇒ Compte tenu des conséquences potentiellement mortelles d'une insuffisance surrénale non traitée, un dépistage en laboratoire (ACTH et cortisol) de la carence en glucocorticoïdes doit être obtenu au moment du diagnostic de l'ALD dans la petite enfance et tous les 3-6 mois, la fréquence dépendant de l'âge.</p> <p>⇒ Les directives actuelles de surveillance de l'ALD surrénalienne considèrent tout taux de cortisol < 5 µg/ mL et/ou d'ACTH entre 100 et 300 pg/ mL comme indéterminé et recommandent un suivi avec un test de stimulation à la cosyntropine à haute dose.</p>

	<p>⇒ Le déficit en minéralocorticoïdes étant moins fréquent et se présentant généralement après le déficit en glucocorticoïdes, une évaluation avec l'activité rénine plasmatique et les électrolytes est recommandée tous les 6 mois à partir du diagnostic du déficit en glucocorticoïdes.</p> <p>⇒ Compte tenu des conséquences potentiellement mortelles d'une carence en minéralocorticoïdes non traitée et des symptômes de présentation non spécifiques chez les nourrissons et les jeunes enfants, les cliniciens doivent être vigilants lors des évaluations cliniques régulières et avoir un seuil bas pour les évaluations de laboratoire.</p>
Lynch DS, Wade C, Rodrigues Brandão de Paiva A, John N, Kinsella JA, Merwick A, Ahmed RM, Warren JD, Mummery CJ, Schott JM, Fox NC, Houlden H, Adams ME, Davagnanam I, Murphy E, Chataway J. <i>Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era.</i> J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(5):543-554	<p>⇒ Les patients atteints de la maladie d'Addison développeront l'AMN vers l'âge de 20-30 ans.</p>

2.12.3 Diagnostic clinique de la C-ALD et surveillance

Références	Commentaires
Caractéristiques de l'IRM des patients C-ALD	
Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy.</i> Endocr Rev. 2020;41(4):577-593 Eng L, Regelman MO. <i>Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy : Case Series and Literature Review.</i> J Pediatr. 2019;211:211-214	<p>⇒ L'ALD cérébrale de l'enfant est caractérisée par une démyélinisation inflammatoire qui s'étend à toute la substance blanche supratentorielle et infratentorielle.</p> <p>⇒ Au début, la maladie est une découverte purement radiographique, les lésions sur l'IRM cérébrale précédant de loin les manifestations cliniques. Les garçons atteints développent ensuite des problèmes d'apprentissage et de comportement. Cette première étape est suivie d'une détérioration neurologique qui comprend des anomalies cognitives et comportementales croissantes, une cécité corticale, une surdité centrale et le développement d'une quadriparésie.</p> <p>⇒ Dans l'enfance, l'ALD cérébrale se manifeste entre 4 et 12 ans, avec un pic d'âge à l'apparition de la maladie autour de 7 ans, affectant environ un tiers des garçons atteints de l'ALD-X.</p> <p>⇒ L'ALD cérébrale est rare après l'âge de 15 ans et ne survient presque jamais avant l'âge de 2 ans.</p>
Lynch DS, Wade C, Rodrigues Brandão de Paiva A, John N, Kinsella JA, Merwick A, Ahmed RM, Warren JD, Mummery CJ, Schott JM, Fox NC, Houlden H, Adams ME, Davagnanam I, Murphy E, Chataway J. <i>Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era.</i> J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(5):543-554	<p>⇒ L'IRM est toujours anormale chez les hommes neurologiquement symptomatiques atteints d'une maladie cérébrale. Les premiers changements incluent des hyperintensités T2/FLAIR dans les régions pariéto-occipitales et le splénium du corps calleux. Une minorité de patients présente des anomalies de signal principalement dans les lobes frontaux et le genou du corps calleux. Le rehaussement des bords périphériques est une caractéristique typique.</p>
Eichler F, Mahmood A, Loes D, Bezman L, Lin D, Moser HW, Raymond GV. <i>Magnetic resonance imaging detection of lesion progression in adult patients with X-linked adrenoleukodystrophy.</i> Arch Neurol. 2007;64(5):659-664	<p>⇒ Une étude de l'histoire naturelle de l'IRM chez des hommes adultes atteints d'ALD cérébrale a révélé que 75 % des patients présentant des lésions IRM ont une atteinte du tractus corticospinal, et que 50 % de ces patients présentent une progression des lésions. Bien que la progression des lésions chez les adultes soit en moyenne plus lente que chez les enfants, elle reste progressive et, dans certains cas, dévastatrice.</p>
Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies.</i> Int J Dev Neurosci. 2020 ; 80(1):52-72	<p>⇒ La démyélinisation commence généralement dans le splénium du corps calleux, où les faisceaux de fibres de la substance blanche sont les plus serrés, et s'étend vers l'extérieur dans la substance blanche périventriculaire. C'est la zone où les oligodendrocytes expriment les niveaux les plus élevés d'ABCD1 (Lauer et al., 2017).</p> <p>⇒ La présence précoce d'un rehaussement de contraste à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) après une contusion cérébrale suggère que la perturbation de la barrière hémato-encéphalique pourrait être le déclencheur de la démyélinisation inflammatoire (Aubourg, 2015 ; Raymond et al.,</p>

