

L'Olio di Lorenzo, una nuova terapia per l'adrenoleucodistrofia

A. ODONE, M. ODONE*

L'adrenoleucodistrofia (ALD) è una malattia genetica legata al cromosoma X, caratterizzata da demielinizzazione e insufficienza surrenale. I suoi fenotipi più comuni comprendono l'ALD della seconda infanzia, rapidamente progressiva, e una forma meno severa dell'età adulta denominata adrenomieloneuropatia (AMN). Il «marker», e probabile causa di questa malattia, è l'accumulo di acidi grassi saturi a lunghissima catena (VLCFA), in particolare il C24:0 e C26:0, nei tessuti e fluidi dell'organismo. Si ritiene che questo accumulo sia causato, a sua volta, dall'imperfetto funzionamento del ciclo ossidativo β del perossisoma, l'organello dove ha luogo l'ossidazione di questi acidi. Per una rassegna dettagliata dell'ALD, rinviamo a un recente articolo di Moser et al. (1).

Nel corso di recenti studi biochimici, Hashimi et al. (2) hanno mostrato che la disfunzione dei perossisomi nell'ALD è dovuta a un difetto della ligasi, l'enzima che regola l'attivazione dei VLCFA, vale a dire la loro riduzione ai rispettivi coenzimi A (fintanto che non sono attivati, gli acidi grassi a lunghissima catena non costituiscono substrato idoneo per le successive tappe del processo ossidativo perissomale) (2). Questi risultati sono stati successivamente confermati da Wanders et al. (3). Nel frattempo altri laboratori di ricerca si sono andati sempre più avvicinando al locus del gene della ALD. Così gli studi di Aubourg et al. (4) hanno confermato il frequente ricorrere nelle famiglie ALD della daltonia per il verde e rosso il cui gene è localizzato all'estremità del braccio lungo del cromosoma X (regione Xq 28), ciò che fa ritenere che anche il gene dell'ALD abbia sede nella stessa regione. A lungo termine, i progressi nelle tecniche di sostituzione enzimatica e di riparazione genetica potranno condurre a terapie capaci di normalizzare la capacità dei malati ALD a metabolizzare i VLCFA. Nel breve termine, peraltro, le terapie che offrono le migliori prospettive sembrano essere quelle dirette a smaltire l'accumulo dei VLCFA attraverso l'interruzione del loro flusso d'immissione nelle cellule.

I VLCFA hanno duplice origine: esogena (dieta) ed endogena (biosintesi). Il C24:0 e C26:0 sono presenti in tutti i grassi degli animali e vegetali nonché nei semi e nelle scorze della frutta e degli ortaggi (5). I VLCFA di origine endogena sono prodotti da vari complessi enzimatici. Così l'acido palmitico (C16:0) è sintetizzato de novo, a partire

Lorenzo's Oil a new treatment for adrenoleukodystrophy

A. ODONE, M. ODONE*

Adrenoleukodystrophy (ALD) is an X-linked genetic disorder associated with demyelination and adrenal insufficiency. Its more common phenotypes include rapidly progressive childhood ALD and a less severe adult form known as adrenomyeloneuropathy (AMN). The «marker» and probable underlying cause of this disorder is the accumulation of very long chain saturated fatty acids (VLCFA), particularly C 24:0 and C 26:0 in body tissues and fluids. This accumulation is believed to be caused by a defective functioning of the β -oxidation cycle of the peroxisome, the organelle where very long chain fatty acids are broken down. An in-depth review of ALD may be found in a recent article by Moser et al. (1).

In recent biochemical research, Hashimi et al. have shown that the peroxisomal malfunctioning in ALD is due to the impairment of the ligase for very long chain fatty acids, the enzyme responsible for activating these fatty acids to their Co-A derivatives (until they are activated, very long chain fatty acids are not suitable substrates for the subsequent steps of peroxisomal oxidation) (2). This finding has been confirmed by Wanders and co-workers (3). Other laboratories are closing in on the locus of the ALD gene. Confirming the frequent occurrence of red and green color blindness in ALD kindreds, linkage studies conducted by Aubourg et al. suggest that the genes of both disorders lie very close to each other, in the distal end of the long arm of the X chromosome (Xq28 region) (4). In the long term, advances in enzyme replacement and gene-repair techniques may well lead to therapies capable of normalizing ALD patients' capacity to break down VLCFA. In the shorter term, however, the therapies with best prospects seem to be those directed at reducing VLCFA accumulation by shutting off the supply of these acids to the cells.

