Rev. Chil. Pediatr. 56(3): 176-180, 1985

Leucodistrofia Metacromática Infantil Tardía

Dr. Ramón Hidalgo F.¹; Dra. Milena Villarroel C.²

Metachromatic Leucodystrophy

A 3 years old boy with late infantile metachromatic leukodystrophy (MLD) is described. Recent advances in diagnosis are commented. The condition is characterized by motor impairment, mental retardation, deficiency in the activity of arylsulfatase A (ASA), marked slowing of nerve conduction velocity, segmental demyelination remyelination and methachromasia in sural nerve biopsy, diffuse white matter lucency on CAT scan, and abnormalities in evoked potentials.

(Key words: Arylsulfatase A deficiency. Metachromatic leukodystrophy. Mental retardation. Motor impairment).

La leucodistrofia metacromática (LDM), es una alteración genéticamente determinada, autosómica recesiva, caracterizada por una degeneración mielínica en el sistema nervioso central (SNC) y periférico. Es una enfermedad metabólica debida a una actividad reducida de la enzima lisosomal cerebrósidosulfatasa. La actividad de esta enzima se correlaciona in vitro con la actividad de la enzima aril sulfatasa A (ASA)¹⁻². La actividad enzimática deficiente lleva a la acumulación de galactosil - 3 - sulfato ceramida (sulfátido), en los nervios periféricos, en la sustancia blanca de SNC, algunas neuronas y órganos viscerales.

La LDM se ordena generalmente en congénita, infantil tardía, juvenil y formas adultas, dependiendo de la edad de comienzo de los síntomas.

Presentamos un caso clínico de LDM infantil tardía y discutimos los avances en diagnóstico.

Caso Clínico

J.C.F., sexo masculino. Edad 3 1/2 años. Producto de un embarazo sin patología, parto de término, eutócico. Su peso de nacimiento fue de 3,855 kg., su talla de nacimiento fue de 50 cm y su perímetro cefálico de 36 cm. Al nacer registró un índice de APGAR de 9 al minuto y a los 5 minutos. Padres consanguíneos (primos hermanos), de 27 años, sanos, sin antecedentes morbidos familiares. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural evolucionó en forma normal, logrando la marcha a los 12 meses (Fig. 1).

Figura 1. Pacientes de 14 meses. Asintomático.

Consultó por primera vez a los 19 meses de edad por pérdida progresiva de la capacidad de caminar, de 3 meses de evolución. No caminaba, tenía síndrome piramidal bilateral, llanto al cojerlo por las extremidades superiores e inferiores y detención del desarrollo psicomotor. No había aminoacidemia ni evidencia de actividad de ASA medida por excreción urinaria de 4 nitrocatecol.

1. Neurología infantil, Fundación de Salud "El Teniente", FUSAT.
2. Medicina General, FUSAT.

El rastreo metabólico fue negativo. Electroencefalograma (EEG) normal. La Tomografía axial computarizada (TAC) cerebral mostró disminución difusa de la densidad relativa de la sustancia blanca que comprometía en forma simétrica ambos centros semiovoides, que sugería un proceso desmielinizante (Fig. 2).

Las electromiografías de deltoides y tibial anterior izquierdo fueron normales. La velocidad de conducción motora del nervio peroneo iz-

quierdo estaba muy disminuída, a 15,1 m/seg. y la latencia motora distal fue de 9 milisegundos. Los padres se negaron a autorizar la biopsia del nervio (Fig. 2).

Actualmente, a la edad de tres años el paciente ha perdido todo contacto con el medio, sufre tetraparesia y frecuentes episodios de convulsiones tónicas. Se alimenta por sonda debido a parálisis bulbar y el fondo de ojo demuestra atrofia del nervio óptico (Fig. 3).

Figura 2. TAC cerebral que muestra disminución difusa en la densidad relativa de la sustancia blanca, compatible con proceso desmielinizante.

Figura 3. Paciente 2 años. Destaca desconexión del medio, tetraparesia y espasticidad.