	<p>2010). Ainsi, les monocytes et les macrophages activés peuvent entrer dans le cerveau pour éliminer les débris cellulaires et de myéline. Les patients atteints d'ALD ont une capacité normale de différenciation et de phagocytose des macrophages ; cependant, ils présentent un biais pro-inflammatoire à la fois dans la CALD et l'AMN (Aubourg, 2015 ; Musolino et al., 2015 ; Musolino, Rapalino, Caruso, Caviness, & Eichler, 2012). La déficience d'<i>ABCD1</i> entraîne une mise en place incomplète des réponses anti-inflammatoires des macrophages contribuant peut-être à la démyélinisation rapidement progressive dans la CALD (Weinhofer et al., 2018).</p>
<p>Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, Lu SE. <i>X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients.</i> <i>Neuropediatrics.</i> 2000;31(5):227-239</p> <p>Melhem, E.R., Loes, D.J., Georgiades, C.S., Raymond, G.V., Moser, H.W. <i>X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression.</i> <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2000;21: 839-844.</p> <p>Van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Mochel, F., Wolf, N.I. <i>Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies.</i> <i>Lancet Neurol.</i> 2019;18:962-972.</p> <p>Ayrignac, X., Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleury, N., Denier, C., Aubourg, P., Bellesme, C., Castelnovo, G., Pelletier, J., Audoin, B., Kaphan, E., de Seze, J., Collongues, N., Blanc, F., Chanson, J.B., Magnin, E., Berger, E., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Camdessanche, J.P., Cohen, M., Lebrun-Frenay, C., Brassat, D., Clanet, M., Vermersch, P., Zephir, H., Outteryck, O., Wiertlewski, S., Laplaud, D.A., Ouallet, J.C., Brochet, B., Goizet, C., Debouverie, M., Pittion, S., Edan, G., Deburghgraeve, V., Le Page, E., Verny, C., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., Hannequin, D., Guyant-Marechal, L., Derache, N., Defer, G.L., Moreau, T., Giroud, M., Guennoc, A.M., Clavelou, P., Taithe, F., Mathis, S., Neau, J.P., Magy, L., Devoize, J.L., Bataillard, M., Masliah-Planchon, J., Dorboz, I., Tournier-Lasserre, E., Levade, T., Boespflug Tanguy, O., Labauge, P., 2015. <i>Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients.</i> <i>Brain</i> 138, 284-292.</p>	<p>⇒ Articles d'intérêt se focalisant en comment développer l'analyse IRM afin de pouvoir établir un pronostic et guider le diagnostic de la forme cérébrale de l'ALD.</p>
<p>Surveillance IRM</p>	

Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i> . <i>Endocr Rev</i> . 2020;41(4):577-593	⇒ Les IRM cérébrales doivent être réalisées chaque année à partir de l'âge de 12 mois et plus fréquemment tous les 6 mois entre 3 et 10 ans, lorsque le risque de développer une CCALD est le plus élevé.
Loes, D.J., Fatemi, A., Melhem, E.R., Gupte, N., Bezman, L., Moser, H.W., Raymond, G.V. <i>Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy</i> . <i>Neurology</i> . 2003;61:369-374. Loes, D.J., Hite, S., Moser, H., Stillman, A.E., Shapiro, E., Lockman, L., Latchaw, R.E., Krivit, W. <i>Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations</i> . <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> . 1994;15:1761-1766.	⇒ La progression de l'IRM dans la X-ALD dépend de l'âge du patient, du score initial de l'échelle de gravité de l'IRM et de la localisation anatomique de la lésion. Utilisées en combinaison, ces données aident à sélectionner les patients pour une BMT.

2.12.4 Recommandations pour le suivi clinique des patients atteints d'une adrénoleucodystrophie liée au chromosome X du Centre de Référence Leucodystrophies et Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme

A savoir
<p>⇒ Accès à un centre spécialisé sur ALD est essentiel pour établir un diagnostic (Grineski, S., Morales, D.X., Collins, T., Wilkes, J., Bonkowsky, J.L., 2020. Geographic and Specialty Access Disparities in US Pediatric Leukodystrophy Diagnosis. <i>J Pediatr</i> 220, 193-199).</p> <p>⇒ Chez l'homme, la maladie d'Adison précède l'AMN (voir section AMN).</p> <p>⇒ Chez la femme : diagnostic doit être confirmé par séquençage du gène <i>ABCD1</i>.</p> <p>⇒ Chez la femme, le diagnostic est difficile à établir en l'absence d'antécédents familiaux d'ALD.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Adrénomyélonéuropathie : Légère, modérée et sévère. La symptomatologie ressemble à celle de l'AMN chez les hommes, mais avec un début plus tardif et une progression plus lente. ○ Important : l'adrénoleucodystrophie liée à l'X doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel chez les femmes présentant une myélopathie chronique et/ou une neuropathie périphérique (en particulier en cas d'incontinence fécale précoce).
Suivi
<p>Suivi des patients hommes AMN : annuel</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRMc et BNP selon protocole, minima annuel • Consultation neurologique annuelle • ENMG selon protocole <p>Suivi clinique des patientes femmes : Consultation neurologique annuelle dès l'apparition des premiers symptômes</p>

2.12.5 Diagnostic différentiel

Références	Commentaires
Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. <i>X-Linked Adrenoleukodystrophy</i> . <i>GeneReviews</i> . 2018	<p>Les affections qui peuvent présenter des caractéristiques cliniques communes avec l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD) sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Forme cérébrale infantile => trouble déficitaire de l'attention ; épilepsie et autres types de maladie d'Addison ; tumeur cérébrale ; autres types de leucodystrophie, y compris le déficit en arylsulfatase A (leucodystrophie métachromatique) et la maladie de Krabbe (leucodystrophie à cellules globoïdes) ; encéphalite sclérosante subaiguë, sclérose en plaques, maladie de Lyme et autres troubles de la démence, y compris la céréoïde-lipofuscinose neuronale juvénile (maladie de Batten). - Adrénomyélonéuropathie Sclérose en plaques, paraparésie spastique progressive, sclérose latérale amyotrophique, carence en vitamine B12, tumeur de la moelle épinière et spondylose cervicale.