The origin of VLCFA is both exogenous (diet) and endogenous (biosynthesis). C24:0 and C26:0 are present in all animal and vegetable fats and are also constituents of cutin in fruit, vegetable and nuts (5). Endogenous fatty acids are produced by various enzymatic complexes. Thus, palmitic acid (C16:0) is synthesized de novo from acetyl-CoA and malonyl-CoA by an enzymatic mechanism present in cytosol, mitochondria and microsomes. A second mechanism in microsomes elongates palmitic to stearic acid (C18:0). Using malonyl-CoA as the elongating factor, a third microsomal mechanism produces

* 3705 Kenilworth Drive, Chevy Chase, MR 20815 (USA)

* 3705 Kenilworth Drive, Chevy Chase, MR 20815 (USA)

dall'acetyl-CoA e malonyl-CoA, da un meccanismo enzimatico che ha sede nel citosol, mitocondri e microsomi. Un secondo meccanismo microsomale allunga l'acido palmitico ad acido stearico (C18:0). Utilizzando il malonyl-CoA quale fattore d'allungamento, un terzo meccanismo, anch'esso avente sede nei microsomi, produce i VLCFA (C20-26), estendendo la catena di due atomi di carbonio per volta (6).

Un primo tentativo di terapia per l'ADL consisteva nella restrizione dietetica dei VLCFA. In base ai risultati di analisi del contenuto di VLCFA nei cibi più comuni, Brown e colleghi misero a punto un regime alimentare che limitava l'ingestione giornaliera di C26:0 a meno di 3 mg. Questa dieta, che fu somministrata a 7 pazienti per periodi compresi fra i 6 e i 12 mesi nel quadro di un protocollo formale, e successivamente a un numero imprecisato di altre vittime ADL, non produsse una riduzione della concentrazione ematica dei VLCFA (5). Tale insuccesso fu forse dovuto al tenue tenore lipidico della dieta adottata che prescriveva non più di 5 g. di grassi al giorno. La limitazione dei lipidi alimentari era apparentemente giustificata, dato che tutti i grassi (sia animali che vegetali) si erano rivelati contenere quantità relativamente importanti di VLCFA. Senonché numerosi esperimenti animali avevano mostrato che quando l'organismo cessa di ricevere il suo fabbisogno in lipidi dalla dieta, esso è sollecitato ad aumentare la propria produzione di grassi, compresi i VLCFA. È quindi possibile che nei pazienti che avevano seguito la dieta, la riduzione di una fonte (dieta) di VLCFA, fosse stata neutralizzata da un aumento dell'altra fonte (biosintesi).

Un secondo tentativo, diretto a normalizzare il VLCFA nell'ADL, si basava sull'abbinamento della dieta sopra descritta con la somministrazione di acido oleico (C18:1) in forma triglicerica (TG). Gli Autori della presente nota erano stati spinti dalle seguenti considerazioni a sperimentare tale abbinamento per la prima volta, e successivamente, su Lorenzo, il loro bambino sofferente da vari anni di ADL: 1) per quanto riguarda la manipolazione dei lipidi, taluni esperimenti dietetici condotti su animali avevano provato che era spesso possibile ridurre l'accumulo plasmatico di una famiglia di acidi grassi mediante la somministrazione di acidi grassi di un'altra famiglia; 2) un esperimento condotto dal dott. Rizzo del Medical College of Virginia aveva dimostrato che i fibroblasti ADL riducevano la produzione dei VLCFA quando venivano incubati con l'acido oleico (7); 3) i partecipanti al Primo Simposio Internazionale sulla ADL, tenutosi a Baltimore nell'ottobre del 1984, caldeggiavano lo stesso approccio e 4) era stata individuata una società (la Capital City Products di Columbus, Ohio) in grado di produrre un triolato di glicerolo virtualmente privo di VLCFA. Questo secondo approccio terapeutico, ha condotto, in media, ad un dimezzamento dei livelli plasmatici dei VLCFA nei pazienti trattati (60-70 casi compresi bambini ADL, adulti ADM, e portatori). Sembrerebbe inoltre aver comportato miglioramenti clinici (ad es. aumento nella velocità di conduzione nervosa) in 4 pazienti ADM. Per contro, esso non ha conseguito la normalizzazione dei VLCFA, che, malgrado la riduzione registrata, rimanevano in media a livelli due volte più alti del normale. Inoltre, non si sono verificati casi di miglioramento clinico in bambini ADL (8,9).

Mentre era in corso la raccolta dei dati sul tentativo terapeutico sopra descritto, gli Autori decisero di studia-

VLCFA (C20-26), extending the chain by two carbon atoms at each step (6).

