

LEUCODISTROFIAS Y OTRAS LEUCOENCEFALOPATÍAS DE INICIO EN LA ADULTEZ

Dra. Paz Badia¹, Dr. Francisco Varela²

¹INSTITUTO UNIVERSITARIO CEMIC.

²DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA, FLENI

Dirección Postal: FLENI, Montañeses 2325, C1428AQK. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Email: fvarela@fleni.org.ar

Resumen: *Las leucodistrofias o leucoencefalopatías son entidades clínica y fisiopatológicamente heterogéneas, que presentan como rasgo en común el compromiso de la sustancia blanca del sistema nervioso central. La mayoría de estos trastornos genéticos tienen su inicio en la infancia, sin embargo, muchos de ellos pueden tener un inicio tardío, lo cual los coloca dentro del escenario de diagnósticos diferenciales de enfermedades desmieli-*

nizantes, vasculares, o demencias neurodegenerativas. En el siguiente texto presentamos el caso de un paciente con Leucoencefalopatía Axonal Hereditaria con Cuerpos Esferoides (LAHCE) de inicio en la adultez y revisamos la bibliografía sobre leucoencefalopatías de presentación tardía.

Palabras clave: Leucoencefalopatías del adulto, leucodistrofias, sustancia blanca.

.....

Abstract: *Leukodystrophies or leukoencephalopathies are clinical and pathophysiologically heterogeneous entities that have as a common trait the white matter injury of central nervous system. These genetic disorders usually have an early onset during the childhood, nevertheless, many have a beginning in adulthood, positioning them in the scenario of differential diagnoses of an a diverse adult conditions such demyelinating*

diseases, vascular process or neurodegenerative dementias. We present a case of a patient with a diagnose of Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids (HDLS) with adult onset and a review of the leukoencephalopathies of late presentation.

Keywords: Leukoencephalopathies, leukodystrophies, white matter disease, adult onset.

INTRODUCCIÓN

El término leucodistrofia fue introducido por primera vez por Bielschowski y Henneberg en 1928.¹ El mismo integra un grupo heterogéneo de entidades tanto clínica como radiológicas que afectan de forma gradual a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC).

Su fisiopatología es muy diversa y en su mayoría se deben a errores congénitos del metabolismo, dando como consecuencia una destrucción o pérdida progresiva de la mielina ya adquirida, así como también la formación defectuosa de la misma (dismielinización o hipomielinización). Es por ello que la mayoría de los casos tienden a manifestarse a edades tempranas. Sin embargo, un número considerable de ellas puede tener un inicio tardío. A diferencia de las anteriores, en su mayoría tienen una herencia autosómica dominante u ocasionalmente recesivas o esporádicas.

Para ello, el conocimiento de las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas, resulta fundamental para lograr una mayor eficacia diagnóstica. El objetivo de este artículo, a partir de un caso clínico, es realizar una breve descripción de los conocimientos actuales de las leucoencefalopatías de inicio en la adultez más prevalentes.

CASO CLÍNICO

Hombre de 42 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de relevancia, que comenzó un año y medio previo a la consulta con trastornos de la conducta manifestados por agresividad, apatía y abulia. Durante el año siguiente, evolucionó con una peoría progresiva de los síntomas, agregando episodios de autoagresión e incontinencia urinaria. Fue inicialmente interpretado como un cuadro de depresión mayor, presentando una peoría progresiva, con alteraciones de la marcha, alucinaciones visuales y fofobia. Al exámen físico el paciente presentaba un deterioro cognitivo significativo con un MMSE de 16/30, mostrando una conducta apática, abúlica, perseverante y pueril. La fuerza se encontraba conservada con paratonía en los cuatros miembros, hiperreflexia aquiliana y grasping bilateral. La sensibilidad y taxia se encontraban conservadas y presentaba una marcha a pequeños pasos.

Se realizó una resonancia magnética (RM) de cerebro la cual reveló imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel la corona radiata bilateral a predominio frontal y gran parte de la extensión del cuerpo caloso, con afinamiento del mismo (Figura 1).

