



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iOctubre.9045>

Leucodistrofia metacromática en el adulto

Adult metachromatic leukodystrophy.

José Cruz Mendoza Torres,¹ Georgina Aguilar Gallardo²

Resumen

ANTECEDENTES: La leucodistrofia metacromática es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva ocasionada por la actividad deficiente de la enzima arilsulfatasa A. Se considera una rara enfermedad neurodegenerativa con prevalencia mundial estimada de 1.4 a 1.8 casos por cada 100,000 nacidos vivos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 31 años con antecedente de epilepsia. Acudió a valoración por padecer desde hacía 4 años cambios en el comportamiento en su entorno laboral con episodios de agresividad alternados con irritabilidad y labilidad emocional; episódicamente tuvo pérdida de la memoria, dificultad para la marcha asociada con incapacidad para subir y bajar escaleras. El estudio genético identificó la mutación c.542T>G en estado homocigoto para el gen ARSA, lo que confirmó el diagnóstico de leucodistrofia metacromática.

CONCLUSIONES: La leucodistrofia metacromática en el adulto tiene baja frecuencia; sin embargo, es una afección mal diagnosticada en el adulto, por lo que se necesita mejor entendimiento de la enfermedad, de su cuadro clínico y de sus repercusiones a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Leucodistrofia metacromática; enfermedad por depósito lisosomal; arilsulfatasa A; sulfátidos.

Abstract

BACKGROUND: Metachromatic leukodystrophy is an autosomal recessive lysosomal disease caused by deficient activity of the enzyme arylsulfatase A. It is classified as a rare neurodegenerative disease with an estimated worldwide prevalence of 1.4 to 1.8 cases per 100,000 newborns.

CLINICAL CASE: A 31-year-old female patient with a history of epilepsy attended to consultation for presenting behavioral changes in her work environment for 4 years with aggressive episodes alternated with irritability and emotional lability. Episodically she presented memory loss and difficulty for walking associated with disabilities to go up and down stairs. The genetic study identified the c.542T>G mutation in a homozygous state for the ARSA gene, confirming the diagnosis of metachromatic leukodystrophy.

CONCLUSIONS: Metachromatic leukodystrophy in adults has a low frequency; however, it is a misdiagnosed entity in adults in which a better understanding of the disease, its clinical picture and its long-term repercussions is necessary.

KEYWORDS: Metachromatic leukodystrophy; Lysosomal storage disease; Arylsulfatase A; Sulfatides.

¹ Médico cirujano. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 19 de julio 2023

Aceptado: 11 de octubre 2023

Correspondencia

José Cruz Mendoza Torres
josmentorr@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mendoza-Torres JC, Aguilar-Gallardo G. Leucodistrofia metacromática en el adulto. Med Int Méx 2024; 40 (9): 631-637.

ANTECEDENTES

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva ocasionada por la actividad deficiente de la enzima arilsulfatasa A. Pertenece al grupo de leucodistrofias, que son trastornos que afectan la sustancia blanca del sistema nervioso central.¹

En términos microscópicos, la acumulación en los tejidos de los sulfátidos no degradados por la arilsulfatasa A origina metacromasia al utilizar tinciones específicas de violeta de Cresilo, de ahí su nombre.²

Se considera una rara enfermedad neurodegenerativa con prevalencia mundial estimada de 1.4 a 1.8 casos por cada 100,000 nacidos vivos.³

La causa de la leucodistrofia metacromática son mutaciones en el gen ARSA que codifica para la enzima arilsulfatasa A que lleva a la deficiencia en la degradación de los sulfátidos y con ello su acumulación progresiva y tóxica en oligodendrocitos, células de Schwann, neuronas, vesícula biliar, colangiocitos, células del islote y ductos pancreáticos, así como en túbulos renales y tejido hepático.⁴

La degradación de los sulfátidos por la arilsulfatasa requiere una proteína activadora denominada saposina B. Las mutaciones en el gen PSAP que codifica para la saposina B llevan a la leucodistrofia metacromática; sin embargo, su incidencia es poco común.⁵

La base principal de la fisiopatología de esta enfermedad es la desmielinización causada por la acumulación de sulfátidos en los oligodendrocitos y células de Schwann, que originan lesión a las vainas de mielina.⁶

La leucodistrofia metacromática se clasifica de acuerdo con la edad de aparición en 4 formas: la primera, denominada forma infantil tardía,

tiene un inicio clínico antes de los 30 meses y representa la forma más común (40-60% de los casos).⁷