	- Maladie d'Addison uniquement => syndrome d'Allgrove. Les hommes présentant une insuffisance surrénalienne primaire apparemment isolée (c'est-à-dire sans preuve d'une autre atteinte systémique) doivent être évalués au moyen de l'analyse du plasma AGTLC car l'ALD-X est la cause génétique la plus fréquente de la maladie d'Addison.
--	---

2.12.6 Thérapie et traitements

► Traitement de l'insuffisance surrénale

Références	Commentaires
Regelmann MO, Kamboj MK, Miller BS, Nakamoto JM, Sarafoglou K, Shah S, Stanley TL, Marino R. <i>Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4324-2331	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ L'insuffisance surrénale peut être traitée relativement facilement par un traitement hormonal substitutif oral. ⇒ Une thérapie de remplacement des glucocorticoïdes avec des stéroïdes à dose de stress pour les facteurs de stress physiologiques aigus
Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, Kemp S, Engelen M, Eichler F. <i>The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2019 ;104(1):118-126	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ La fonction minéralocorticoïde reste souvent intacte chez les garçons et les hommes présentant une insuffisance surrénalienne primaire due à l'ALD, ce qui correspond à l'épargne relative de la zona glomerulosa par rapport à l'ALD. ⇒ Dans une étude de l'histoire naturelle de l'insuffisance surrénale, environ la moitié des patients ont eu besoin d'un traitement de substitution minéralocorticoïde quotidien, contre plus de 90 % qui ont eu besoin d'un traitement de substitution glucocorticoïde quotidien, et chez ceux qui présentaient un déficit minéralocorticoïde, le traitement de substitution est intervenu plus tard que le remplacement glucocorticoïde. Ainsi, l'initiation d'une thérapie de remplacement des minéralocorticoïdes n'a été recommandée qu'après la preuve clinique et/ou biochimique d'un déficit en minéralocorticoïdes.

► Traitement de l'AMN

Références	Commentaires
Van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Mochel, F., Wolf, N.I. <i>Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies</i> . Lancet Neurol. 2019;18:962-972.	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Traitement de la spasticité avec des médicaments spasmolytiques, la toxine botulique, le baclofène intrathécal ⇒ Maintien d'un état nutritionnel suffisant (par exemple, gastrostomie percutanée) ⇒ Prévention (par exemple, avec des antibiotiques prophylactiques) et traitement des infections ⇒ Traitement des dysfonctionnements vésicaux et intestinaux
Van der Veldt, N., van Rappard, D.F., van de Pol, L.A., van der Knaap, M.S., van Ouwkerk, W.J.R., Becher, J.G., Wolf, N.I., Buizer, A.I. <i>Intrathecal baclofen in metachromatic leukodystrophy</i> . Dev Med Child Neurol. 2019;61:232-235.	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Surveillance et traitement des problèmes orthopédiques tels que la luxation de la hanche et la scoliose ⇒ Assurer une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D ⇒ Traitement de la douleur neuropathique (par exemple, avec l'amitriptyline ou la gabapentine) ⇒ Traitement de l'irritabilité et des troubles du sommeil (par exemple, avec la mélatonine ou l'alimemazine) ⇒ Traitement de la sialorrhée (par exemple, avec des médicaments anticholinergiques ou des injections de toxine botulique)
Adang, L.A., Sherbini, O., Ball, L., Bloom, M., Darbari, A., Amartino, H., DiVito, D., Eichler, F., Escobar, M., Evans, S.H., Fatemi, A., Fraser, J., Hollowell, L., Jaffe, N., Joseph, C., Karpinski, M., Keller, S., Maddock, R., Mancilla, E., McClary, B., Mertz, J., Morgart, K., Langan, T., Leventer, R., Parikh, S., Pizzino, A., Prange, E., Renaud, D.L., Rizzo, W., Shapiro, J., Suhr, D., Suhr, T., Tonduti, D., Waggoner, J.,	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Traitement de l'épilepsie ⇒ Assurer une communication adéquate

<p>Waldman, A., Wolf, N.I., Zerem, A., Bonkowsky, J.L., Bernard, G., van Haren, K., Vanderver, A., Global Leukodystrophy Initiative, C. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. <i>Mol Genet Metab.</i> 2017;122:18-32.</p> <p>Anderson, H.M., Wilkes, J., Korgenski, E.K., Pulsipher, M.A., Blaschke, A.J., Hersh, A.L., Srivastava, R., Bonkowsky, J.L. Preventable Infections in Children with Leukodystrophy. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2014;1:370-374.</p>	
<p>Hjartarson, H.T., Ehrstedt, C., Tedroff, K. Intrathecal baclofen treatment an option in X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2018;22:178-181.</p>	⇒ pompe à baclofène dans l'ALD
<p>Gong, Y., Berenson, A., Laheji, F., Gao, G., Wang, D., Ng, C., Volak, A., Kok, R., Kreouzis, V., Dijkstra, I.M., Kemp, S., Maguire, C.A., Eichler, F. Intrathecal Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Gene Delivery for Adrenomyeloneuropathy. <i>Hum Gene Ther.</i> 2019;30:544-555.</p>	⇒ En développement : Transfert de gène intrathécal