One early approach towards a therapy for ALD was based on the idea of restricting dietary VLCFA. Using data from a survey of the VLCFA content of the most common foods, Brown et al. developed a diet which limited the daily intake of C 26:0 to less than 3 mg. The diet, which was administered to seven patients for periods ranging from 6 to 12 months in the framework of a formal protocol, and subsequently to various other ALD victims, was unsuccessful: exogenous restriction alone did not lower plasma VLCFA in any of the patients (5). In retrospect, the failure of this experiment is perhaps ascribable to the very low total fat content of the diet, which curtailed daily fat intake to a maximum of 5 g. This was thought to be an essential feature of the diet, since all fats tested by the authors were found to contain relatively large amounts of VLCFA. Animal experiments have shown, however, that when the body is deprived of dietary fat, it actually tends to increase its own fat production. It is thus possible that the reduction of one source (diet) of VLCFA in the ALD patients on the experiment was obtained at the price of an increase in the other VLCFA source (biosynthesis).

A second attempt to normalize VLCFA in ALD consisted of combining dietary restriction of these acids with the administration of oleic acid in triglyceride form (GT). Factors that prompted the authors of these notes to initiate this approach, first on an asymptomatic carrier relative and then on our ALD child, Lorenzo, included: i) our own search of lipid metabolism literature; under the heading of lipid manipulation, several laboratories were reporting that plasma levels of one family of abnormally accumulating fatty acids in animals could be reduced by loading them with fatty acids of another family; ii) an experiment conducted by Dr. W.B. Rizzo of The Medical College of Virginia, which showed that ALD fibroblasts, when incubated with oleic acid, cut back their production of VLCFA (7); iii) the backing of the proposed approach by participants in the First ALD International Symposium, held in Baltimore in October 1984; and subsequently, iv) our identification of a firm (Capital City Products of Columbus, Ohio) that had already produced a glycerol triolate in which virtually all VLCFA were fractionated off. This therapeutic approach, which has thus far been tried on an estimated 60-70 patients (including ALD children, AMN men and ALD heterozygotes) has led to a reduction in plasma VLCFA on the order of 50%. It would also appear to have caused clinical improvement (e.g., measured by nerve conduction velocity tests) in 4 AMN patients. On the other hand, it has failed to normalize plasma VLCFA which, on average, are still twice normal levels. Moreover, no case of clinical improvement has been reported in childhood ALD (8,9).

While the above data were being gathered, the authors of these notes set out to investigate the rationale behind the VLCFA-lowering effects of oleic acid. They reasoned that if they understood how oleic acid worked, albeit partially, then a more effective therapy could perhaps be developed. Accordingly, they extended their literature search, systematically reviewing all lipid manipulation experiments made on animals in the previous decade. Typically, the researchers conducting these experiments would divide animals into several groups and, after having es-

re l'effetto dell'acido oleico sui VLCFA pensando che se avessero potuto stabilire in qual modo l'acido oleico riusciva a ridurre, anche se solo parzialmente, i VLCFA, sarebbe forse stato possibile mettere a punto una terapia ancora più efficace. A tal fine, essi decisero di estendere la loro ricerca bibliografica e di passare sistematicamente in rassegna tutti gli esperimenti animali in materia di manipolazione lipidica condotti nel decennio precedente. Per solito, in tali esperimenti gli animali erano stati divisi in vari gruppi e, dopo aver stabilito opportune «baselines», ai membri di ciascun gruppo era stato somministrato un tipo di acido grasso differente. Le variazioni nella struttura degli acidi grassi nel plasma degli animali veniva poi registrata e opportunamente analizzata. Benché la maggior parte di tali ricercatori si limitasse a indicare le variazioni di livello degli acidi grassi più comuni, taluni hanno studiato anche l'evoluzione degli acidi grassi a lunghissima catena (10,11,12).

L'analisi comparativa di tali dati ha mostrato che le diete ricche in acidi monoenoici a lunga, o lunghissima, catena conducevano invariabilmente ad un aumento degli altri acidi monoenoici e, di conseguenza, ad una riduzione dei VLCFA. Questa analisi ha portato alla formulazione delle seguenti ipotesi:

i. Il successo parziale nel ridurre i livelli degli VLCFA era attribuibile non all'acido oleico di per se stesso, ma all'acido oleico in quanto membro della famiglia degli acidi grassi monoinsaturi.

ii. La produzione degli acidi saturi e monoinsaturi a lunghissima catena, a partire rispettivamente dall'acido stearico ed oleico, utilizza lo stesso meccanismo di allungamento. Competendo per la stessa via enzimatica, i processi di allungamento delle due famiglie di acidi grassi tendono ad inibirsi l'uno con l'altro (inibizione competitiva).

iii. La terapia iniziale, basata sul solo C18:1, avrebbero potuto essere ulteriormente potenziata miscelando l'acido oleico con altri acidi monoinsaturi a catena ancora più lunga. Invero, questo avrebbe sviato l'attività enzimatica anabolica degli acidi saturi a quelli monoinsaturi, non solo al livello delle elongasi C18, ma anche a quello delle elongasi attive a livelli più alti della catena.