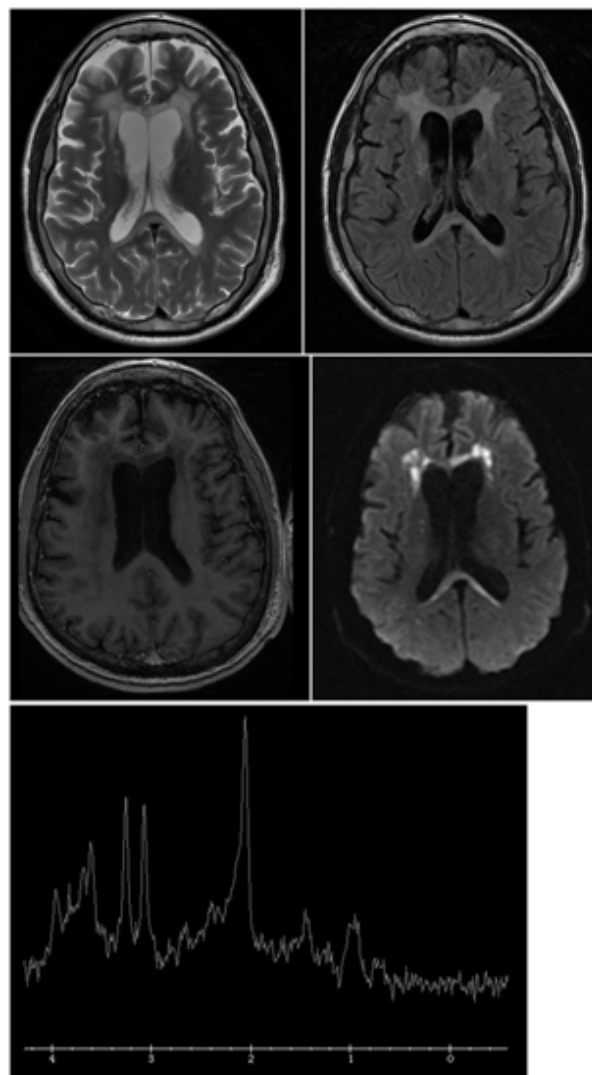


Figura 1: Imágenes hipertensas en las secuencias T2 y FLAIR (A y B) a nivel de la corona radiata de ambos lóbulos frontales, con compromiso del cuerpo caloso. En la secuencia de T1 volumétrico con contraste (C), no se evidencian realces patológicos. Dichas imágenes presentan restricción en la secuencia de difusión (D). En la espectroscopia de protones mono y multivoxel, se identificaba presencia de lactato, incremento del pico de colina y descenso del pico de NAA a nivel frontal bilateral (E).

Los hallazgos clínicos e imagenológicos orientaron el proceso diagnóstico hacia el grupo de las leucodistrofias. Se realizó una biopsia estereotáxica de cerebro en la que se observaron desmielinización y acumulación de cuerpos esferoides, lo que condujo a la sospecha de Leucoencefalopatía Axonal Hereditaria con Cuerpos Esferoides (LAHCE). Posterior-

mente este diagnóstico se confirmó al detectar una mutación patogénica en el gen CSF1R.

LEUCOENCEFALOPATIA AXONAL HEREDITARIA POR CUERPOS ESFEROIDES

La LAHCE es una de las leucoencefalopatías de inicio en el adulto más frecuente. La edad de aparición va desde los 15 a los 78 años, aunque suele manifestarse en la quinta década de vida.²

El patrón de herencia autosómico dominante condujo a la identificación de mutaciones en el gen que codifica para receptor del factor de estimulación de colonias (CSF1R) como causante de la enfermedad. El CSF1R es un receptor de superficie celular que regula la supervivencia, proliferación, diferenciación y función de las células mononucleares fagocíticas.³ En el SNC el mismo se expresa predominantemente en la microglía.⁴ Se ha demostrado que la expresión de CSF1R mutante lleva a una autofosforilación defectuosa del receptor, lo que da lugar a una reducción de su localización de la superficie de la célula. Análisis genéticos recientes han demostrado que la haploinsuficiencia del receptor puede dar lugar al desarrollo de la enfermedad.³