La forma juvenil se divide en inicio temprano (de 30 meses a 6 años de edad) y tardío (de 6 a 16 años). Ambas constituyen del 20 al 40% de los casos. Por último, la forma adulta inicia después de los 16 años y es la más infrecuente de todas (18 al 20% de los casos).⁸

El cuadro clínico depende de la forma de leucodistrofia metacromática que manifieste el paciente. La forma infantil tardía se caracteriza por un rápido deterioro motor acompañado de regresión cognitiva en la que ocurren trastornos de la marcha posterior a la adquisición de la misma; es decir, existen alteraciones para caminar luego de que ya existía una marcha independiente.⁹ Se acompaña de estrabismo, alteraciones del lenguaje, espasticidad, distonía, ataxia, disfagia, hipoacusia, epilepsia, temblores gruesos, movimientos atetoides, discapacidad motriz y deterioro cognitivo gradual.¹⁰

Las formas juveniles se acompañan de alteraciones de la marcha y de la postura, trastornos del comportamiento, bajo rendimiento escolar, regresión del lenguaje, alteraciones emocionales y tetraparesia espástica.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años con antecedente de epilepsia desde los 17 años, caracterizada por crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas con alteración del estado de consciencia, acompañadas de grito gutural, supravversión de la mirada, sialorrea, pérdida del control de esfínteres, con duración aproximada de un minuto por episodio, con periodo posictal en el que manifiesta astenia, adinamia, somnolencia y amnesia retrógrada, con frecuencia de 1 a 3 episodios al mes sin tratamiento.

Refirió también cambios en el comportamiento con apatía, falta de responsabilidad, episodios de agresividad y bajo rendimiento escolar sin culminar el nivel estudios.

Acudió a valoración debido a, desde hacía 4 años, cambios en el comportamiento en su entorno laboral con episodios de agresividad alternados con irritabilidad y labilidad emocional, episódicamente tuvo pérdida de la memoria, dificultad para la marcha asociada con incapacidad para subir y bajar escaleras.

A la exploración física se identificó a la paciente orientada, apática, perímetro cefálico de 54.3 cm, reflejos de liberación frontal a expensas de reflejo glabellar, extremidades superiores e inferiores con disminución generalizada de la fuerza muscular en escala 2 de Daniels, hipertonia e hiperreflexia generalizada, respuesta plantar extensora bilateral, sensibilidad conservada, marcha con aumento de la base de sustentación con pasos cortos y lentos.

La resonancia magnética craneal identificó disminución generalizada del volumen cerebral asociada con desmielinización homogénea en el centro semioval y corona radiada bilateral, que afectaba las fibras U (intercursales) [Figuras 1 y 2], periventriculares, pericallosas (Figura 3) y el esplenio del cuerpo calloso de comportamiento hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y FLAIR.

En la secuencia ponderada en T2 se identificó disminución de la señal en ambos tálamos. Figura 4

El estudio de neuroconducción reveló reducción severa de la velocidad de conducción motora (nervio peroneal) de 18.2 m/s con adecuada amplitud de los potenciales de acción, además de reducción moderada de la velocidad de conducción sensitiva (nervio sural) de 31.4 m/s sin identificarse disminución de la amplitud. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de polineuropatía desmielinizante sensitivomotora.

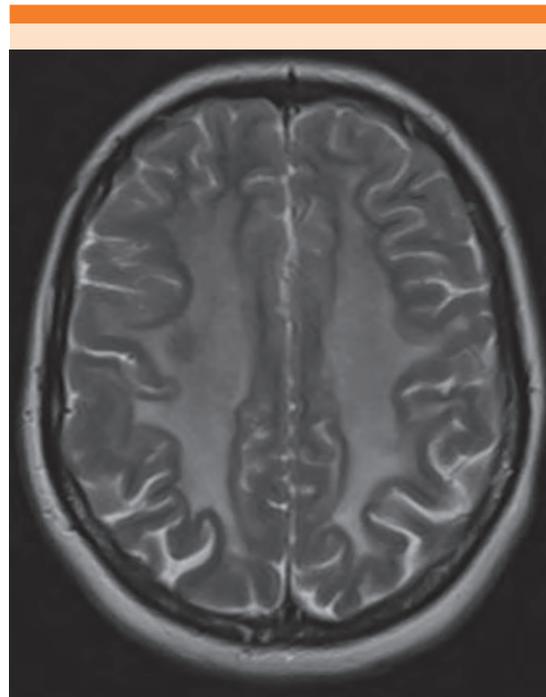


Figura 1. Secuencia ponderada en T2 en plano axial que evidencia lesiones bilaterales y simétricas en la sustancia blanca frontal, parietal y occipital.