Confidando nella validità di tali ipotesi, è iniziata la ricerca di un olio naturale che contenesse la più grande varietà possibile di acidi grassi monoinsaturi a lunghissima catena (VLCFA). Uno dei VLCMFA candidati inizialmente esaminati a tal fine fu l'olio di colza ad alto tenore di acido erucico (HEAR). L'analisi gascromatografica di un campione di HEAR (ottenuto dal Canada) ha evidenziato peraltro, che questo olio non sarebbe stato indicato per una terapia ADL perché, in aggiunta all'acido erucico (C22:1) esso conteneva delle quantità relativamente importanti di C24:0 e C26:0, vale a dire proprio degli acidi grassi che si voleva ridurre.

Al termine di lunghe ricerche è stato possibile identificare una ditta, la Croda Universal Ltd. di Hull, Inghilterra, che ha accettato di aiutarci. Con l'impiego di sofisticate tecniche di distillazione frazionata, il sig. Suddaby della Croda è riuscito a produrre, partendo dall'HEAR, un trigliceride contenente circa il 95% di acido erucico, piccole quantità di acido arachidonico (C20:1) e nervonico (C24:1) e nessuna traccia di VLCFA. Mediante la miscelazione del prodotto della Croda con il TE, in una pro-

established appropriate baselines, would feed each group with a different oil. Changes in plasma fatty acid patterns resulting from each diet would then be noted. Although most researchers would report on the changes in levels of only the more common fatty acids, a few of them did also give an accounting of the evolution of VLCSFA (10,11,12).

A comparative analysis of these reports showed that diets enriched with any long, or very long chain monoenoic acid invariably lead to an increase in other monoenoic acids, and conversely, to a reduction of VLCSFA. This analysis took us to the formulation of the following three hypotheses:

i) The partial success of the GT-enriched diet in reducing VLCSFA levels was attributable, not to oleic acid per se, but to oleic acid as a member of the monosaturated fatty acid family.

ii) The production of very long chain saturated and monosaturated fatty acids, from stearic and oleic acids, respectively, depends on the same elongating mechanism. Competing for the same enzyme pathway, elongations of the two fatty acid families tend to inhibit each other (competitive inhibition).

iii) The original C:18-only therapy could presumably be greatly enhanced by combining oleic acid with longer chain monounsaturated fatty acids. Indeed, this would divert enzymatic activity from saturated to monounsaturated fatty acids, not only at the level of the C18-elongase, but also at that of elongases active at higher levels of the chain.

With this in mind, we set out to identify a natural oil which would contain as possible of very long chain monounsaturated fatty acids (VLMCFA). One of the initial candidates examined in this connection was High Erucic Acid Rape Seed Oil (HEAR). The Gas liquid-chromatography analysis of a HEAR sample obtained from Canada revealed, however, that this oil was unsuitable for treating ALD. In addition to erucic acid (22:1), it contained sizable amounts of C24:0 and C26:0, the very fatty acids we intended to reduce.

We eventually sought out Croda Universal Ltd. of Hull, U.K., who kindly agreed to help us in our endeavor. By fractionating off all VLCSFA molecules from HEAR, Mr Don Suddaby of this firm succeeded in producing a triglyceride containing about 95% erucic acid and a small amount of arachidic (C20:1) and nervonic (C24:1) acids. By combining Croda's product with the GT in a proportion of 1 to 3, we obtained a lipid (Lorenzo's Oil; pat. pend.) consisting of roughly 24% erucic acid, 1% other VLCMFA, 1% linoleic acid and 74% oleic acid.

We then proceeded (Dec. 1986 - Jan. 1987) to experiment with the new oil, accompanied by the VLCSFA-restricted diet on our carrier relative and on Lorenzo, who by then was at a clinically advanced stage of childhood ALD. After only a few weeks on this treatment, plasma VLCSFA levels in both were completely normalized - the first time that this result had been obtained in ALD. These findings were later (June-July, 1987) fully confirmed by an experiment conducted by Dr. Rizzo on 6 ALD patients, in the context of a double-blind, cross-over study (personal communication).

Since the time of these first experiments, Lorenzo's Oil has been tried on about 40 ALD-affected individuals in the USA, the U.K. and Italy, both within and without the

porzionale da 1 a 3, ottenemmo un lipide (l'«Olio di Lorenzo») composto per il 24% da acido erucico, per l'1% da vari altri VLCMFA, per il 74% da acido oleico, e per il rimanente 1% da acido linoleico (C18:2).