La anatomía patológica revela pérdida generalizada de mielina y daño axonal, con presencia de cuerpos esferoides y gliosis, así como también macrófagos pigmentados.^{5,6}

Clínicamente se suele presentar con un cuadro de deterioro cognitivo rápidamente evolutivo y sus manifestaciones iniciales suelen ser el resultado de la alteración de los lóbulos frontales. Los síntomas incluyen trastornos conductuales, alteraciones ejecutivas, apatía, irritabilidad, perseverancia, agresividad y desinhibición.² Con la progresión de la enfermedad, los pacientes suelen desarrollar espasticidad, dificultades en la marcha, ataxia, mano alienígena, parkinsonismo, convulsiones e incontinencia urinaria.⁷

La RM muestra una hiperintensidad en las secuencias de T2 y FLAIR confluentes de la sustancia blanca con franco predominio frontal bilateral que generalmente involucra al giro pre y postcentral, extendiéndose desde las regiones periventriculares. En dichos territorios pueden existir áreas restrictivas en difusión. Asimismo, suele observarse característicamente atrofia del cuerpo caloso.⁷

En la actualidad se carece de un tratamiento eficaz para esta enfermedad y la expectativa de vida promedio los 10 años,⁸ aunque se han descrito algunos casos con supervivencia de varias décadas.⁹

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

La enfermedad de Alexander es una enfermedad autosómica dominante que fue descrita por primera vez en 1949 por Stewart Alexander. La edad de presentación de la misma varía desde los 12 a los 80 años de edad,¹⁰ y puede desarrollarse con un curso rápidamente evolutivo o bien de manera más indolente. Se ha reportado sobrevida de hasta 22 años, con un promedio de 15 años.^{11,12}

La variante de presentación tardía suele manifestarse inicialmente con ataxia cerebelosa, síntomas bulbares (incluyendo disfagia, disfonía y disartria), disfunción autonómica y signos piramidales, así como también con trastornos en los movimientos oculares y del sueño.⁵ A su vez, se han reportado casos con mioclonía palatina, un hallazgo inusual en la práctica clínica.¹¹

La enfermedad de Alexander está causada por una mutación en el gen que codifica para la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), la que forma parte de los filamentos intermedios en los astrocitos. A partir de este defecto se genera una ganancia de función que bloquea parcialmente el ensamblaje de los filamentos de la GFAP, lo que lleva a la acumulación de la misma y la consiguiente formación de agregados característicos denominados fibras de Rosenthal.^{13,14} Los hallazgos anatomopatológicos revelan acumulación intra astrocítica de estas fibras, que se localizan de manera dispersa a través de la corteza y la sustancia blanca, con predominio en la zona subpial, perivascular y subependimaria.¹⁵

La RM muestra atrofia del bulbo raquídeo, que suele extenderse caudalmente hacia la médula espinal cervical (tadpole-like appearance). A su vez, se ha descrito la atrofia del tegmento mesencefálico con preservación de la base de la protuberancia como un hallazgo característico de la enfermedad de Alexander.¹⁰ Por otra parte, en aquellos en los que la enfermedad inicia antes de los 40 años, se pueden identificar cambios difusos o parcheados en la señal de los ganglios de la base.¹⁰

El diagnóstico suele realizarse con los hallazgos característicos de la RM y se confirma con el análisis genético del gen GFAP.¹² En la actualidad no se encuentran tratamientos disponibles.¹¹

ENFERMEDAD DE KRABBE (LEUCODISTROFIA DE CELULAS GLOBOIDES)

La enfermedad de Krabbe es una enfermedad autosómica recesiva causada por una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal galactocerebrosi-

dasa (GALC).¹⁰ La misma es también conocida como leucodistrofia de células globoides, debido al aspecto característico de las células que se encuentran alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales en la sustancia blanca afectada.¹⁶ Este déficit enzimático conduce a la acumulación de metabolitos citotóxicos (psicosina y galactocerebrósidos) que alteran el funcionamiento de las mitocondrias y peroxisomas, generando la apoptosis de los oligodendrocitos. Como consecuencia de esto, se produce una extensa desmielinización con posterior daño axonal, degeneración y gliosis.⁵ Hasta la fecha se han descrito 147 mutaciones para el gen que codifica la enzima GALC (14q31).¹⁶

La edad de presentación de la enfermedad de Krabbe es muy amplia y puede variar desde la presentación en el nacimiento hasta la quinta década de vida.