► Thérapie de la C-ALD

Références	Commentaires
Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques	
<p>Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy.</i> <i>Endocr Rev.</i> 2020;41(4):577-593</p> <p>Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. <i>Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study.</i> <i>Lancet Neurol.</i> 2007;6(8):687-692</p> <p>Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NKC, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W. <i>Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience</i></p>	<p>⇒ Une HSCT allogénique peut arrêter la progression de la maladie neurologique lorsqu'elle est réalisée aux premiers stades de la maladie.</p> <p>⇒ Cependant, le mécanisme précis par lequel la HSCT allogénique arrête la progression de la maladie n'est pas clair. L'avantage de survie de la transplantation par rapport à l'absence de transplantation chez les patients atteints de CCALD à un stade précoce a été démontré dans une analyse rétrospective (Melhem et al., 2000).</p> <p>⇒ L'échelle de fonction neurologique (NFS) spécifique à l'ALD et le score de gravité de l'IRM de Loes sont utilisés pour aider à déterminer l'aptitude d'un patient à la transplantation.</p> <p>⇒ Le score NFS peut être utilisé pour guider la recommandation d'une HSCT, mais il n'existe pas de score qui détermine de manière absolue la décision d'une HSCT. Le score de sévérité de l'IRM de Loes est une échelle de 34 points qui attribue un score à l'IRM en fonction de l'étendue des lésions de la substance blanche, les scores les plus élevés indiquant une implication plus importante de l'ALD.</p> <p>⇒ La survie et la survie sans incapacité fonctionnelle majeure (MFD) après la transplantation sont supérieures chez les patients présentant des scores NFS et Loes plus faibles.</p> <p>⇒ Une comparaison de la survie globale des patients transplantés avec des scores IRM de Loes < 10 et ceux avec des scores ≥ 10 a montré une survie proche de 90% dans la cohorte, avec des scores de Loes < 10 contre environ 15 % dans le groupe avec des scores plus élevés.</p> <p>⇒ Des différences similaires ont été observées lorsque la survie globale des patients ayant des scores Loes IRM < 9, et 0 à 1 déficit neurologique (92 % de survie globale à 5 ans), ont été comparés aux patients ayant des scores Loes ≥ 9 et ≥ 2 déficits neurologiques (45 % de survie globale à 5 ans)</p> <p>⇒ De plus, la gravité de la maladie a un impact non seulement sur la survie, mais aussi sur le statut fonctionnel à long terme des patients. Une analyse multicentrique récente de la survie globale et de</p>

from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104(3):881-888

Kühl JS, Kupper J, Baque H, Ebell W, Gärtner J, Korenke C, Spors B, Steffen IG, Strauss G, Voigt S, Weschke B, Weddige A, Köhler W, Steinfeld R. *Potential Risks to Stable Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy*. *JAMA Cardiol*. 2018;1(3):e180769

Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, Vuong GL, Aubourg P, Köhler W, Arnold R. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2017 Apr 1;140(4):953-966. doi: 10.1093/brain/awx016. PMID: 28375456.

Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, Toya T, Ishiura H, Mitsui J, Tanaka M, Hao A, Shinohara A, Ogura M, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hosoi M, Narukawa K, Yasunaga M, Maki H, Ichikawa M, Nannya Y, Imai Y, Takahashi T, Takahashi Y, Nagasako Y, Yasaka K, Mano KK, Matsukawa MK, Miyagawa T, Hamada M, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Terao Y, Shimizu J, Goto J, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Hayashi S, Nakamura F, Arai S, Momma K, Ogata K, Yoshida T, Abe O, Inazawa J, Toda T, Kurokawa M, Tsuji S. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun*. 2020 Jan 14;2(1):fz048. doi: 10.1093/braincomms/fz048. PMID: 32954314; PMCID: PMC7425345.

Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. *Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institute cohort report*. *Blood*. 2011;118(7):1971-1978

Raymond, G.V., Aubourg, P., Paker, A., Escolar, M., Fischer, A., Blanche, S., Baruchel, A.,

la survie sans incapacité fonctionnelle majeure chez des patients atteints d'une maladie cérébrale à un stade avancé et chez des patients atteints d'une maladie cérébrale à un stade précoce a montré une survie globale de 90 % à 5 ans chez les patients atteints d'une maladie avancée ; cependant, la survie sans incapacité fonctionnelle majeure était de 10 % au même moment. Chez les patients transplantés avec une maladie de stade précoce, la survie globale à 5 ans à partir d'un diagnostic de CCALD était de 94 % et la survie sans DFM était de 91 % (Raymond et al., 2019).

