

# Leucodistrofia metacromática infantil tardía: Presentación de un caso

## *Late infantile metachromatic leukodystrophy: case report*

Dra. Yelitza Álvarez-Pabón<sup>a</sup>, Estud. José F. Lozano-Jiménez<sup>b</sup>, Dra. Katyna G. Di Lizio-Miele<sup>c</sup> y Dr. Gustavo A. Contreras-García<sup>d</sup>

### RESUMEN

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad autosómica recesiva poco común ocasionada por el déficit de la enzima lisosomal arilsulfatasa A, el cual provoca una desmielinización progresiva con manifestaciones neurológicas subsecuentes. Dentro de sus formas de manifestación, la infantil tardía es la de peor pronóstico. La resonancia magnética juega un papel importante en la caracterización de anomalías subyacentes, lo que permite descartar otras afecciones clínicas y aproximar un diagnóstico, que, posteriormente, es confirmado mediante los análisis moleculares apropiados. Dado el escaso conocimiento de esta enfermedad, sumado a un curso clínico generalmente fatal, se hace fundamental una identificación temprana y precisa con el fin de iniciar un manejo paliativo y asesoría genética. Se presenta a una paciente femenina de 24 meses de edad con historia de retardo psicomotor y hallazgos imagenológicos compatibles con leucodistrofia. Los estudios enzimáticos y moleculares confirmaron el diagnóstico de leucodistrofia metacromática infantil tardía.

**Palabras clave:** arilsulfatasa A, imagen por resonancia magnética, leucodistrofia metacromática, pediatría, discapacidades del desarrollo.

### ABSTRACT

Metachromatic leukodystrophy is an uncommon autosomal recessive disease caused by the deficiency of the arylsulfatase A lysosomal enzyme, which causes a progressive demyelination with subsequent neurological manifestations. Between its manifestation forms, the one presenting in late childhood

has the worst prognosis. Magnetic resonance plays an important role in the characterization of underlying abnormalities, which makes it possible to rule out other clinical conditions and approximate a diagnosis that is later confirmed by the appropriate molecular studies. Given the limited knowledge of the condition, coupled with a generally fatal clinical course, an early and accurate identification is fundamental in order to start palliative management and genetic counseling. A 24 months old female patient with psychomotor retardation history and imaging findings compatible with leukodystrophy is presented. Enzymatic and molecular studies confirmed a diagnosis of late childhood metachromatic leukodystrophy.

**Key words:** arylsulfatase A, magnetic resonance imaging, metachromatic leukodystrophy, pediatrics, developmental disabilities.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e52>

**Cómo citar:** Álvarez-Pabón Y, Lozano-Jiménez JF, Di Lizio-Miele KG, Contreras-García GA. Leucodistrofia metacromática infantil tardía: Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e52-e55.

- Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander, Semillero de Investigación en Genética Humana SIGENH del Grupo de investigación en Genética Humana UIS.
- Escuela de Medicina, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander.
- División de Radiología, Hospital Universitario de Santander.
- Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Grupo de Investigación en Genética Humana UIS, Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

### Correspondencia:

Dra. Yelitza Álvarez-Pabón: [yelitza.alvarez@correo.uis.edu.co](mailto:yelitza.alvarez@correo.uis.edu.co)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 28-2-2018

Aceptado: 10-9-2018

## INTRODUCCIÓN

La leucodistrofia metacromática (LM) (OMIM #250100) es una enfermedad desmielinizante autosómica recesiva ocasionada por un déficit de la enzima lisosomal arilsulfatasa A,<sup>1,2</sup> cuya incidencia está estimada entre 1:40 000 y 1:160 000. La mayoría de estos datos provienen de poblaciones europeas y norteamericanas.<sup>2</sup> Dentro del curso clínico progresivo de la LM, se destacan manifestaciones neurocognitivas y motoras. La variante infantil tardía es la forma más frecuente y de peor pronóstico; se caracteriza por una rápida progresión y alta mortalidad pocos años después del inicio de los síntomas.<sup>3,4</sup> Los hallazgos imagenológicos más característicos de la enfermedad se identifican en estudios por resonancia magnética (RM) mediante imágenes ponderadas en T2 del cerebro, en las que se visualizan hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular.<sup>5-7</sup> El diagnóstico definitivo es bioquímico y se basa en un nivel anormalmente bajo de arilsulfatasa A en los leucocitos de la sangre periférica y en la orina.<sup>2,8</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 24 meses de edad, con historia de retardo psicomotor evidente desde los once meses, sin mejoría después de las terapias. Hija de padres adultos jóvenes, sin consanguinidad ni antecedentes familiares de importancia; producto de la primera gestación sin exposición a teratógenos ni infecciones, con controles prenatales adecuados. Nacida por parto eutócico a las 39 semanas, pesó 2790 g y midió 49 cm, sin complicaciones posteriores. Presentó la sonrisa social a los 5 meses, la sedestación a los 9 meses, el sostén cefálico a los 12 meses, roló a los 12 meses, pronunció la primera palabra a los 12 meses y logró la bipedestación a los 18 meses. Había sido evaluada por Neuropediatría a los 14 meses de edad, por la incapacidad para la bipedestación. Se indicó el estudio de potenciales evocados auditivos, reportado como normal, y la RM cerebral, en la que se evidenciaron lesiones hiperintensas periventriculares amplias en T2 y la recuperación de inversión atenuada de fluido (*fluid attenuated inversion recovery*; FLAIR, por sus siglas en inglés), hallazgo compatible con leucodistrofia (Figura 1), motivo por el que fue remitida a Genética Clínica.