Si è proceduto quindi (dicembre 1986 - gennaio 1987) a sperimentare il nuovo lipide, unitamente alla dieta restrittiva dei VLCFA, su una portatrice, nostra parente, e su Lorenzo che all'epoca era una fase avanzata della malattia. Dopo alcune settimane di questa terapia, i VLCFA nel plasma di entrambi erano completamente normalizzati, la prima volta che questo accadeva nella storia della ADL. Questi risultati sono stati successivamente (giugno-luglio 1987) confermati da un esperimento a doppio cieco incrociato condotto dal dott. Rizzo su sei bambini ADL (comunicazione personale).

Dall'epoca di questi primi esperimenti, l'Olio di Lorenzo è stato somministrato a circa 40 malati ADL negli USA, Inghilterra e Italia, nel contesto, e non, di protocolli formali. I pazienti che hanno ricevuto questa nuova terapia comprendevano bambini sintomatici in vari stadi della malattia, bambini asintomatici, adulti ADM e persone portatrici sintomatiche. In tutti i casi i VLCFA venivano normalizzati dopo poche settimane. Come riscontrato negli esperimenti animali, la riduzione di VLCFA era accompagnata da un forte aumento del C22:1. Dopo questo aumento iniziale, tuttavia, il C22:1 si stabilizzava a livelli intorno al 2-3%, degli acidi grassi totali del plasma.

Prima di provarli nella nostra famiglia, avevamo attentamente valutato la pericolosità per l'organismo umano di olii ricchi di C22:1, olii che molti laboratori avevano dimostrato essere causa di lipidosi cardiache nel ratto (13,14). Una rassegna della bibliografia più recente in materia, tuttavia, ci convinse che il modello del ratto non poteva essere estrapolato all'uomo, perlomeno non per quanto riguarda il catabolismo dell'acido erucico. Come riferito da Kramer et al., esperimenti condotti con l'HEAR su studenti canadesi sani come anche alcuni studi epidemiologici in India, Norvegia e Francia non avevano trovato alcuna prova che il C22:1 fosse nocivo al cuore umano (15,16).

Sebbene l'assunzione di acido erucico, sia innocua per le persone sane, essa avrebbe potuto avere delle controindicazioni per i pazienti ALD, data la compromissione del ciclo β -ossidativo dei perossisomi. Fino a poco tempo fa questo era un punto controverso. Da una parte, esperimenti condotti separatamente dal Kennedy Institute for Handicapped Children of Baltimore e dal Medical College della Virginia nell'autunno del 1987 avevano indicato una lieve diminuzione, rispetto ai controlli, della capacità ossidativa dei fibroblasti nei confronti dell'acido erucico. Dall'altra, i dati sul profilo degli acidi grassi nel plasma di un campione di pazienti ADL, prima di qualsiasi terapia, mostravano che il livello di VLCMFA non solo era normale, ma addirittura più basso rispetto ai controlli (8), ciò che si poteva evidentemente spiegare solo ammettendo che (i) l'enzima responsabile della degradazione dei VLCFA è differente da quello che regola l'ossidazione dei VLCFA; e (ii) che mentre il primo è difettoso nella ALD, il secondo è normale.

Peraltro, i dati che si sono venuti accumulando negli ultimi 18 mesi hanno dissipato tale ambiguità mettendo in chiaro che il rischio che l'Olio di Lorenzo possa dar luogo a degli effetti collaterali è praticamente nullo. In

context of formal protocols. Patients treated were symptomatic ALD boys at varying stages of the disease, asymptomatic boys, AMN men and symptomatic female carriers. In all cases, VLCSFA levels were normalized after a few weeks of treatment. In most cases, VLCSFA reduction was accompanied by an initial dramatic increase of C22:1. After this initial increase, however, C22:1 stabilized at levels ranging from 2 to 3% of total plasma fatty acids.

Prior to our initial experiment, we had investigated extensively the safety, for human consumption, of C22:1-enriched oils which several laboratories had shown to cause heart lipidoses in rats (13,14). A review of the most recent literature, however, convinced us that the heart rat model could not be extrapolated to man, at least not with respect to the catabolism of these oils. As reported by Kramer et al. dietary experiments with HEAR conducted on healthy Canadians, as well as epidemiological studies in India, Norway and France, have found no evidence whatsoever that C22:1 fatty acids are harmful to human heart (15,16).

Nevertheless, the consumption of erucic acid, if harmless in normal individuals, could conceivably have entailed a specific risk for ALD patients, given the impairment of their β -oxidation cycle. Until recently, evidence on this point was mixed. On the one hand, experiments undertaken separately by the Kennedy Institute for Handicapped Children of Baltimore and The Medical College of Virginia in the Fall of 1987 showed a slight decrease in ALD fibroblast oxidation capacity towards C22:1 fatty acids (personal communications). On the other hand, baseline data on fatty acid profiles of a relatively large group of ALD patients (8), indicated that VLCMFA, far from being elevated in ALD are actually decreased, implying (i) that the enzyme responsible for the degradation of VLCSFA is different from that regulating the oxidation of VLCMFA; and (ii) that while the former is impaired in ALD, the latter is normal.