Clínicamente suele iniciar con compromiso del tracto piramidal, presentando progresivamente paraparesia o tetraparesia espástica,¹⁰ ataxia, convulsiones, deterioro cognitivo y neuropatía periférica.⁵

En las formas juveniles o adultas de la enfermedad la RM muestra un compromiso predominantemente de las regiones parieto-occipitales, tractos piramidales y radiaciones ópticas.⁷ A su vez, se suele apreciar atrofia en el esplenio del cuerpo calloso.¹⁰ El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede evidenciar hiperproteinorraquia de manera inconsistente.

El diagnóstico de la enfermedad puede realizarse a través del análisis de la actividad de la enzima GALC, la cual se encontrará disminuida.

Respecto al tratamiento, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, es el único tratamiento que ha demostrado utilidad, respecto al retraso en la aparición y la disminución de la progresión de los síntomas neurológicos en los neonatos afectados.¹⁷ El fundamento del tratamiento se basa en que los macrófagos son responsables de la mayor parte del catabolismo del material de depósito celular, por lo que una alteración en su función lisosomal afecta directamente la homeostasis de los tejidos, promoviendo secundariamente una cascada inflamatoria. De este modo, el reemplazo de los macrófagos afectados no solo intenta reponer su función normal, sino también detener la cascada inflamatoria.¹⁸ Sin embargo, este tratamiento no brinda efectos significativos en pacientes sintomáticos, debido a que no puede contrarrestar el daño ya presente.¹⁹

CADASIL

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales (CADASIL) es una leucoencefalopatía hereditaria autosómica dominante ligada genéticamente a mutaciones en NOTCH3 en el cromosoma 19q13. Este gen codifica un receptor de membrana que cumple un importante rol en el desarrollo y diferenciación del músculo liso de la pared vascular. La acumulación del dominio extracelular del receptor NOTCH3 en los vasos de pequeño y mediano calibre,²⁰ produce una estenosis progresiva que representa mecanismo responsable de los infartos.

Las manifestaciones clínicas clásicas consisten en demencia, eventos cerebrovasculares recurrentes, trastornos neuropsiquiátricos y migraña (habitualmente con aura). Presentaciones menos frecuentes incluyen convulsiones, "CADASIL coma" (el cual puede presentarse en aproximadamente 10% de los casos y cuyo mecanismo no es del todo conocido) y lesiones medulares incluyendo longitudinalmente extendidas.

La progresión clínica de la enfermedad se relaciona con el impacto de cada evento isquémico. Por lo general la muerte de estos 2pacientes sobreviene alrededor de la sexta década de vida.

Los cambios en la RM suelen preceder a la aparición a las manifestaciones clínicas por 10 a 15 años. Los primeros signos radiológicos consisten en lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca de áreas periventriculares y centro semioval. Las lesiones de sustancia blanca localizadas a nivel del polo temporal⁷ son altamente sugestivas al igual que aquellas localizadas a nivel de la cápsula externa.

El diagnóstico puede realizarse mediante el análisis molecular que demuestre la mutación en el gen NOTCH3, así como también con la presencia de material granular osmiofílico en las lesiones vasculares cutáneas.²¹

En la actualidad no existe un tratamiento efectivo para tratar esta enfermedad. El tratamiento antiplaquetario no tiene eficacia demostrada respecto a la prevención de eventos cerebro vasculares. Así mismo, estos podrían aumentar el riesgo de desarrollo de microhemorragias y de hemorragias intracerebrales.²² Por otra parte, el tratamiento con estatinas tampoco ha demostrado beneficio.²³ Por último, se debe tener la precaución de evitar el uso de triptanes para el tratamiento de la migraña, debido al riesgo de ACV.