El diagnóstico se confirmó al encontrar disminución de la actividad enzimática de la arilsulfatasa A asociada con concentraciones aumentadas de sulfátidos en la recolección de orina de 24 horas.

El estudio genético identificó la mutación c.542T>G en estado homocigoto para el gen ARSA, lo que confirmó el diagnóstico de leucodistrofia metacromática.

Se inició tratamiento con valproato de magnesio a dosis de 400 mg cada 12 horas con lo que se obtuvo control adecuado de las crisis convulsivas; sin embargo, poco tiempo después se perdió el seguimiento de la paciente.

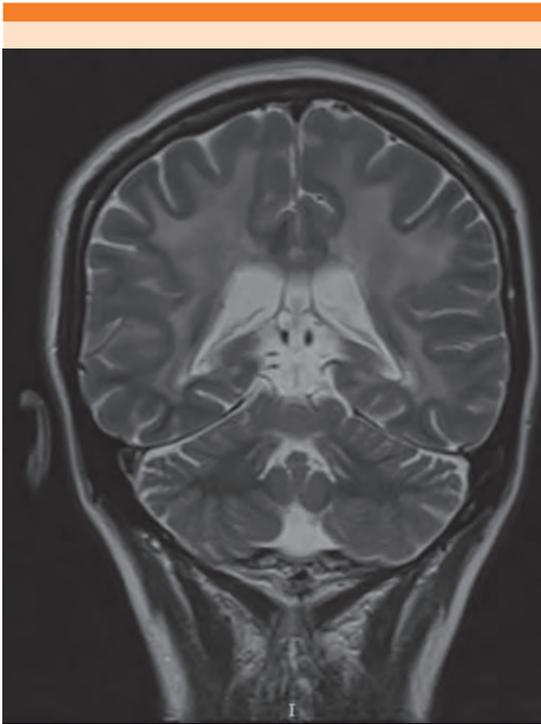


Figura 2. Secuencia en T2 en plano coronal que muestra la extensión de las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca.

DISCUSIÓN

La forma del adulto se manifiesta por alteraciones del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, inestabilidad emocional, deterioro neurocognitivo, neuropatía periférica e incluso alteraciones en el control de esfínteres. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos por años con progresión lenta de la enfermedad y en muchas ocasiones la pérdida del empleo o la dificultad para terminar el nivel de estudios son los únicos datos sugerentes.¹¹

En la leucodistrofia metacromática del adulto los síntomas del comportamiento incluyen: falta de juicio o responsabilidad, pérdida de la inhibición, falta de higiene, deshonestidad, agresividad y comportamientos sociales inapropiados, así

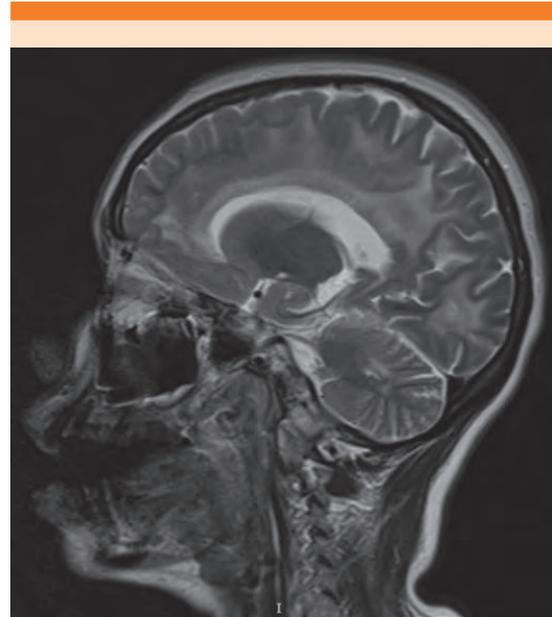


Figura 3. Secuencia ponderada en T2 en plano sagital que muestra lesiones hiperintensas ubicadas a nivel pericalloso.