- ⇒ La HSCT allogénique présente des inconvénients. Outre le manque d'efficacité dans les cas de maladie avancée, la transplantation n'inverse pas les résultats neurologiques présents au moment de la HSCT et ne stabilise pas la maladie cérébrale pendant 3 à 24 mois après la perfusion de cellules souches. Les symptômes peuvent progresser pendant cette période. C'est pourquoi l'identification précoce des candidats potentiels à la HSCT est essentielle. La transplantation est inefficace pour les manifestations surrénaliennes de la maladie et on ne pense pas qu'elle ait un impact sur le développement de l'AMN à l'âge adulte.
- ⇒ La transplantation nécessite l'identification d'un donneur de cellules souches. Si un donneur apparenté compatible avec l'antigène des leucocytes humains (HLA) n'est pas disponible, il faut trouver un donneur non apparenté ou une unité de sang de cordon. Ce processus peut prendre des semaines et, dans certaines circonstances, un donneur de cellules souches non apparenté acceptable peut ne pas être identifié. La transplantation allogénique s'accompagne de risques de mortalité aiguë (~ 10 % au 100ème jour après la transplantation) et de complications tardives, d'un risque de 5% d'échec de la prise de greffe des cellules du donneur et de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) (10-40 % de risque de GVHD aiguë et 20 % de risque de GVHD chronique). Compte tenu du risque important de morbidité et de mortalité associé à la HSCT.
- ⇒ Les patients atteints d'ALD doivent également répondre aux critères institutionnels concernant le fonctionnement des organes, le statut des maladies infectieuses et l'état de performance. En résumé, la HSCT allogénique est un traitement efficace pour les patients atteints d'ALD au stade précoce, mais elle s'accompagne de risques importants à court et à long terme.

<p>Dalle, J.H., Michel, G., Prasad, V., Miller, W., Paadre, S., Balsler, J., Kurtzberg, J., Nascene, D.R., Orchard, P.J., Lund, T., 2019. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 25, 538-548.</p> <p>Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, Jehn C, Peceny R, Vuong GL, Arnold R, Kühl JS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. <i>J Inher Metab Dis.</i> 2019 Mar;42(2):313-324. doi: 10.1002/jimd.12044. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30746707.</p>	
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
<p>Eichler, F., Duncan, C., Musolino, P.L., Orchard, P.J., De Oliveira, S., Thrasher, A.J., Armant, M., Dansereau, C., Lund, T.C., Miller, W.P., Raymond, G.V., Sankar, R., Shah, A.J., Sevin, C., Gaspar, H.B., Gissen, P., Amartino, H., Bratkovic, D., Smith, N.J.C., Paker, A.M., Shamir, E., O'Meara, T., Davidson, D., Aubourg, P., Williams, D.A. <i>Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy.</i> <i>N Engl J Med.</i> 2017;377:1630-1638.</p> <p>Cartier, N., Hacein-Bey-Abina, S., Bartholomae, C.C., Veres, G., Schmidt, M., Kutschera, I., Vidaud, M., Abel, U., Dal-Cortivo, L., Caccavelli, L., Mahlaoui, N., Kiermer, V., Mittelstaedt, D., Bellesme, C., Lahlou, N., Lefrere, F., Blanche, S., Audit, M., Payen, E., Leboulch, P., l'Homme, B., Bougnères, P., Von Kalle, C., Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M., Aubourg, P. <i>Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy.</i> <i>Science.</i> 2009;326:818-823.</p>	<p>⇒ Cette stratégie de traitement, basée sur des cellules autologues, permet d'identifier rapidement une source de cellules souches à transplanter chez chaque patient et de surmonter la limitation immunologique la plus sévère de la HSCT allogénique représentée par la GVHD.</p> <p>⇒ Les premiers résultats de cette étude suggèrent que la thérapie génique Lenti-D peut être une alternative sûre et efficace à la transplantation de cellules souches allogéniques chez les garçons atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale à un stade précoce. Un suivi supplémentaire est nécessaire pour évaluer pleinement la durée de la réponse et la sécurité à long terme.</p>

3 Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2021 -1970
Langues retenues	Anglais et français
Mots clés utilisés	Adenoleukodystrophy, X-linked adrenoleukodystrophy, adrenomyelopathy, AMN, ALD, cerebral ALD, CALD, child CALD, arrested CALD, frequency ALD, ABCD1, genetic counselling, new born screen, Loes Score, cognition, hematopoietic cell transplant, bone marrow transplant, demyelination, neuroinflammation, adrenal insufficiency, gene therapy, treatment, endocrine dysfunction ALD, AMN woman, AMN women, prise en charge diagnostic enfant.
Nombre d'études recensées	65
Nombre d'études retenues	65

Critères de sélection des articles

Les études retenues ont été publiées dans des journaux à comité de lecture par des expert dans les différent domaines mentionnés (« peer-reviewed journals »). Dans les cas des recommandations, elles ont été retenues sur la base du consensus.

4 Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le **Dr Caroline Sevin**, neuropédiatre dans le Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares, Hôpital Bicêtre, 78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, et par le **Dr Fanny Mochel**, Centre de Référence Maladies héréditaires du métabolisme, Service de Génétique clinique et médicale - Unité Maladies métaboliques héréditaires, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr. Caroline Sevin, neuropédiatre, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Fanny Mochel, neurométabolicienne, Paris 13 ;

Dr. Elise Yazbeck, neuropédiatre, Le Kremlin Bicêtre/ Paris 13 ;

Dr. Claire Bouvatier, endocrinologue pédiatrique, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Camille Sergeant, endocrinologue adulte, Paris ;

Dr. David Cheillan, biologiste moléculaire, Lyon ;

Mme Elodie Schaerer, conseiller en génétique, Paris 13 ;