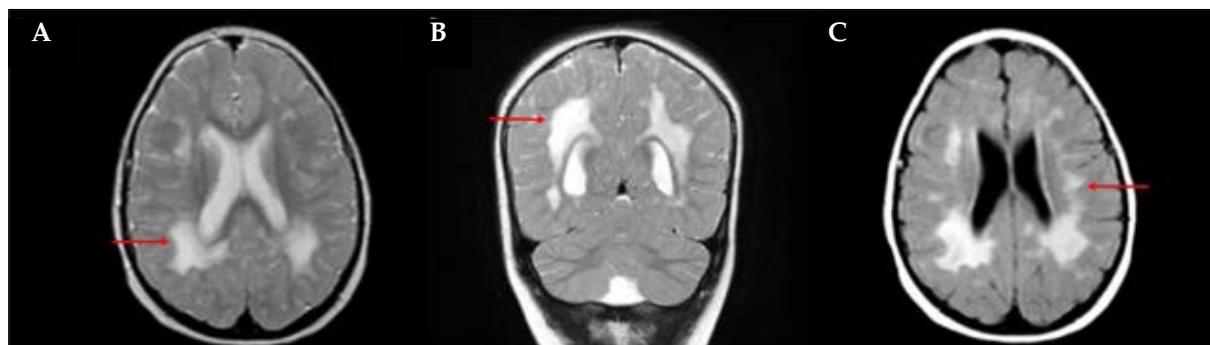
Al momento del examen físico de la primera evaluación por Genética, se evidenció peso de 14,8 kg ( $p > 97$ ), talla de 83 cm ( $p_{50}$ ), perímetro cefálico de 44,5 cm ( $< -2$  desvíos estándar -DE-), cejas levemente arqueadas, comisuras labiales dirigidas hacia abajo, máculas café con leche en la región abdominopélvica y mácula hipocrómica en la región lumbar. Al momento del examen neurológico, los pares craneales se encontraban normales y la fuerza muscular,

conservada; sin embargo, no mantenía el contacto visual, no obedecía órdenes y se evidenciaba bipedestación sin marcha. De acuerdo con las características de la leucodistrofia, se indicó la medición enzimática de arilsulfatasa A, hexosaminidasa A y hexosaminidasa B en los leucocitos. La paciente presentó una disminución de la actividad de arilsulfatasa A (valor de la paciente = 11,92 nmol/h/mg; valor control = 37,08 nmol/h/mg). Los demás análisis de laboratorio se encontraban en los parámetros de normalidad. Se indicó el estudio de la secuenciación del gen *ARSA*, el cual detectó heterocigosis c.1055 A>G (p. Asn352Ser) (rs2071421), heterocigosis c.1178 C>G (p. Thr393Ser) (rs743616) (Figura 2), que se consideró un estado de heterocigoto compuesto. Se realizó el estudio molecular a los padres y se encontró que cada uno era portador de una de estas variantes. El manejo de la paciente ha sido paliativo, basándose en terapias física, ocupacional y de lenguaje. En la última evaluación por Genética a los 3 años de edad, había presentado episodios convulsivos. La madre refería que no había avanzado en el desarrollo del lenguaje y no acataba órdenes.