como síntomas cognitivos, como pérdida de memoria y dificultad para entender y procesar la información.¹²

En la forma del adulto es común el diagnóstico erróneo de demencia precoz, psicosis o, incluso, esquizofrenia.¹³

Las manifestaciones de psicosis fueron los primeros patrones iniciales descritos en pacientes jóvenes y adultos con leucodistrofia metacromática, en los que las alucinaciones auditivas fueron la característica principal; sin embargo, también se han identificado características de esquizofrenia, como fragmentación del pensamiento, apatía, gesticulación poco común, falta de concentración y hablar solo.¹⁴

La epilepsia en las leucodistrofias tiende a ser recurrente, aproximadamente el 14% de los

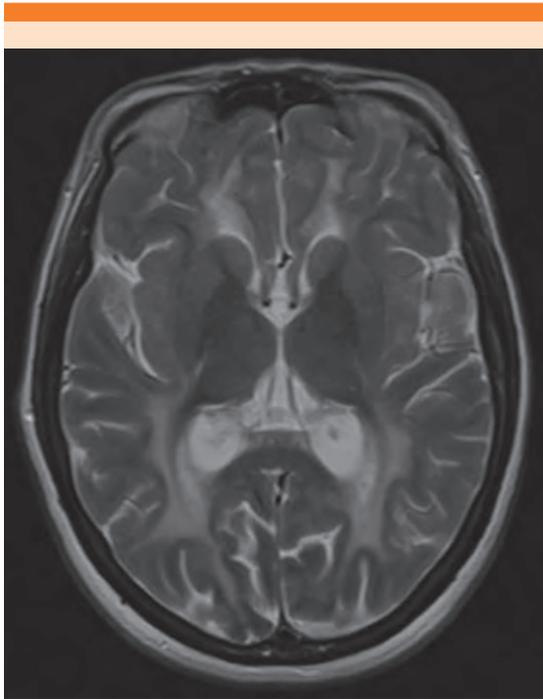


Figura 4. Disminución bilateral de la señal correspondiente a los tálamos en secuencia ponderada en T2.

casos de leucodistrofia metacromática tienen crisis generalizadas tónico-clónicas y éstas son el primer síntoma en el 16.7% de los casos.¹⁵ En la paciente del caso las crisis convulsivas fueron la manifestación inicial de la enfermedad.

La neuropatía periférica se caracteriza por iniciar con hipotonía con disminución de la fuerza muscular que evoluciona a torpeza, debilidad muscular, déficits sensitivos y arreflexia con posterior aparición de tetraparesia espástica. Además, es frecuente que los estudios neurofisiológicos evidencien polineuropatía desmielinizante sensitivomotora,¹⁶ hallazgos identificados en nuestra paciente.

La resonancia magnética cerebral muestra lesiones hiperintensas simétricas y difusas en la sustancia blanca periventricular y subcortical,

con afectación predominante del lóbulo frontal, visibles en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR (*fluid-attenuated inversión recovery*).¹⁷ En estadios avanzados es posible visualizar atrofia cerebral generalizada y afectación del cuerpo caloso, sustancia blanca cerebelar, vías corticoespinales, cápsula interna y tálamos.

Otro hallazgo común en la resonancia es la identificación de un patrón tigroide dado por lesiones hipointensas sobre una región hiperintensa periventricular observada en secuencias ponderadas en T2.¹⁸ En la paciente del caso no se identificó el patrón tigroide sugerente de la enfermedad; sin embargo, se encontraron múltiples lesiones hiperintensas en T2, que son compatibles con leucodistrofia metacromática.

En este caso se identificó disminución de la señal en ambos tálamos, hallazgo característico de las enfermedades por depósito lisosomal.¹⁹

El diagnóstico se establece cuando se identifica baja actividad enzimática de la arilsulfatasa A en leucocitos en combinación con concentraciones elevadas de sulfátidos en orina.²⁰

La mutación c.542T>G descrita en la paciente del caso se ha asociado con un fenotipo del adulto porque permite una baja, pero constante, actividad enzimática de la arilsulfatasa A.²¹

El hallazgo de baja actividad enzimática de la arilsulfatasa A por sí solo no establece el diagnóstico y debe combinarse con la detección urinaria de sulfátidos porque cerca del 0.2-0.5% de la población tiene mutaciones que permiten una pseudodeficiencia de arilsulfatasa A con actividad residual enzimática del 10-15% de lo normal; sin embargo, la actividad residual no permite que existan datos clínicos relacionados con la deficiencia parcial.²² En México, la frecuencia de pseudodeficiencia de arilsulfatasa A es del 8% y se ha estimado que la actividad enzimática es 13% de lo normal en los pacientes afectados.²³