Mme Evelyne Yver, assistante sociale, Le Kremlin Bicêtre ;

M. Bernardo Blanco Sánchez, chef de projet, Le Kremlin Bicêtre/ Paris 13 ;

Groupe de travail multidisciplinaire

Prof. Pierre Labauge, neurologue, Montpellier ;

Dr. Xavier Ayrignac, neurologue, Montpellier ;

Prof. Odile Boespflug-Tanguy, neuropédiatre, Paris 20;

Prof. Brigitte Chabrol, neuropédiatre, Marseille ;

Dr Fabienne Clot, biologiste Moléculaire, Paris 13 ;

Prof. Françoise Durand-Dubief, neurologue, Lyon ;

Prof. Damien Galanaud, neuroradiologue, Paris 13 ;

Prof. Stéphanie Nguyen, hématologue, Paris 13 ;

Prof Jean-Hugues Dalle, pédiatre hématologue, Paris 20 ;

Mme Cecilia Galbiati, ergothérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;

Mme Angelina Geoffroy, kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;

Mme Nathalie Grinda, kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Nafissa Mamoudjy, médecin généraliste, Paris ;

Mr. Thierry Verlynde, Patient, Crosne.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et sur les sites internet des filières de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence et échanges écrits.

Etude Bibliographique

« Les rédacteurs et le groupe de travail multidisciplinaire remercie Caroline Sevin, Fanny Mochel et Bernardo Blanco Sánchez pour leur travail de référencement bibliographique »

5 Références bibliographiques

- Adang, L.A., Sherbini, O., Ball, L., Bloom, M., Darbari, A., Amartino, H., DiVito, D., Eichler, F., Escolar, M., Evans, S.H., Fatemi, A., Fraser, J., Hollowell, L., Jaffe, N., Joseph, C., Karpinski, M., Keller, S., Maddock, R., Mancilla, E., McClary, B., Mertz, J., Morgart, K., Langan, T., Leventer, R., Parikh, S., Pizzino, A., Prange, E., Renaud, D.L., Rizzo, W., Shapiro, J., Suhr, D., Suhr, T., Tonduti, D., Waggoner, J., Waldman, A., Wolf, N.I., Zerem, A., Bonkowsky, J.L., Bernard, G., van Haren, K., Vanderver, A., Global Leukodystrophy Initiative, C., 2017. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab* 122, 18-32.
- Anderson, H.M., Wilkes, J., Korgenski, E.K., Pulsipher, M.A., Blaschke, A.J., Hersh, A.L., Srivastava, R., Bonkowsky, J.L., 2014. Preventable Infections in Children with Leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 370-374.
- Assies, J., Gooren, L.J., Van Geel, B., Barth, P.G., 1997. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl* 20, 315-321.
- Aubourg, P., Chaussain, J.L., 2003. Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease. *Horm Res* 59 Suppl 1, 104-105.
- Aversa, A., Palleschi, S., Cruccu, G., Silvestroni, L., Isidori, A., Fabbri, A., 1998. Rapid decline of fertility in a case of adrenoleukodystrophy. *Hum Reprod* 13, 2474-2479.
- Ayrignac, X., Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleure, N., Denier, C., Aubourg, P., Bellesme, C., Castelnovo, G., Pelletier, J., Audoin, B., Kaphan, E., de Seze, J., Collongues, N., Blanc, F., Chanson, J.B., Magnin, E., Berger, E., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Camdessanche, J.P., Cohen, M., Lebrun-Frenay, C., Brassat, D., Clanet, M., Vermersch, P., Zephir, H., Outteryck, O., Wiertlewski, S., Laplaud, D.A., Ouallet, J.C., Brochet, B., Goizet, C., Debouverie, M., Pittion, S., Edan, G., Deburghgraeve, V., Le Page, E., Verny, C., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., Hannequin, D., Guyant-Marechal, L., Derache, N., Defer, G.L., Moreau, T., Giroud, M., Guennoc, A.M., Clavelou, P., Taithe, F., Mathis, S., Neau, J.P., Magy, L., Devoize, J.L., Bataillard, M., Masliah-Planchon, J., Dorboz, I., Tournier-Lasserre, E., Levade, T., Boespflug Tanguy, O., Labauge, P., 2015. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain* 138, 284-292.
- Barendsen, R.W., Dijkstra, I.M.E., Visser, W.F., Alders, M., Blik, J., Boelen, A., Bouva, M.J., van der Crabben, S.N., Elsinghorst, E., van Gorp, A.G.M., Heijboer, A.C., Jansen, M., Jaspers, Y.R.J., van Lenthe, H., Metgod, I., Mooij, C.F., van der Sluijs, E.H.C., van Trotsenburg, A.S.P., Verschoof-Puite, R.K., Vaz, F.M., Waterham, H.R., Wijburg, F.A., Engelen, M., Dekkers, E., Kemp, S., 2020. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol* 8, 499.
- Buermans, N., van den Bosch, S.J.G., Huffnagel, I.C., Steenweg, M.E., Engelen, M., Oostrom, K.J., Geurtsen, G.J., 2019. Overall intact cognitive function in male X-linked adrenoleukodystrophy adults with normal MRI. *Orphanet J Rare Dis* 14, 217.
- Carra-Dalliere, C., Scherer, C., Ayrignac, X., Menjot de Champfleure, N., Bellesme, C., Labauge, P., Verny, C., 2013. Adult-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy with major contrast-enhancement mimicking acquired disease. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 1906-1907.
- Cartier, N., Hacein-Bey-Abina, S., Bartholomae, C.C., Veres, G., Schmidt, M., Kutschera, I., Vidaud, M., Abel, U., Dal-Cortivo, L., Caccavelli, L., Mahlaoui, N., Kiermer, V., Mittelstaedt, D., Bellesme, C., Lahlou, N., Lefrere, F., Blanche, S., Audit, M., Payen, E., Leboulch, P., l'Homme, B., Bougneres, P., Von Kalle, C., Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M., Aubourg, P., 2009. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 326, 818-823.