## DISCUSIÓN

La enzima arilsulfatasa A interviene en el metabolismo normal de los sulfatos, constituyentes esenciales en las vainas de mielina. Su déficit condiciona la acumulación de material lipídico metacromático, sulfátidos de galactosilceramida, en la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico, así como en otros órganos. Al acumularse en las células

FIGURA 1. Hallazgos por resonancia magnética cerebral



Cortes axial y coronal de la RM en secuencia ponderada para T2 (a, b) y corte axial en FLAIR (c) con resonador de 1.5 Tesla, en la que se observan áreas hiperintensas en la sustancia blanca profunda periventricular parietal bilateral, simétricas y confluentes, en relación con áreas de desmielinización (flechas rojas)

gliales y neuronas, provoca la desmielinización simétrica y progresiva de la sustancia blanca.<sup>2,9</sup> El curso clínico es progresivo, caracterizado por síntomas como parálisis, temblores, rigidez, trastornos de la deglución, convulsiones, ataxia, atrofia óptica, alteraciones en el habla, deterioro de las habilidades mentales, demencia y deterioro sistemático del sistema nervioso periférico.<sup>3</sup> Según la edad de inicio de los síntomas, se reconocen tres tipos de variantes: infantil tardía, entre los 12 y los 18 meses; juvenil, entre los 4 y los 16 años, y de inicio en la adultez, después de la pubertad. En la presentación temprana, predomina el déficit motor que precede el deterioro mental; en las formas tardías, es más frecuente el deterioro neuropsiquiátrico que precede las alteraciones motoras.<sup>4</sup> Generalmente, la progresión de la enfermedad es inexorable; la mayoría de los pacientes mueren al final de la primera década después de la aparición de los síntomas.<sup>10</sup>

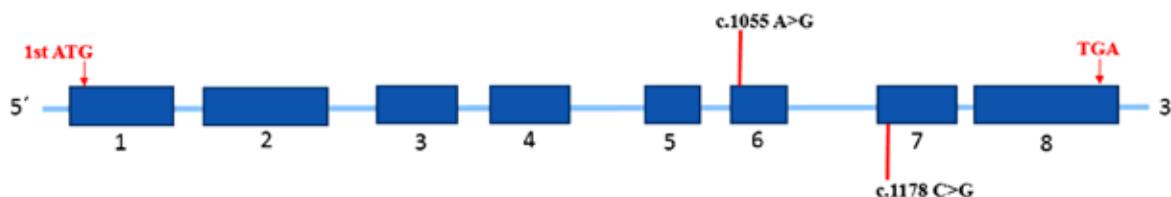
Los cambios cerebrales pueden evidenciarse en imágenes por RM, en secuencias T2, FLAIR y difusión.<sup>7,9,11</sup> Los hallazgos clásicos comprenden áreas confluentes simétricas hipertensas que envuelven, principalmente, la sustancia blanca periventricular y respetan las fibras en U subcorticales, con ausencia de realce poscontraste,<sup>5-7</sup> hallazgos similares a los identificados en este caso. Durante el curso de la enfermedad, también se ven afectados el cuerpo caloso, la cápsula interna y los tractos corticoespinales. En las etapas avanzadas, puede observarse hipointensidad del tálamo, compromiso de los ganglios basales, así como hiperintensidad de la sustancia blanca del cerebelo; sin embargo, el compromiso de estas estructuras es más frecuente en otras leucodistrofias.<sup>11</sup> La visualización de manchas o áreas lineales oscuras contra un fondo hiperintenso de sustancia blanca periventricular y centros semiovais se conoce como patrón

de desmielinización tigroide o en “piel de leopardo”. Este patrón sugiere la preservación de la sustancia blanca perivascular, característica de una enfermedad grave. En los estadios finales, el compromiso de la sustancia blanca subcortical provoca una atrofia corticosubcortical con afectación de las fibras U.<sup>7,10-12</sup>

El gen *ARSA* se encuentra localizado en 22q13.33; contiene 8 exones en una región con 3,2 kilobases; transcribe un ácido ribonucleico (ARN) mensajero de 2,1 kilobases y codifica una proteína de 507 aminoácidos que presenta tres sitios potenciales de glicosilación. Hasta la fecha, se han reportado 220 mutaciones. Las dos variantes encontradas en la paciente han sido reportadas en la literatura. La primera, c.1055 A>G (p.Asn352Ser) (rs2071421), es una variante en el sitio de glicosilación que altera una de las posiciones de N-glicosilación y resulta en una mala orientación de la proteína hasta el lisosoma. Es ampliamente relacionada con la pseudodeficiencia de arilsulfatasa A. Se ha considerado benigna, pero puede tener importancia relacionada con otras mutaciones. La segunda variante, c.1178 C>G (p.Thr393Ser) (rs743616), también ha sido relacionada con la pseudodeficiencia de arilsulfatasa A y se clasifica como variante benigna.<sup>2,13,14</sup> Se consideró que ambas variantes representaron una deficiencia enzimática suficiente para generar la presentación clínica en esta paciente. El estudio realizado a los padres demuestra que la alteración en la paciente no está en cis, lo que indica que cada alelo tiene una variante. Si bien, para poder establecer su relación, se requerirán estudios funcionales, probablemente, la sintomatología de la paciente obedece a que la alteración enzimática no es tan grave, lo que genera un fenotipo infantil tardío, pero con una presentación más atenuada.