DISCUSION

De las formas de presentación de la LDM, la infantil tardía es la que se ha descrito más detalladamente¹. Comienza con debilidad, flacidez e hipotonía, pérdida de la capacidad de caminar, o bien, aparición de marcha atáxica con pérdida de reflejos profundos. Esta etapa dura un promedio de 1 año y 3 meses. En segunda etapa la alteración motora se hace más severa, y en 3 a 6 meses se evidencia regresión mental. La tercera etapa se caracteriza por tetraparesia y parálisis bulbar, haciéndose el deterioro mental más severo, pudiendo evidenciarse atrofia óptica. La duración promedio de esta etapa es de 3 meses a 3 años, siguiendo una última etapa caracterizada por un estado vegetativo que dura típicamente por años.

La forma juvenil está menos caracterizada. Clark et al¹, se refieren a cinco casos en los cuales el inicio de los síntomas se relacionaba con alteraciones mentales: labilidad emocional y euforia. La edad promedio de presentación era de 8,2 años.

En los 9 casos publicados por Haltia et al³, en cambio, el síntoma más precoz era una falla motora. Como hallazgos neurológicos propios del curso de la enfermedad, citan el retardo mental severo, y los trastornos del lenguaje, que se observaron en todos sus pacientes. Frecuencia similar tenía la tetraparesia espástica, los síntomas bulbares, la ataxia y convulsiones. Con menor frecuencia encontraron temblores, EEG patológico, atrofia cortical verificada por neumoencefalografía, disminución en la velocidad de conducción nerviosa, atrofia óptica y/o cambios en la región macular con potenciales visuales evocados patológicos. La duración de la enfermedad varió de 3 a 17 años. Tres de sus pacientes iniciaron la enfermedad entre los 1 a 5 años de edad, sugiriendo la forma infantil tardía, pero todos sobrevivieron hasta la edad de 9 años, lo cual inclina a pensar en el tipo juvenil de LDM.

No existe explicación clara para la variación en la edad de comienzo de esta enfermedad, pero se sabe que también ocurre en otras enfermedades metabólicas³.

Se ha aceptado que la deficiencia en la actividad de ASA se correlaciona con la edad de comienzo de LDM⁴, debido a las diferentes capacidades de los cultivos de fibroblastos de la piel para degradar y eliminar sulfátido exógeno⁵. Esto no es tan evidente después de un estudio que no encontró diferencia significativa en la actividad de ASA de fibroblastos de médula ósea en LDM infantil tardía y juvenil. Se ha sugerido además⁷ que la supuesta actividad de ASA en pacientes con LDM juvenil corresponde-

ría a la actividad de la isoenzima arilsulfatasa B (ASB); debido a esto la determinación de ASA en estos pacientes podría estar sujeta a un artefacto de técnica.

Como la deficiencia de la actividad de ASA ha sido encontrada tanto en pacientes con LDM infantil tardía como juvenil, se ha propuesto que otros factores más que diferencias cuantitativas en los niveles enzimáticos, pueden ser más importantes en determinar la edad de comienzo de la enfermedad¹. En lo que respecta a los controles y portadores asintomáticos, la sensibilidad de este método es aún más discutida, ya que existe una considerable superposición en los valores de actividad de ASA¹⁻⁸⁻⁹. Tanto las determinaciones de la actividad de ASA en leucocitos como en fibroblastos piel pueden fallar en distinguir controles, portadores y familiares de pacientes con LDM presintomáticos.

Haltia et al³ utilizaron en cinco de seis casos, un método que combinaba la medición de la actividad de arilsulfatasa (método de Bass et al modificado por Svennerholm) y la electroforesis de enzimas.

Encontraron que la banda ASA faltaba en las muestras de todos los pacientes estudiados y aparecía débilmente, pero no estaba ausente, en los heterocigotos. La banda de ASB estaba presente en todos los pacientes, pero se notaba débil al compararla con los controles. Detectaron una tercera banda ASA¹, aún más débil, cuya identidad es desconocida. Analizaron también la excreción de sulfátido urinario con cromatografía en papel. En todos los pacientes se observó una mancha café rojiza, grande, que correspondía a la localización del sulfátido. Esto no se encontró en la orina de heterocigotos y controles.