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad peroxisomal relacionada con la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCL) en suero, tejido neural y glándulas adrenales.¹⁰ Esta acumulación de AGCL provoca desmielinización en el sistema nervioso central y destrucción celular en las glándulas adrenales. La mutación asociada a esta afección fue localizada en el gen ABCD1 en el cromosoma Xq28. Este gen codifica para una proteína transportadora de la membrana peroxisomal,¹⁵ que al ser defectuosa, imposibilita la descomposición de los AGCL para ser metabolizados en el peroxisoma, lo que provoca su acumulación.

Al ser una mutación ligada al cromosoma X se presenta mayormente en hombres, en quienes la forma de presentación predominante se conoce como adrenomieloneuropatía (AMN). Las mujeres portadoras del defecto genético pueden manifestar síntomas más leves de la enfermedad. La AMN es exclusiva de la edad adulta y suele presentarse entre la tercera y cuarta década de vida. Presenta un curso lentamente progresivo que evoluciona afectando principalmente los tractos corticoespinales y columnas dorsales de la médula espinal.²⁴ Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen paraparesia espástica lentamente progresiva, alteraciones esfinterianas, insuficiencia adrenal, impotencia sexual trastornos sensitivos y manifestaciones psiquiátricas.⁵

Los hallazgos en la RM varían desde hiperintensidades sutiles en T2 localizadas en el tracto corticoespinal hasta un compromiso extenso de la sustancia blanca.²⁵ La mayoría de los pacientes presentan inicialmente lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR del tracto corticoespinal, evolucionando con un compromiso más extenso de la sustancia blanca periventricular, fundamentalmente en región parietooccipital, así como también afección de las columnas dorsales de la médula espinal.

El diagnóstico puede realizarse mediante la cuantificación de AGCL en plasma. La concentración plasmática de los AGCL es anormal en el 99% de los hombres con X-ALD. El aumento de la concentración de VLCFA en plasma y / o en cultivo de fibroblastos de piel está presente en aproximadamente el 85% de las mujeres afectadas; El 20% de los portadores conocidos tienen una concentración plasmática normal.

Más aún, en el caso de los portadores asintomáticos, el análisis genético del gen ABCD1 confirma el diagnóstico.²⁶

El trasplante de células madre hematopoyéticas es actualmente una opción terapéutica para niños y adolescentes. Debido a que este tratamiento se asocia con un 20% de riesgo de morbimortalidad, se recomienda solo para individuos con evidencia de compromiso cerebral por RM pero con hallazgos neuropsicológicos mínimos (IQ >80) y examen neurológico clínico normal.²⁷

Por otra parte, el reemplazo de corticosteroides resulta esencial para aquellos individuos con insuficiencia adrenal.²⁶

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad autosómica recesiva secundaria al déficit de la enzima arilsulfatasa A (gen ARSA A). Esta enzima se encarga de la desulfatación de cerebrósido sulfato, una importante glicoproteína de la mielina. Dicho déficit conlleva a la acumulación lisosomal de sulfátidos en la sustancia blanca del sistema nervioso central y nervios periféricos.²⁸ La enfermedad es desencadenada generalmente por una mutación en el gen de la arilsulfatasa A (gen ARSA). En un porcentaje menor, el defecto se debe a una mutación en el gen prosaposina (gen PSAP), codificador de una proteína activadora de esfingolípidos SAP-B (saposina B).²⁹

Si bien se cree que la disfunción de la vaina de mielina puede deberse a una reabsorción defectuosa de sulfátidos desde la membrana interna de la mielina, el mecanismo por el cual la acumulación conduce a la desmielinización aún no se ha definido.¹⁵

Se han descrito casos de la forma adulta de la enfermedad hasta en la séptima década de vida. Los síntomas iniciales suelen ser psiquiátricos, generalmente simulando el debut de una esquizofrenia. Posteriormente manifiestan síntomas motores, como paraparesia espástica y ataxia cerebelosa, acompañados de deterioro cognitivo progresivo.³⁰ Otros síntomas neurológicos incluyen atrofia óptica, distonía y neuropatía periférica.