Algunas medidas terapéuticas, como el trasplante de médula ósea, la terapia de

FIGURA 2. Estructura del gen *ARSA*



Representación esquemática de la estructura del gen *ARSA* y la localización de las mutaciones presentadas en la paciente

reemplazo enzimático y la terapia génica, han sido propuestas; sin embargo, su eficacia en la mejora del pronóstico a largo plazo de la enfermedad aún no ha sido probada.<sup>15</sup> Hasta la fecha, el trasplante de médula ósea ha sido la única terapia disponible que ha intentado tratar las manifestaciones primarias del sistema nervioso central de la LM en algunos pacientes. Los mejores resultados clínicos se obtienen cuando se realiza antes de que aparezcan los síntomas. Además, no todos los individuos son candidatos para estos procedimientos y muchas familias no están dispuestas a asumir los riesgos. El tratamiento actual consiste en la vigilancia de la sintomatología, así como en prevenir la aparición de complicaciones. Esto se logra mediante la rehabilitación y la administración de fármacos, como relajantes musculares y anticonvulsivantes, según el caso.<sup>2</sup>

Dado que la LM es una afección clínica poco conocida en la población infantil, pero con un curso clínico generalmente fatal, se hace necesario un reconocimiento oportuno. En situaciones en las que se dificulte la realización oportuna de pruebas moleculares, la RM toma un papel indispensable para el abordaje inicial de la enfermedad. Teniendo en cuenta que la patología es autosómica recesiva, establecer un diagnóstico definitivo no solo tiene implicaciones terapéuticas, sino que también es fundamental para realizar la asesoría genética adecuada e indicar el riesgo de recurrencia en las familias.

## REFERENCIAS

- László A, Elpeleg O, Horváth K, Jakobs C, et al. Clinical, radiological and genetic aspects of leukodystrophies. *Ideggyogy Sz.* 2010; 63(7-8):266-73.
- Gómez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al (eds.). GeneReviews (®). [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2018. [Consulta: 29 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301309>.
- Mahmood A, Chacham S, Reddy U, Rao J, et al. A 5-year-old male child with late infantile metachromatic leukodystrophy: a case report. *J Child Neurol.* 2014; 30(4):483-5.
- Kehrer C, Groeschel S, Kustermann-Kuhn B, Bürger F, et al. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:18.
- Chauhan NS, Sharma M, Bhardwaj A. Classical case of late-infantile form of metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(3):473-5.
- Gulati S, Jain P, Chakrabarty B, Kumar A, et al. The spectrum of leukodystrophies in children: Experience at a tertiary care centre from North India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19(3):332-8.
- Ali Mallick MS, Godil A, Khetpal A, Rizvi AH, et al. Infantile metachromatic leukodystrophy in an 18 month old girl. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(9):1197-200.
- Jabbehdari S, Rahimian E, Jafari N, Sanii S, et al. The clinical features and diagnosis of metachromatic leukodystrophy: A case series of Iranian pediatric patients. *Iran J Child Neurol.* 2015; 9(3):57-61.
- Ceballos AP, León J, Rodríguez C. Casos infrecuentes en neuropediatría. *Rev Colom Radiol.* 2009; 20(4):2589-93.
- Chauhan NS, Sharma M, Bhardwaj A. Classical case of late-infantile form of metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(3):473-5.
- Eichler F, Grodd W, Grant E, Sessa M, et al. Metachromatic leukodystrophy: A scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30(10):1893-7.
- Singh P, Kaur R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in a case of metachromatic leukodystrophy. *J Pediatr Neurosci.* 2016; 11(2):131-3.
- Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, Von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of a polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86(23):9436-40.
- Regis S, Corsolini F, Stroppiano M, Cusano R, et al. Contribution of arylsulfatase A mutations located on the same allele to enzyme activity reduction and metachromatic leukodystrophy severity. *Hum Genet.* 2002; 110(4):351-5.
- Patil SA, Maegawa GH. Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7:729-45.