Evidence accumulated during the past year strongly suggests that the risk of treating ALD victims with Lorenzo's Oil is virtually nil. First, none of the ALD patients on Lorenzo's Oil is known to have developed any side effects. Second, in contrast with the findings of Kennedy Institute and The Medical College of Virginia, Christensen and co-workers have recently demonstrated that ALD fibroblasts can chain-shorten these acids at the same as that of control (17).

Experience with other disorders suggests that the biochemical improvement brought about by Lorenzo's Oil may be accompanied over time by clinical improvement. Thus, the reduction of the offending metabolite has halted the progress of the disease, and in some instances has led to the restoration of function, in Refsum disease, PKU, Wilson's disease, galactosemia and hyperammonemia. While there is no conclusive evidence that this has yet been the case for ALD (nor could there be, given the relatively short time elapsed since the new treatment was developed), preliminary indications are encouraging. With only 2 exceptions, reports from the 18 ALD families with whom we are in touch are favorable.

Lorenzo's Oil, together with the VLCSFA-restricted diet, has arrested the progression of the disease in one thirteen-year-old California boy (R.C.) who was put on this treatment immediately after symptom onset in the summer of 1987. Recently repeated Magnetic Resonance

nanzitutto nessuno dei pazienti ALD che ha seguito la nuova terapia ha sofferto disturbi ad essa imputabili; in secondo luogo, contrariamente ai risultati ottenuti dal Kennedy Institute e dal Medical College of Virginia, Christensen et al. hanno recentemente dimostrato che i fibroblasti ALD sono in grado di metabolizzare questi acidi ad un tasso normale (17).

L'esperienza acquisita con altre malattie suggerisce che il miglioramento biochimico conseguito dall'Olio di Lorenzo potrebbe essere accompagnato nel tempo da miglioramenti clinici. È noto, infatti come la riduzione del metabolita «colpevole» abbia arrestato il progresso, e in taluni casi condotto a un recupero di funzioni nella malattia di Refsum, nella malattia di Wilson, nella galattosemia e nell'iperammonemia. Non vi sono ancora prove conclusive che tali risultati potranno ottenersi anche nel caso della ALD (né vi potrebbero essere, dato il periodo di tempo relativamente corto trascorso dall'inizio della nuova terapia), ma i dati preliminari sono incoraggianti. Con solo due eccezioni, i resoconti delle 18 famiglie con le quali siamo in contatto sono favorevoli.

L'Olio di Lorenzo, unitamente alla dieta restrittiva i VLCFA, ha arrestato il progredire della malattia di un adolescente californiano di 13 anni (R.C.) che aveva iniziato la nuova terapia immediatamente dopo il manifestarsi dei primi sintomi nell'estate del 1987. Una recente RMN cerebrale (ottobre 1988) non ha rivelato una estensione delle aree di demielinizzazione riscontrate al tempo della diagnosi. La visione periferica, che era stata trovata difettosa, sembrava essere migliorata.

Similmente, il progredire della malattia è stato arrestato nel caso di A.L. un ragazzo, anch'egli di 13 anni e della California, che era stato diagnosticato nel marzo del 1988 (irritabilità, deficit di attenzione e zone di demielinizzazione chiaramente visibili alla risonanza magnetica). Dopo 6 mesi di Olio di Lorenzo, il suo comportamento si è normalizzato e i suoi voti a scuola sono migliorati.

L'efficacia della nuova terapia, soprattutto se iniziata al manifestarsi dei sintomi, nell'arrestare la malattia e preservare le funzioni risparmiate, sembra esser confermata nel caso di S.B., un bambino romano di 12 anni, in cui la diagnosi è stata ottenuta lo scorso Agosto ed in trattamento con l'Olio di Lorenzo da alcuni mesi. I suoi genitori, e medici curanti, riferiscono che le sue condizioni generali, deambulazione e strabismo sono migliorate al punto da consentirgli la conduzione di una vita normale.

Avendo iniziato la nuova terapia 14 mesi or sono, R.L., un adulto AMD di 31 anni residente in Nevada, ha riacquisito il controllo dello sfintere e registrato una netta diminuzione della spasticità dell'apparato urinario. Dopo qualche tempo di olio di Lorenzo, M.P., un addisoniano italiano AMD ha notato un impressionante schiarirsi della pelle e un considerevole aumento delle proprie energie (riesce ora a lavorare per un'intera giornata e camminare per 3 km. senza accusare segni di stanchezza). Il nuovo trattamento sembra avere beneficiato anche P.C., una cinquantacinquenne portatrice sintomatica della Florida, che ha registrato un miglioramento nel controllo della vescica urinaria.