Los estudios electrofisiológicos consisten en medir la velocidad de conducción motora (m/seg) estimulando los nervios ulnar y peroneal, la latencia motora distal en los mismos y los potenciales de acción registrados en los nervios sural mediano y ulnar.

Su importancia radica en que la medición del potencial de acción del nervio sural, es uno de los parámetros más sensibles de conducción nerviosa, en desórdenes generalizados de nervios periféricos e incluso, su alteración puede ser la única anomalía de conducción en una polineuropatía inicial¹⁻¹⁰.

Se ha demostrado que la anomalía más precoz del potencial de acción en la neuropatía, es una reducción de la amplitud¹¹. La latencia prolongada se ve generalmente después de que son afectados más fibras.

Este examen puede ser importante para detectar, junto a los estudios bioquímicos, anomalías subclínicas en familias asintomáticas de pa-

cientes con LDM.

En las autopsias practicadas a pacientes con LDM infantil tardía y juvenil³, se ha encontrado que la sustancia blanca cerebral estaba reducida leve o moderadamente en cantidad, tenía aspecto grisáceo y consistencia dura, con pérdida moderada a severa de las vainas de mielina. Entre los axones que seguían mielinizados se observaron numerosos macrófagos de gran tamaño, que mostraban con la tinción del cresil violeta acidificado, metacromasia café oscuro. No se encontró acumulación de material lipídico metacromático.

La biopsia de nervio sural¹⁻³ ha mostrado leve a moderada desmielinización de axones. En los axones que permanecen mielinizados, las vainas de mielina son proporcionalmente muy delgadas. Con microscopía electrónica se observa desmielinización y remielinización segmentaria prominente, con formaciones semejantes a bulbos de cebolla e inclusiones osmiofílicas, generalmente unidas a la membrana dentro del citoplasma de las células de Schwann. Estas inclusiones son interpretadas como restos de mielina, o bien como material laminar orientado irregularmente, con una periodicidad de ± 6 nm.

También se observaron grupos de macrófagos perivasculares que contienen lípidos metacromáticos, hallazgo más frecuente en LDM infantil tardía. Los gránulos encontrados dentro de fibras nerviosas mielinizadas al ser teñidos con cresil violeta acidificado toman un evidente color café, y con luz polarizada muestran el dicroísmo verde limón característico de LDM.

La extensa desmielinización ha suscitado interés en la medición de potenciales evocados como una ayuda en el diagnóstico precoz¹¹⁻¹². Sin embargo sus precursores afirman que existen muy pocas publicaciones que permitan conclusiones definitivas en lo que respecta a su sensibilidad, a las anomalías, especialmente en la LDM juvenil.

Carlin et al¹² citan el caso de una niña de 12 años que mostró alteraciones en los tres tipos de estudios de potenciales evocados utilizados más frecuentemente: somatosensorial (SER), visual (VER) y respuestas de tronco evocadas por estímulo (Evoked Responses). La paciente tenía además una TAC cerebral anormal. Es de interés destacar que la tomografía cerebral fue anormal en heterocigotos asintomáticos: la madre, el padre y una hermana de la paciente.

En LDM se ha descrito¹³ disminución de la densidad de la sustancia blanca, difusa, probablemente debido a desmielinización más que a la acumulación de lípidos simples, como se observa en otras formas de leucodistrofias¹⁴.

Los intentos previos de encontrar un modelo de reacción utilizando SER y VER en LDM han

dado resultados poco concluyentes. La medición de BAER ha sido descrita en 6 pacientes con LDM, 4 con la forma infantil tardía y 2 con la forma juvenil¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. Todos los pacientes con LDM infantil tardía mostraron una onda I prolongada (nervio coclear). No se demostraron alteraciones en los restantes pacientes.