Chabrol B. Enfant handicapé, prise en charge et aspects éthiques [Disabled child, care and ethical aspects]. *Rev Prat.* 2020 Feb;70(2):222-226. French. PMID: 32877146.

Cox, C.S., Dubey, P., Raymond, G.V., Mahmood, A., Moser, A.B., Moser, H.W., 2006. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 63, 69-73.

de Freitas, J.L., Rezende Filho, F.M., Sallum, J.M.F., Franca, M.C., Jr., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G.P., 2020. Ophthalmological changes in hereditary spastic paraplegia and other genetic diseases with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 409, 116620.

Dubey, P., Raymond, G.V., Moser, A.B., Kharkar, S., Bezman, L., Moser, H.W., 2005. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 146, 528-532.

Eichler, F., Duncan, C., Musolino, P.L., Orchard, P.J., De Oliveira, S., Thrasher, A.J., Armant, M., Dansereau, C., Lund, T.C., Miller, W.P., Raymond, G.V., Sankar, R., Shah, A.J., Sevin, C., Gaspar, H.B., Gissen, P., Amartino, H., Bratkovic, D., Smith, N.J.C., Paker, A.M., Shamir, E., O'Meara, T., Davidson, D., Aubourg, P., Williams, D.A., 2017. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 377, 1630-1638.

Eichler, F., Mahmood, A., Loes, D., Bezman, L., Lin, D., Moser, H.W., Raymond, G.V., 2007. Magnetic resonance imaging detection of lesion progression in adult patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 64, 659-664.

Eng, L., Regelman, M.O., 2019. Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review. *J Pediatr* 211, 211-214.

Engelen, M., Barbier, M., Dijkstra, I.M., Schur, R., de Bie, R.M., Verhamme, C., Dijkgraaf, M.G., Aubourg, P.A., Wanders, R.J., van Geel, B.M., de Visser, M., Poll-The, B.T., Kemp, S., 2014. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a

cross-sectional cohort study. *Brain* 137, 693-706.

Fatemi, A., Barker, P.B., Ulug, A.M., Nagae-Poetscher, L.M., Beauchamp, N.J., Moser, A.B., Raymond, G.V., Moser, H.W., Naidu, S., 2003. MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 60, 1301-1307.

Finsterer, J., Lasser, S., Stophasius, E., 2013. Dementia from the ABCD1 mutation c.1415-1416delAG in a female carrier. *Gene* 530, 155-157.

Gong, Y., Berenson, A., Laheji, F., Gao, G., Wang, D., Ng, C., Volak, A., Kok, R., Kreouzis, V., Dijkstra, I.M., Kemp, S., Maguire, C.A., Eichler, F., 2019. Intrathecal Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Gene Delivery for Adrenomyeloneuropathy. *Hum Gene Ther* 30, 544-555.

Grineski, S., Morales, D.X., Collins, T., Wilkes, J., Bonkowsky, J.L., 2020. Geographic and Specialty Access Disparities in US Pediatric Leukodystrophy Diagnosis. *J Pediatr* 220, 193-199.

Guran, T., Buonocore, F., Saka, N., Ozbek, M.N., Aycan, Z., Bereket, A., Bas, F., Darcan, S., Bideci, A., Guven, A., Demir, K., Akinci, A., Buyukinan, M., Aydin, B.K., Turan, S., Agladioglu, S.Y., Atay, Z., Abali, Z.Y., Tarim, O., Catli, G., Yuksel, B., Akcay, T., Yildiz, M., Ozen, S., Doger, E., Demirbilek, H., Ucar, A., Isik, E., Ozhan, B., Bolu, S., Ozgen, I.T., Suntharalingham, J.P., Achermann, J.C., 2016. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 284-292.

Habekost, C.T., Pereira, F.S., Vargas, C.R., Coelho, D.M., Torrez, V., Oses, J.P., Portela, L.V., Schestatsky, P., Felix, V.T., Matte, U., Torman, V.L., Jardim, L.B., 2015. Progression rate of myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy heterozygotes. *Metab Brain Dis* 30, 1279-1284.

Hjartarson, H.T., Ehrstedt, C., Tedroff, K., 2018. Intrathecal baclofen treatment an option in X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 22, 178-181.

