CASOS CLINICOS

Leucodistrofia Metacromática

Dra. Mariana Aracena A.¹; Dr. Eduardo Valenzuela B.²; Dra. Eliana Selman C.³;
Sr. Christina Milos G. (Q.F.)⁴

Metachromatic Leukodystrophy

This report presents the case of a boy that at the age of 3 years initiated a progressive neurologic degenerative disease. A diagnosis of late Infantile Metachromatic Leukodystrophy was established based on the existence of metachromatic bodies in his urine's sediment and lipid extracts. Although no treatment is available, the disorder is inherited as an autosomic recessive trait and can be prevented in families at risk by genetic counseling. Present knowledge of Metachromatic leukodystrophy makes its antenatal diagnosis possible from cultures of amniotic cells.

La Leucodistrofia Metacromática es un error del metabolismo de los lípidos, genéticamente determinado, que lleva a la acumulación de sulfato cerebrósido en varios tejidos del organismo. Este desorden afecta de preferencia al Sistema Nervioso, apareciendo los primeros síntomas entre el primero y segundo años de vida, con deterioro neurológico progresivo y muerte a los 3 - 6 años de edad. Dependiendo de la edad de comienzo se reconocen 3 tipos clásicos de Leucodistrofia Metacromática: Infantil tardía, juvenil y adulta. Cada tipo pareciera corresponder a un desorden autosómico recesivo e independiente¹⁻²⁻³⁻⁴.

Las investigaciones de Jatzkewitz (1960) y Austin (1963), demostraron que el defecto básico de la afección es la deficiencia de un enzima, la Arilsulfatasa A, que puede ser detectada en orina, leucocitos, fibroblastos de piel, tejido hepático y cerebral, cultivo de células amnióticas¹⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷, permitiendo confirmar el diagnóstico. No se conoce hasta la fecha un tratamiento efectivo para este desorden.

El propósito de esta comunicación es mostrar un paciente de Leucodistrofia Metacromática, entidad que hay que incluir en el diagnóstico diferencial de las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso, y puede ser susceptible de consejo genético preventivo.

Caso Clínico

M.S.V. Producto del décimo segundo embarazo de su madre, sin morbilidad aparente. Parto

Figura 1. El paciente, 1 año después del comienzo de sus síntomas.

de término vértice espontáneo. Pesó al nacer 3.900 g. Período neonatal sin incidentes. Fue sano y sus desarrollos ponderoestatural y psicomotor eran adecuados hasta los 2 años y 4 meses de edad, época en que se inició deterioro neurológico, caracterizado por dificultad progresiva en la deambulación, tendencia fácil a las caídas, incapacidad para sostenerse en pie, sentado y finalmente para sostener la cabeza. Pérdida del lenguaje ya adquirido. Dos hermanos varones fallecieron a las edades de 4 y 5 años con síntomas y signos semejantes a los del paciente. Padres sanos de 45 y 42 años de edad.

Ingresó para su estudio a los 3 años de edad y después de 8 meses de evolución. Pesaba 13 kgs., circunferencia craneana 52 cm. Postrado en cama, pasivo, llanto monótono agudo, monosílabos escasos. Hipotonía generalizada, reflejos profundos muy disminuidos, movimiento desordenados de las 4 extremidades de tipo atetósicos, Babinsky positivo.

Hemograma, velocidad de sedimentación globular (VHS), uremia, glicemia, sedimento de

¹ Becada en Pediatría. Universidad de Concepción.
² Neurólogo Infantil. Hospital Regional de Concepción.
³ Pediatra Genetista. Hospital Regional de Concepción.
⁴ Profesor Facultad Química y Farmacia. Universidad de Concepción.

orina, urocultivo, transaminasas, rastreo metabólico en orina para detección de errores congénitos del metabolismo, radiografías de cráneo y fondo de ojo normales. El examen del líquido céfaloraquídeo (LCR) mostró disociación albúmino-citológica, y proteinorraquia de 1,4 g. La tomografía axial computarizada (TAC) reveló agnesia del cuerpo calloso, electroencefalograma (EEG) normal.

En los 4 meses siguientes se observó deterioro neurológico importante, como pérdida del control de esfínteres, espasticidad e hipertonía generalizadas de predominio braquial, hiperreflexia, atrofia de masas musculares, posición viciosa de los pies (Figura 1) y palidez progresiva de la papila en el fondo de ojo. La electromiografía mostró evidencias de lesión de primera y segunda neurona y en el sedimento urinario, teñido con azul de toluidina 0,2%, se encontraron cuerpos metacromáticos, como también en el extracto lipídico de orina.

El paciente se perdió de control a los 4 años de edad sin que fuese posible realizar la determinación enzimática de la Arilsulfatasa A.

COMENTARIO

En todo niño cuyo desarrollo sufre deterioro progresivo a partir del primero o segundo año de vida, debe investigarse sistemáticamente la posibilidad de errores congénitos del metabolismo o enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, en especial lipodosis y leucodistrofias. Las lipodosis se originan en depósitos anormales de lípidos en el sistema nervioso central que afectan principalmente la sustancia gris cortical (lo que explica el deterioro psíquico precoz) mientras las leucodistrofias afectan a la sustancia blanca³. Si bien muchas de estas entidades presentan considerables semejanzas, varias manifestaciones clínicas pueden orientar hacia algunas entidades específicas: La ausencia de hepatomegalia y las transaminasas normales en nuestro paciente, aleja la posibilidad de Enfermedad de Gaucher, Nieman-Pick o Tay Sachs; En esta última se ha citado casos con cuerpos metacromáticos positivos en la orina⁹, pero el comienzo de sus síntomas suele ser mucho más precoz (segundo semestre de la vida), las proteínas del LCR están sólo ligeramente elevadas, y en la retina el fondo es de aspecto gris, con mácula roja y ceguera precoz.