En la RM se puede observar una hiperintensidad simétrica de la sustancia blanca periventricular bilateral, principalmente en los lóbulos frontales.⁷ Además puede apreciarse un aspecto "atigrado" en el patrón de desmielinización, lo que sugiere una preservación de la sustancia blanca perivascular. El cuerpo calloso, la cápsula interna y los tractos corticoespinales también están comúnmente afectados. La sustancia blanca del cerebelo puede observarse hiperintensa en las secuencias T2.^{31, 32}

El diagnóstico puede inferirse mediante los hallaz-

gos clínicos e imagenológicos, y se confirma mediante la determinación de la actividad de la enzima arilsulfatasa A en leucocitos de sangre periférica o en orina de 24hs.

En cuanto al tratamiento, aun no se cuenta con un método efectivo para revertir el deterioro y la pérdida de función que causa la enfermedad. En individuos asintomáticos con formas de inicio infantil y juvenil temprana, el trasplante de médula ósea o de sangre de cordón umbilical pueden detener el deterioro neurocognitivo; sin embargo, la pérdida de la función motora suele continuar progresando. Las formas levemente sintomáticas y asintomáticas de aparición juvenil tardía y adulta son más propensas a estabilizarse con el trasplante de médula ósea debido a la progresión más lenta de la enfermedad. A su vez, debido a su potencial para compensar la deficiencia, el reemplazo enzimático terapéutico se encuentra en fase de investigación. Los métodos apuntan principalmente a lograr superar la dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica y obtener así una actividad enzimática adecuada en el SNC.³³ Por último, la terapia genética también se encuentra en desarrollo como una posible solución. Este método podría ser capaz de repoblar los tejidos afectados con células mieloides, incluida la microglía del SNC, que luego se convierten en una fuente de tejido eficaz de la enzima funcional.

LEUCOENCEFALOPATÍA CON SUSTANCIA BLANCA EVANESCENTE (VANISHING WHITE MATTER)

La leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente de presentación tardía es una patología de herencia autosómica recesiva causada por diferentes mutaciones en los genes que codifican para el factor de iniciación de traducción eIF2B.³⁴ El mismo es un complejo que se encuentra involucrado en la traducción del ARNm en proteínas, mediando la unión del ARNt al ribosoma.³⁵ Este gen cumple un rol esencial en la regulación de la transcripción de proteínas ante situaciones de estrés. La inhibición del proceso de síntesis de proteínas forma parte de un mecanismo llamado respuesta al estrés celular que suele activarse por condiciones como la fiebre y el trauma con el objetivo de aumentar la supervivencia celular disminuyendo la acumulación de proteínas desnaturalizadas y el gasto energético celular.³⁶ La disminución de la actividad del eIF2B, hace que la respuesta al estrés celular se vea deteriorada. En consecuencia, bajo estas circunstancias, se acumulan proteínas desnaturalizadas en el retículo

endoplasmático. Teniendo en cuenta que los oligodendrocitos son altamente dependientes del retículo endoplasmático para generar las membranas de la vaina de mielina, los mismos se vuelven muy vulnerables.³⁴

La edad promedio de presentación de la patología es a los 30 años, aunque el rango va desde los 16 a los 62 años de edad. Las manifestaciones clínicas iniciales suelen incluir migraña, trastornos psiquiátricos, deterioro cognitivo y convulsiones.⁷ También se han descrito casos de parálisis pseudobulbar y paraparesia espástica progresiva. Las pacientes femeninas pueden presentar insuficiencia ovárica, condición que previamente se conocía como ovarioleucodistrofia. La falla ovárica puede preceder a los síntomas neurológicos. El curso de la enfermedad suele ser prolongado, aunque se han reportado algunos casos de progresión rápida con pocos meses de sobrevivencia, similar a la variante infantil.³⁴

En cuanto a los hallazgos imagenológicos, la RM suele mostrar lesiones de sustancia blanca, con preservación de las fibras U, comisura anterior y la cápsula interna. Con el tiempo, la RM muestra degeneración quística de la sustancia blanca, que es reemplazada por líquido cefalorraquídeo y atrofia. El cuerpo calloso también se ve comprometido, observándose atrofia del mismo. En los estadios terminales, la atrofia y la degeneración quística hacen que entre la corteza y los ventrículos quede escasa sustancia blanca, dando la sensación de desaparición de la sustancia blanca.