Otto bambini presentanti il difetto biochimico ALD, ma non ancora le manifestazioni della malattia, hanno seguito la nuova cura per periodi compresi tra i 5 e 18 me-

this treatment immediately after symptom onset in the summer of 1987. Recently repeated Magnetic Resonance Image (MRI) studies (October 1988) have shown no enlargement of the demyelinated areas detected at the time of diagnosis. His peripheral vision, which was found to be impaired at the time, seems to have been restored. He is the top of the 12-pupil special education class in which his parents had enrolled him after diagnosis.

Similarly, progression of the disease was halted in the case of A.L., a 13-year-old boy, also from California who was diagnosed for ALD in March 1988 (irritability, attention deficit, and demyelinated areas clearly detected by MRI). After 6 months on Lorenzo's Oil, A.L.'s behavior has normalized and his grades at school are on the rise.

The efficacy of the new therapy, when initiated at ALD symptom onset, in arresting the disease process and in preserving function appears to be confirmed in the case of S.B., a 12-year-old boy from Rome, Italy. Diagnosed last August, S.B. has been on Lorenzo's Oil and the VLCFA-restricted diet for 2 months. His parents, and his attending doctors report that his general condition, his gait and strabismus have improved to the point that he is again leading a normal life.

In the case of R.L., a 31-year-old AMN in Nevada, the new treatment has led to restoration of sphincter control and improvement of bladder spasticity. After some time on Lorenzo's Oil, M.P., an Addisonian AMN from Italy, has noticed a dramatic lightening of his skin and a considerable increase in his energy (he can now work a full day and walk for 2-mile stretches at a time). The new treatment seems also to be benefiting P.C., a 55-year-old symptomatic carrier from Florida, who has noticed improved bladder control.

Eight asymptomatic boys with the ALD biochemical defect have now been on the new treatment for periods ranging from 5 to 14 months; none of them has become symptomatic.

Parents of ALD boy who initiated the new therapy at an advanced stage of the disease generally report a stabilization of their condition, increased alertness and, in some instances, slight improvement. After 15 months of the new therapy, our own Lorenzo can rise his head 4 inches above his bed while in a prone position, keeping it elevated for progressively longer periods of time; he communicates with his family, therapists and friends through sign language, deliberately closing his eyes to say «no» and wiggling the fingers of his right hand to say «yes» to increasingly complex questions - which he could not do prior to the therapy. Although Lorenzo continues to be tube-fed, his swallowing abilities have returned to the point where he is eating several boluses of pudding and blenderized fruit without difficulties. In addition, his spasticity is down by at least 80% and the pathological postural reflexes that had plagued him for almost three years have all but disappeared over the past month. E.G., an 8-year-old boy from Florida, has retained all residual abilities he had at the time (August 1987) of initiating the new therapy. He is able to sit up straight in his wheelchair, he continues to vocalize and, like Lorenzo, has greatly diminished spasticity. Stabilization of their children's condition and increased alertness also have been observed by the parents of one UK and three Italian ALD boys, all at an advanced stage of the disease.

For all these encouraging signs, the reaction of the inter-

si. Nessuno di essi è divenuto sintomatico.

I genitori di bambini ALD che hanno iniziato la nuova terapia quando erano già ad uno stadio avanzato della malattia, hanno in generale osservato una stabilizzazione delle loro condizioni, un'accentuata «presenza» e, in taluni casi, lievi miglioramenti. Dopo 16 mesi di terapia, il nostro Lorenzo è in grado di alzare la testa di 20 cm. dal letto, mentre è coricato in posizione prona, e di mantenerla sollevata per periodi a mano a mano più lunghi, impresa questa impensabile prima dell'inizio della terapia. Egli ha inoltre ripreso a comunicare con i genitori, amici e terapisti mediante segni delle mani e degli occhi. In particolare egli chiude gli occhi per dire di «no» e agita le dita della mano destra per dire di «sì» a domande sempre più complesse. Benché Lorenzo continui ad essere nutrito per la maggior parte attraverso un tubo nasogastrico, egli riesce a deglutire via via più efficacemente e a ingoiare quantità di cibo sempre più grandi preparate in forma di purea. In aggiunta, la sua spasticità è diminuita di circa l'80% come sono anche grandemente diminuiti i riflessi primitivi che l'avevano tormentato durante gli ultimi tre anni.