La edad de comienzo, las manifestaciones clínicas, de laboratorio, el antecedente familiar de dos hermanos con enfermedad similar y de curso fatal y los cuerpos metacromáticos en orina sustentan el diagnóstico de Leucodistrofia Meta-

cromática, que es la forma más frecuente de enfermedad degenerativa del sistema nervioso en los niños.

La secuencia de las manifestaciones clínicas de nuestro paciente se explica por los cambios patológicos que ocurren en los nervios periféricos y centrales. El factor patogénico principal de la Leucodistrofia Metacromática es la deficiencia de Arilsulfatasa A. Ello determina un acúmulo de sulfatos cerebrósidos, que produce destrucción de las vainas de mielina, comprometiendo también las membranas de varios organelos intracelulares como los microsomas del cerebro, riñón y páncreas¹. Los ésteres de sulfato cerebrósido acumulados tienen características tintoriales metacromáticas, que permiten su detección y dan origen al nombre de la enfermedad⁹⁻¹⁰.

Los estudios familiares, la evaluación de las genealogías y los análisis estadísticos sugieren que la afección se transmite por herencia autosómica recesiva. La detección del estado de portador heterocigoto puede realizarse mediante análisis bioquímicos en cultivo de fibroblastos de la piel. Recientemente se ha informado de familias con Leucodistrofia Metacromática en las que uno o más miembros presentan pseudo deficiencia de la Arilsulfatasa A, con actividad prácticamente en el rango de los probandos, pero sin manifestaciones clínicas. Se ha diseñado una reacción bioquímica, que permite diferenciar los 2 fenotipos de deficiencia enzimática, consistente en ofrecer una carga de sulfato cerebrósido a un cultivo de fibroblastos o células amnióticas. Las células con pseudo deficiencia hidrolizan el sulfato incorporando tan eficientemente como las células de un grupo control. En cambio, las células de individuos con Leucodistrofia Metacromática no muestran hidrólisis¹¹. Hasta el momento no se dispone de tratamiento efectivo para la enfermedad, por lo que es importante el consejo genético preventivo a padres o familiares de niños con Leucodistrofia Metacromática, indicando los riesgos de recurrencia de nuevos casos. Por último, el estado actual de los conocimientos permite el Diagnóstico Prenatal en familias consideradas de "alto riesgo", con todas las implicancias éticas, médicas y legales que ello conlleva⁵⁻⁶⁻¹¹.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un menor de sexo masculino que a la edad de 3 años inició deterioro neurológico progresivo de curso letal. Se hace diagnóstico diferencial de enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central, llegando a la conclusión de estar frente a un caso de Leucodistrofia Metacromática. Dado que no

existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, se pone énfasis en la necesidad de otorgar un consejo genético preventivo. El estado de los conocimientos actuales hace posible su diagnóstico prenatal.

REFERENCIAS

- ¹ Vinken, P.J.; Bruyn, G.W.: Handbook of clinical Neurology. Vol. 10. Leucodystrophies and Poliodystrophies. North Holland Publishing Company. Amsterdam, 1970.
- ² Bodansky, O.; Stewart, C.P.: Advances in Clinical Chemistry. Vol. II Academic Press, INC. 1968.
- ³ Bernsohn, J.; Grossman, H.J.: Lipid Storage Diseases. Enzymatic Defects and Clinical Implications. Academic Press. 1971.
- ⁴ Bass, N.H.; Witmer, E.J.; Dreifuss, F.E.: A pedigree study of Metachromatic Leukodystrophy. Neurology 20: 52, 1970.
- ⁵ Leroy, J.C.; Van Elsen, A.F.; Martin, J.J. y col.: Infantile Metachromatic Leukodystrophy: Confirmation of a Prenatal Diagnosis. The New England Journal of Medicine 288: 1365, 1973.
- ⁶ Eto, Y.; Thara, T.; Koda, N.; Yamaguchi, S. y col.: Prenatal Diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy. A diagnosis by Amniotic Fluid and Its Confirmation. Arch. Neurol. 39: 29, 1982.
- ⁷ Percy, A.K.; Brody, R.O.: Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis with samples of venous blood. Science 161: 594, 1968.
- ⁸ Nadler, H.L.; Gerbie, A.B.: Role of Amniocentesis in the intrauterine detection of genetic Disorders. New England J. Med. 282: 596, 1970.
- ⁹ Pediatric Neurology. Heber Medical Division. Harper and Row, Publishers New York, 1972.
- ¹⁰ Allen, R.J.; McCusker, J.J.; Tourtelatte, W.W.: Metachromatic Leukodystrophy: clinical, histochemical, and cerebrospinal fluid abnormalities. Pediatrics 30: 629, 1962.
- ¹¹ Kihara, H.; Ho, Ch.; Fluharty, A.L. y col.: Prenatal Diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy in a Family with Pseudo Arylsulfatase A Deficiency by the Cerebroside sulfate Loading Test. Pediat. Res.-14: 224, 1980.