Huffnagel, I.C., Dijkgraaf, M.G.W., Janssens, G.E., van Weeghel, M., van Geel, B.M., Poll-

- The, B.T., Kemp, S., Engelen, M., 2019a. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow. *Orphanet J Rare Dis* 14, 30.
- Huffnagel, I.C., Laheji, F.K., Aziz-Bose, R., Tritos, N.A., Marino, R., Linthorst, G.E., Kemp, S., Engelen, M., Eichler, F., 2019b. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 118-126.
- Kaga, M., Furushima, W., Inagaki, M., Nakamura, M., 2009. Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Brain Dev* 31, 558-561.
- Laureti, S., Aubourg, P., Calcinaro, F., Rocchiccioli, F., Casucci, G., Angeletti, G., Brunetti, P., Lernmark, A., Santeusanio, F., Falorni, A., 1998. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3163-3168.
- Laureti, S., Casucci, G., Santeusanio, F., Angeletti, G., Aubourg, P., Brunetti, P., 1996. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 470-474.
- Loes, D.J., Fatemi, A., Melhem, E.R., Gupte, N., Bezman, L., Moser, H.W., Raymond, G.V., 2003. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 61, 369-374.
- Loes, D.J., Hite, S., Moser, H., Stillman, A.E., Shapiro, E., Lockman, L., Latchaw, R.E., Krivit, W., 1994. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 15, 1761-1766.
- Lynch, D.S., Wade, C., Paiva, A.R.B., John, N., Kinsella, J.A., Merwick, A., Ahmed, R.M., Warren, J.D., Mummery, C.J., Schott, J.M., Fox, N.C., Houlden, H., Adams, M.E., Davagnanam, I., Murphy, E., Chataway, J., 2019. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90, 543-554.
- Mallack, E.J., Turk, B., Yan, H., Eichler, F.S., 2019. The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 21, 61.
- Melhem, E.R., Loes, D.J., Georgiades, C.S., Raymond, G.V., Moser, H.W., 2000. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 839-844.
- Moser, A.B., Jones, R.O., Hubbard, W.C., Tortorelli, S., Orsini, J.J., Caggana, M., Vogel, B.H., Raymond, G.V., 2016. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen* 2.
- Moser, H.W., Loes, D.J., Melhem, E.R., Raymond, G.V., Bezman, L., Cox, C.S., Lu, S.E., 2000. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 31, 227-239.
- Pierpont, E.I., Eisengart, J.B., Shanley, R., Nascene, D., Raymond, G.V., Shapiro, E.G., Ziegler, R.S., Orchard, P.J., Miller, W.P., 2017. Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol* 74, 710-717.
- Pierpont, E.I., Nascene, D.R., Shanley, R., Kenney-Jung, D.L., Ziegler, R.S., Miller, W.P., Gupta, A.O., Lund, T.C., Orchard, P.J., Eisengart, J.B., 2020. Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 95, e591-e600.
- Powers, J.M., Schaumburg, H.H., 1981. The testis in adreno-leukodystrophy. *Am J Pathol* 102, 90-98.
- Raymond, G.V., Aubourg, P., Paker, A., Escolar, M., Fischer, A., Blanche, S., Baruchel, A., Dalle, J.H., Michel, G., Prasad, V., Miller, W., Paadre, S., Balsler, J., Kurtzberg, J., Nascene, D.R., Orchard, P.J., Lund, T., 2019. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25, 538-548.

- Raymond, G.V., Moser, A.B., Fatemi, A., 1993. X-Linked Adrenoleukodystrophy, in: Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Stephens, K., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews*((R)), Seattle (WA).
- Regelmann, M.O., Kamboj, M.K., Miller, B.S., Nakamoto, J.M., Sarafoglou, K., Shah, S., Stanley, T.L., Marino, R., Pediatric Endocrine Society, D., Therapeutics/Rare Diseases, C., 2018. Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 4324-4331.
- Riva, D., Bova, S.M., Bruzzone, M.G., 2000. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 54, 1651-1655.
- Schirinzi, T., Vasco, G., Aiello, C., Rizzo, C., Sancesario, A., Romano, A., Favetta, M., Petrarca, M., Paone, L., Castelli, E., Bertini, E.S., Cappa, M., 2019. Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers. *Eur J Neurol* 26, 326-332.
- Tran, C., Patel, J., Stacy, H., Mamak, E.G., Faghfoury, H., Raiman, J., Clarke, J.T.R., Blaser, S., Mercimek-Mahmutoglu, S., 2017. Long-term outcome of patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 21, 600-609.
- Turk, B.R., Theda, C., Fatemi, A., Moser, A.B., 2020. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci* 80, 52-72.
- van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Mochel, F., Wolf, N.I., 2019. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 18, 962-972.
- van der Veldt, N., van Rappard, D.F., van de Pol, L.A., van der Knaap, M.S., van Ouwkerk, W.J.R., Becher, J.G., Wolf, N.I., Buizer, A.I., 2019. Intrathecal baclofen in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 61, 232-235.
- van Geel, B.M., Koelman, J.H., Barth, P.G., Ongerboer de Visser, B.W., 1996. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study. *Neurology* 46, 112-118.
- Wang, Y., Busin, R., Reeves, C., Bezman, L., Raymond, G., Toomer, C.J., Watkins, P.A., Snowden, A., Moser, A., Naidu, S., Bibat, G., Hewson, S., Tam, K., Clarke, J.T., Charnas, L., Stetten, G., Karczeski, B., Cutting, G., Steinberg, S., 2011. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab* 104, 160-166.
- Zhang, J., Ban, T., Zhou, L., Ji, H., Yan, H., Shi, Z., Cao, B., Jiang, Y., Wang, J., Wu, Y., 2020. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol* 267, 2612-2618.
- Zhu, J., Eichler, F., Biffi, A., Duncan, C.N., Williams, D.A., Majzoub, J.A., 2020. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 41.