Se ha sugerido¹⁶⁻¹⁷, que un BAER normal en una LDM de comienzo juvenil puede utilizarse para distinguirla de la forma infantil tardía.

Estos hallazgos neurofisiológicos evidencian la desproporción entre el daño extenso y los síntomas mínimos de estos 3 sistemas sensoriales.

RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un niño de 3 años con leucodistrofia metacromática (LDM) infantil tardía y revisamos los avances en el diagnóstico. La enfermedad se caracteriza por: falla motora y retardo mental, disminución de la actividad arilsulfatasa A (ASA), marcada disminución en la velocidad de conducción nerviosa, desmielinización segmentaria, remielinización y metacromasia en las biopsias de nervio sural, disminución difusa de la densidad de la sustancia blanca en TAC cerebral y alteraciones de los potenciales evocados.

REFERENCIAS

1. Clark R., Miller R., Vidgoff J.: Juvenile onset metachromatic leukodystrophy: Bio Chemical and electrophysiologic Studies Neurology 29: 346, 1979.
2. Austin J., Armstrong D., Shearen L.: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: V. Nature and significance of low sulfatase activity, A controlled study of brain, liver, and kidney in four patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). Arch. Neurol. 13: 593, 1965.
3. Haltia T., Palo J., Haltia M., Ieón A.: Juvenile metachromatic leukodystrophy: Clinical, biochemical and neuropathologic studies in nine new cases. Arch. Neurol. 37: 42, 1980.
4. Stumph D., Dustin J.: Metachromatic leukodystrophy: comparison of early and late onset forms. Neurology (Mineap) 27: 933, 1977.
5. Percy A.N., Kaback M.M., Herndon R.M.: Metachromatic leukodystrophy: comparison of early and late onset forms. Neurology (Mineap) 27: 933, 1977.
6. Beratis C.N., Itisher L.D., Danesino C. et al.: Arylsulfatase A deficiency in bone marrow fibroblasts of two different forms of metachromatic leukodystrophy J. Lab. Clin. Med. 84: 49, 1974.
7. Shapira E., Nadler H.: Nature of residual arylsulfatase A activity in metachromatic leukodystrophy. J. Pediatr. 86: 881, 1975.
8. Tanaka K.R., Valentine W.N., Fredricks R.F.: Human leucocyte arylsulphatase activity. Br. J. Haematol. 8: 86, 1962.

9. Pilz H., Hopf H.C.: A preclinical case of late adult metachromatic leukodystrophy: Manifestation only with lipid abnormalities in urine, enzyme deficiency, and decrease of nerve conduction velocity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35: 360, 1972.
10. Burke D., Skyes N.F., Lethlean A.K.: Sensory conduction of the sural nerve in polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37: 647, 1974.
11. Buchthal F., Rosenfalk A.: Sensory potentials in polyneuropathy. *Brain* 94: 241, 1971.
12. Carlin L., Roach S., Riela A., Spudis E., McLean W.: Juvenile Metachromatic Leukodystrophy: Evoked potentials and computed tomography. *Ann. Neurol.* 13: 105, 1983.
13. Heinz E.R., Drayer B.P., Haenggeli C.A., Pointer M.J., Crumrine P.: Computed tomography in white matter disease. *Radiology* 130: 371, 1979.
14. Robertson W.C., Gomez M.R., Reese D.F., Okazaki H.: Computerized tomography in demyelinating disease of the young. *Neurology (NY)* 27: 838, 1977.
15. Brown F.R. III, Shimizu H., McDonald J.M. et al: Auditory evoked brainstem response and high performance liquid chromatography sulfatide assay as early indices of metachromatic leukodystrophy. *Neurology (NY)* 31: 980, 1981.
16. Hecox K.E., Cone B., Blaw M.E.: Brainstem auditory evoked response in the diagnosis of pediatric neurologic diseases. *Neurology (NY)* 31: 832, 1981.
17. Ochs R., Omkar N.M., De Myer W.R.: Brainstem auditory evoked responses in leukodystrophies. *Neurology (NY)* 29: 1089, 1979.