El diagnóstico es sugerido mediante las imágenes características de la RM, y puede confirmarse con el estudio genético. A su vez, se ha demostrado que una reducción en la relación asialotransferrina/transferrina en el LCR es altamente sensible y específica para identificar pacientes con mutaciones en el eIF2B.³⁷

En la actualidad no hay tratamientos efectivos para revertir el curso de la enfermedad. Es importante tomar precauciones para reducir las situaciones de estrés que pueden provocar gran deterioro en estos pacientes, como son los traumatismos craneoencefálicos y la fiebre.³⁴

ENFERMEDAD CON CUERPOS DE POLIGLUCOSANO

La Enfermedad con Cuerpos de Poliglucosano del Adulto (ECPA) es un desorden autosómico recesivo que se relaciona con una mutación en el gen GBE1.⁵ Este último proporciona la información para la formación de la enzima ramificadora del glucógeno,

quién cataliza la reacción de adición de una rama de glucosa al polímero de glucógeno en formación mediante un enlace α -1,6-glucosídico. La mayoría de las mutaciones del gen GBE1 llevan a una deficiencia de la enzima ramificadora del glucógeno, lo que conduce a la producción de moléculas anormales de glucógeno. Estas moléculas anormales, llamadas cuerpos de poliglucosanos, se acumulan dentro de las células y como consecuencia llevan al daño celular. Las neuronas parecen ser particularmente vulnerables a esta acumulación, lo que conduce a la función neuronal alterada.

La enfermedad suele presentarse entre la quinta y séptima década de vida. Las manifestaciones iniciales suelen incluir signos de daño piramidal con paraparesia espástica y signos secundarios al daño de la segunda motoneurona, resultando en un patrón mixto de debilidad de la primera y segunda neurona motora. A su vez, suele haber una pérdida de sensibilidad distal que afecta predominantemente a los miembros inferiores, así como también incontinencia urinaria asociada a vejiga neurogénica. Otras características clínicas incluyen la presencia de ataxia cerebelosa, signos extrapiramidales y convulsiones. 38 La mayoría de los pacientes desarrollan deterioro cognitivo, que se hace más pronunciado en las últimas etapas de la enfermedad. El curso clínico es progresivo, con un intervalo de supervivencia desde el inicio de los síntomas que va de 3 a 21 años.

Los estudios de RM suelen mostrar cambios difusos en la sustancia blanca periventricular, típicamente sin realce, involucrando principalmente los lóbulos occipitales y temporales, como también el mesencéfalo y cerebelo. Los cambios se hacen más prominentes en la región periventricular, el brazo posterior de la cápsula interna y externa, mientras que la fibras U y el cuerpo calloso suelen estar respetados. A su vez, suele haber atrofia difusa a nivel cerebral, cerebeloso y en la médula espinal.

En conjunto con la evaluación clínica de los síntomas y estudios de RM, el diagnóstico puede sugerirse con la demostración de cuerpos poliglucosanos en la biopsia de nervio o de piel axilar. En el LCR las proteínas suelen estar elevadas. La confirmación del mismo puede realizarse con la cuantificación reducida de la enzima GBE en los leucocitos de sangre periférica o mediante el estudio genético, demostrando la presencia de la mutación. En cuanto al tratamiento aun no se ha encontrado una terapia específica para tratar la enfermedad. El manejo de estos pacientes se realiza con medidas de soporte y tratamiento sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny EH. Leukodystrophies: clinical and genetic aspects. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17(4):219-242.
2. Wong JC, Chow TW, Hazrati L-N. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia can present as frontotemporal dementia syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(2):150-158.
3. Tada M, Konno T, Tada M, et al. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Ann Neurol*. 2016;80(4):554-565.
4. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet*. 2011;44(2):200-205.
5. Tillema J-M, Renaud DL. Leukoencephalopathies in adulthood. *Semin Neurol*. 2012;32(1):85-94.
6. Levin J, Tiedt S, Arzberger T, et al. Diffuse leukoencephalopathy with spheroids: biopsy findings and a novel mutation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;122:113-115.
7. Ahmed RM, Murphy E, Davagnanam I, et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):770-781.
8. Wider C, Wszolek ZK. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids: more than just a rare disease. *Neurology*. 2014;82(2):102-103.
9. Meyer-Ohlendorf M, Braczynski A, Al-Qaisi O, et al. Comprehensive diagnostics in a case of hereditary diffuse leukodystrophy with spheroids. *BMC Neurol*. 2015;15:103.
10. Leite CC, Lucato LT, Santos GT, Kok F, Brandão AR, Castillo M. Imaging of adult leukodystrophies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(8):625-632.
11. Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2321-2331.