E.G., un bambino ALD di 8 anni della Florida, ha conservato le funzioni che gli restavano al momento dell'inizio della terapia nell'agosto del 1987. Egli è in grado di sedere in posizione eretta sulla sedia a rotelle, di emettere vari tipi di suoni, e, similmente a Lorenzo, ha beneficiato di una considerevole diminuzione della spasticità. Infine i genitori di un bambino inglese e quelli di tre bambini italiani ALD, tutti in uno stadio avanzato della malattia, hanno notato, dopo alcuni mesi dall'inizio della terapia, una stabilizzazione delle condizioni generali e un'aumentata presenza.

Nonostante questi segni incoraggianti, le reazioni della comunità medica internazionale all'Olio di Lorenzo sono state miste. Mentre i medici italiani si sono affrettati ad adottare la nuova terapia, quelli inglesi, francesi, olandesi, scandinavi e statunitensi sono ancora esitanti. (Per quanto ci è dato sapere, i medici giapponesi e di altri paesi non sono ancora a conoscenza della nuova terapia). Con particolare riferimento agli Usa, il paese dove i casi noti di ALD sono più numerosi, i due maggiori centri specializzati in questa malattia, hanno concordato tra loro di prescrivere l'Olio di Lorenzo solo ai bambini «affetti dalle manifestazioni neurologiche e altri sintomi caratteristici della ALD». Per gli adulti AMD, i bambini presintomatici, e le eterozigote sintomatiche essi raccomandavano, invece, che «l'utilizzo dell'acido erucico fosse differito fino a quando si potesse stabilire l'assenza di effetti nocivi ricorrendo al suo uso» (18).

È nostra convinzione che le predette esitazioni non sono più giustificate e che l'esistenza dell'Olio di Lorenzo deve essere portata a conoscenza di tutte le famiglie ALD. Qualora l'impiego dell'Olio di Lorenzo, quale terapia per l'ALD, fosse valutato nel contesto di una analisi costi/benefici, non vi è dubbio che darebbe risultati di gran lunga più favorevoli di quelli ottenibili dall'applicazione di tale tipo di analisi ad altre terapie alternative, che pur si sono tentate in passato, compresa la plasmaferesi, il trapianto midollare e l'immunosoppressione (20,21,22).

Dal lato costi, il rischio che l'Olio di Lorenzo sia nocivo è minimo. Attualmente vi sono milioni di cinesi, indiani e polacchi che consumano olii ad alto contenuto di acido erucico. Per quanto poi riguarda i dubbi circa il rischio specifico dell'Olio di Lorenzo per i pazienti ALD,

national medical community to Lorenzo's Oil has so far been mixed. While doctors in Italy have moved swiftly to adopt Lorenzo's Oil, those in the UK, France, Holland Scandinavia and the US are still hesitating. (To the best of our knowledge, doctors in Japan and other countries are still unaware of the new treatment). With specific reference to the USA, where known ALD cases are more numerous, the two leading ALD centers have agreed between themselves to make Lorenzo's Oil available only to ALD children «coming down with neurological symptoms and other changes characteristic of ALD». For AMN, presymptomatic boys, and affected heterozygous woman, on the other hand, they recommend that «the use erucic acid be deferred until its safety is established» (18).

We contend that hesitating is no longer warranted: Lorenzo's Oil should be brought to the attention of the entire ALD population in an even-handed way and make available to all layers of this afflicted group. Examined in the light of a cost-benefit analysis, Lorenzo's Oil as a therapy for ALD yields a favorable ratio, much more favorable in fact than that applicable to treatments such as plasmapheresis, bone marrow transplant and immunosuppression which have been tried in the past (19,20,21).

The risk of Lorenzo's Oil's having side effects is minimal. Currently, millions of Chinese, Indians and Poles, amongst others, are consuming oils similar in composition to this one. As noted above, any specific potential risk that Lorenzo's Oil might have entailed for ALD victims has been disproved by the absence of symptoms in the 40 or so affected individuals who have been on the treatment, some for periods as long as 15 months. Lorenzo's Oil is quite palatable and can be used, as any normal oil would be, to cook with or as salad dressing. The VLCSFA-restricted diet is somewhat limited, but it is varied enough to be of adequate nutritional value and to allow the preparation of a number of tasty dishes.

On the benefit side, the new treatment's potential is as important as it is intuitive. It is life versus death in certain cases, and the preservation of essential function versus the specter of permanent impairment in others. At the same time, the likelihood that these benefits will materialize is high. The rationale behind the new treatment is sound. Evidence thus far accumulated has shown that Lorenzo's Oil invariably eliminates the excessive accumulation of VLCSFA in those who have tried it. Most families who have followed the new therapy report either stabilization or improvement, thus lending support to the hope that biochemical normalization may well be accompanied by clinical gains, just as has happened in a host of other storage disorders.

Under the circumstances, the question is not whether it is ethical to administer Lorenzo's Oil to all ALD victims but rather, whether it is ethical to deny them (or some of them) the new treatment any longer, and, with it, their only hope of survival.