El tratamiento sintomático permite el alivio de la espasticidad y del dolor neuropático. El tratamiento de la espasticidad incluye toxina botulínica o administración intratecal de baclofeno.²⁴

Los principales fármacos antiepilépticos incluyen: ácido valproico, levetiracetam, topiramato, lamotrigina, fenobarbital y clonazepam, con ellos se alcanza una respuesta del 90.8% y un 71% de los pacientes logran el control.²⁵ En la paciente del caso se logró el control adecuado de las crisis convulsivas con valproato de magnesio previo a la pérdida del seguimiento.

En la actualidad no existe ningún tratamiento curativo de la leucodistrofia metacromática; sin embargo, se han identificado nuevas opciones terapéuticas que permiten disminuir el proceso neurodegenerativo y mejorar la calidad de vida de los pacientes con la forma del adulto.²⁶

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas consta de células provenientes de la médula ósea, de la sangre periférica o del cordón umbilical que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y diferenciarse en microglía para así proporcionar arilsulfatasa A dentro del sistema nervioso central, con lo que se corrige su deficiencia.²⁷

La estabilización de la enfermedad ocurre 12 a 24 meses después del trasplante, durante ese periodo tiene lugar el reemplazo lento de los macrófagos y microglía por células trasplantadas.²⁸ En adultos postrasplantados, el curso de la enfermedad se ve modificado y los estudios actuales sugieren un potencial beneficio en este tipo de leucodistrofia metacromática.²⁹

La terapia genética consiste en el uso de células hematopoyéticas autólogas acompañadas de un vector lentiviral que contiene una copia sana del gen ARSA que permite la producción supranormal de arilsulfatasa A.³⁰

La terapia de reemplazo enzimático sigue en estudio como tratamiento de la leucodistrofia metacromática; sin embargo, la barrera hematoencefálica limita severamente el paso de moléculas terapéuticas que se administran de forma sistémica hacia el tejido nervioso, por lo que se reduce el efecto terapéutico de esta estrategia.³¹

En adultos con leucodistrofia metacromática el tiempo de supervivencia promedio es de 12 años después del diagnóstico.³²

CONCLUSIONES

La leucodistrofia metacromática en el adulto tiene baja frecuencia; sin embargo, es mal diagnosticada en el adulto por lo que es necesario un mejor entendimiento de la enfermedad, de su cuadro clínico y de sus repercusiones a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Austin JH, Balasubramanian AS, Pattabiraman TN, Saraswathi S, et al. A controlled study of enzymic activities in three human disorders of glycolipid metabolism. *J Neurochem* 1963; 10 (11): 805-816. doi: 10.1111/j.1471-4159.1963.tb11905.x
2. Kohlschütter A. Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1611-1618. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00029-0>
3. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, et al. Metachromatic leukodystrophy: Diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221
4. Cesani M, Lorioli L, Grossi S, Amico G, et al. Mutation update of ARSA and PSAP genes causing metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 2016; 37 (1): 16-27. doi: 10.1002/humu.22919
5. Fenu S, Castellotti B, Farina L, Cavallaro T, et al. Saposin B deficiency as a cause of adult-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2019; 93 (7): 310-312. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007951>
6. Takahashi T, Suzuki T. Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues. *J Lipid Res* 2012; 53 (8): 1437-1450. doi: 10.1194/jlr.R026682



7. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics* 2010; 41 (1): 1-6. doi: 10.1055/s-0030-1253412
8. Kehrer C, Elgün S, Raabe C, Böhringer J, et al. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2021; 96 (2): e255-e266. doi: 10.1212/WNL.0000000000011047
9. Borges FM, Costa MJGD, Carneiro ZA, Lourenço CM. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66 (10): 1344-1350. doi: 10.1590/1806-9282.66.10.1344.
10. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I, Leukonet G. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (9): 850-855. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04028.x
11. Baumann N, Turpin JC, Lefevre M, Colsch B. Motor and psycho-cognitive clinical types in adult metachromatic leukodystrophy: genotype/phenotype relationships? *J Physiol Paris* 2002; 96 (3-4): 301-306. doi: 10.1016/s0928-4257(02)00019-0
12. Eichler FS, Cox TM, Crombez E, Dali C, Kohlschütter A. Metachromatic leukodystrophy: An assessment of disease burden. *J Child Neurol* 2016; 31 (13): 1457-1463. doi: 10.1177/0883073816656401
13. Baumann N, Masson M, Carreau V, Lefevre M, et al. Adult forms of metachromatic leukodystrophy: clinical and biochemical approach. *Dev Neurosci* 1991; 13 (4-5): 211-215. doi: 10.1159/000112162
14. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992; 49 (4): 401-406. doi:10.1001/archneur.1992.00530280095028
15. Zhang J, Ban T, Zhou L, Haoran J, et al. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol* 2020; 267 (9): 2612-2618. doi: 10.1007/s00415-020-09889-y
16. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, Lindemans C, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 240. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1220-4>
17. Groeschel S, Kehrer C, Engel C, et al. Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34 (5): 1095-1102. doi: 10.1007/s10545-011-9361-1
18. Etemadifar M, Ashourizadeh H, Nouri H, Kargaran P, et al. MRI signs of CNS demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 47: 102665. doi: 10.1016/j.msard.2020.102665
19. Autti T, Joensuu R, Aberg L. Decreased T2 signal in the thalami may be a sign of lysosomal storage disease. *Neuroradiology* 2007; 49 (7): 571-578. doi: 10.1007/s00234-007-0220-6
20. Spacil Z, Kumar BA, Liao HC, Auray-Blais C, et al. Sulfatide analysis by mass spectrometry for screening of metachromatic leukodystrophy in dried blood and urine samples. *Clin Chem* 2016; 62 (1): 279-286. doi: 10.1373/clinchem.2015.245159
21. Lugowska A, Amaral O, Berger J, Berna L, et al. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab*. 2005; 86 (3): 353-359. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.07.010
22. Ben Halim N, Dorboz I, Kefi R, Kharrat N, et al. Determination of arylsulfatase A pseudodeficiency allele and haplotype frequency in the Tunisian population. *Neurol Sci* 2016; 37 (3): 403-409. doi: 10.1007/s10072-015-2417-5
23. Juárez-Osuna JA, Mendoza-Ruvalcaba SC, Porras-Dorantes A, Da Silva-José TD, García-Ortiz JE. Arylsulfatase A pseudodeficiency in Mexico: Enzymatic activity and haplotype analysis. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8 (8): e1305. doi: 10.1002/mgg3.1305
24. van der Veldt N, van Rappard DF, van de Pol LA, van der Knaap MS, et al. Intrathecal baclofen in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61 (2): 232-235. doi: 10.1111/dmcn.13919
25. Zhang J, Ban T, Zhou L, Ji H, et al. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol* 2020; 267 (9): 2612-2618. doi: 10.1007/s00415-020-09889-y
26. Jonckheere AI, Kingma SDK, Eyskens F, Bordon V, Jansen AC. Metachromatic leukodystrophy: To screen or not to screen?. *Eur J Paediatr Neurol* 2023; 46: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.06.005>
27. Miranda CO, Brites P, Mendes Sousa M, Teixeira CA. Advances and pitfalls of cell therapy in metabolic leukodystrophies. *Cell Transplant* 2013; 22 (2): 189-204. doi: 10.3727/096368912X656117
28. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 94. doi: 10.1186/s13023-015-0313-y
29. Videbæk C, Stokholm J, Sengeløv H, Fjeldborg LU, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with adult metachromatic leukodystrophy and a systematic literature review. *JIMD Rep* 2021; 60 (1): 96-104. doi: 10.1002/jmd2.12221
30. Penati R, Fumagalli F, Calbi V, Bernardo ME, Aiuti A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40 (4): 543-554. doi: 10.1007/s10545-017-0052-4
31. Kaminski D, Yaghootfam C, Matthes F, Reßing A, et al. Brain cell type-specific endocytosis of arylsulfatase A identifies limitations of enzyme-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2021; 29 (23): 3807-3817. doi: 10.1093/hmg/ddaa277
32. Hageman AT, Gabreëls FJ, de Jong JG, Gabreëls-Festen AA, et al. Clinical symptoms of adult metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency. *Arch Neurol* 1995; 52 (4): 408-413. doi: 10.1001/archneur.1995.00540280098023