12. Li R, Johnson AB, Salomons G, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease. *Ann Neurol.* 2005;57(3):310-326.
13. Stumpf E, Masson H, Duquette A, et al. Adult Alexander disease with autosomal dominant transmission: a distinct entity caused by mutation in the glial fibrillary acid protein gene. *Arch Neurol.* 2003;60(9):1307-1312.
14. Quinlan RA, Brenner M, Goldman JE, Messing A. GFAP and its role in Alexander disease. *Exp Cell Res.* 2007;313(10):2077-2087.
15. Costello DJ, Eichler AF, Eichler FS. Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *Neurologist.* 2009;15(6):319-328.
16. Wenger DA, Rafi MA, Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat.* 1997;10(4):268-279.
17. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med.* 1998;338(16):1119-1126.
18. Lund TC. Hematopoietic stem cell transplant for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11 Suppl 1:91-98.
19. Gelinas J, Liao P, Lehman A, Stockler S, Sirrs S. Child Neurology: Krabbe disease: a potentially treatable white matter disorder. *Neurology.* 2012;79(19):e170-2.
20. Choi EJ, Choi CG, Kim JS. Large cerebral artery involvement in CADASIL. *Neurology.* 2005;65(8):1322-1324.
21. Arima K, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S. Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology.* 2003;23(4):327-334.
22. Oh J-H, Lee JS, Kang S-Y, Kang J-H, Choi JC. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage in a patient with CADASIL. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(4):384-386.
23. Peters N, Freilinger T, Opherck C, Pfefferkorn T, Dichgans M. Effects of short term atorvastatin treatment on cerebral hemodynamics in CADASIL. *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):100-105.
24. Köhler W. Leukodystrophies with late disease onset: an update. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(3):234-241.
25. Eichler F, Grodd W, Grant E, et al. Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(10):1893-1897.
26. Bruyn RP. X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 1996;46(4):1192.
27. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet (London, England).* 2000;356(9231):713-718.
28. Chebel S, Barboura I, Boughammoura-Bouatay A, et al. Adult-type metachromatic leukodystrophy mimicking multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2009;36(4):521-523.
29. Wrobe D, Henseler M, Huettler S, Pascual Pascual SI, Chabas A, Sandhoff K. A non-glycosylated and functionally deficient mutant (N215H) of the sphingolipid activator protein B (SAP-B) in a novel case of metachromatic leukodystrophy (MLD). *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(1):63-76.
30. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol.* 2010;25(5):572-580.
31. Cheon J-E, Kim I-O, Hwang YS, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radiographics.* 22(3):461-476.
32. van der Voorn JP, Pouwels PJW, Kamphorst W, et al. Histopathologic correlates of radial stripes on MR images in lysosomal storage disorders. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(3):442-446.
33. Patil SA, Maegawa GHB. Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:729-745.
34. Fontenelle LM da C, Scheper GC, Brandão L, van der Knaap MS. Atypical presentation of vanishing white matter disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(3A):549-551.

35. Abbott CM, Proud CG. Translation factors: in sickness and in health. *Trends Biochem Sci.* 2004;29(1):25-31.
36. Riecker A, Nägele T, Henneke M, Schöls L. Late onset vanishing white matter disease. *J Neurol.* 2007;254(4):544-545.
37. Vanderver A, Hathout Y, Maletkovic J, et al. Sensitivity and specificity of decreased CSF asialotransferrin for eIF2B-related disorder. *Neurology.* 2008;70(23):2226-2232.
38. Mochel F, Schiffmann R, Steenweg ME, et al. Adult polyglucosan body disease: Natural History and Key Magnetic Resonance Imaging Findings. *Ann Neurol.* 2012;72(3):433-441.