

Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente de inicio precoz

Lucía Barrachina-Jordá, Cristina Villar-Vera, Lucía Monfort-Belenguier, José L. León-Guijarro, Andrés Piolatti-Luna

Introducción. Las leucodistrofias son un grupo de trastornos del desarrollo de la sustancia blanca del sistema nervioso central. El diagnóstico diferencial es muy amplio, por lo que el conocimiento de la neuroimagen puede ser de gran ayuda. Se presenta el caso de un lactante diagnosticado de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente a raíz de un cuadro de regresión neurológica.

Caso clínico. Lactante varón de siete meses sin antecedentes de interés que ingresa en un hospital terciario por cuadro de vómitos, rechazo alimentario y clínica neurológica. El episodio se diagnostica de rombencefalitis subaguda por la clínica y los hallazgos de la resonancia magnética cerebral y se inicia tratamiento con corticoterapia, con mejoría progresiva. Tres meses después precisa nuevo ingreso por un cuadro de regresión neurológica evidente tras vacunación. La nueva resonancia magnética cerebral realizada muestra hallazgos compatibles con una leucodistrofia, que se pudo diagnosticar de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente tras estudio genético. Se inició tratamiento sintomático y seguimiento por la unidad de hospitalización domiciliaria pero finalmente el paciente falleció a los 15 meses de edad como consecuencia de la evolución de su enfermedad.

Conclusiones. La orientación de los cuadros de regresión neurológica en pediatría es un reto y la neuroimagen puede ser de gran utilidad para una primera aproximación diagnóstica. La mayoría de leucodistrofias no tienen tratamiento curativo y suelen ser de pronóstico desfavorable, por lo que ha de optimizarse el confort del paciente y proporcionar consejo genético.

Palabras clave. *EIF2B5*. Inicio precoz. Leucodistrofia. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. Regresión neurológica. Resonancia cerebral.

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España.

Correspondencia:

Dra. Lucía Barrachina Jordá. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Av. de Blasco Ibáñez, 17. E- 46010 El Pla del Real, Valencia.

E-mail:

luciabarrachina96@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

22.10.24.

Conflicto de intereses:

Ninguno.

Cómo citar este artículo:

Barrachina-Jordá L, Villar-Vera C, Monfort-Belenguier L, León-Guijarro JL, Piolatti-Luna A. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente de inicio precoz. Rev Neurol 2024; 79: 259-62. doi: 10.33588/rn.7909.2024312.

© 2024 Revista de Neurología

Introducción

Las leucodistrofias son un grupo de trastornos genéticos que presentan anomalías de la sustancia blanca del sistema nervioso central y cuya patogenia radica en las células de la glía y en la vaina de mielina. Se clasifican en dos grupos principales en función de la edad y el mecanismo implicado: hipomielinizantes, de inicio más precoz, en los que la mielina no se forma o lo hace de forma aberrante; y desmielinizantes, en los que hay una destrucción de la mielina formada [1,2].

Su diagnóstico diferencial es muy amplio y es fundamental el conocimiento de la neuroimagen para poder llegar correctamente a un diagnóstico precoz [1].

Presentamos el caso de un lactante afecto de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente que fue diagnosticado a raíz de un cuadro de regresión neurológica y gracias a una correcta interpretación de su resonancia magnética cerebral y el estudio genético.

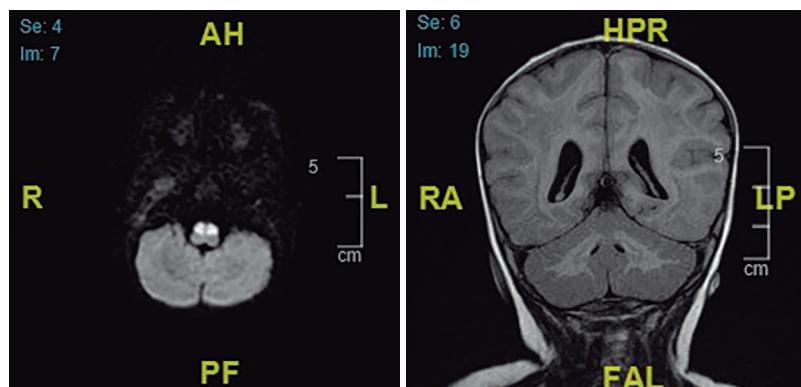
Caso clínico

Lactante varón de 7 meses que ingresa en un hospital terciario para el tratamiento y el estudio de un cuadro agudo de vómitos persistentes, rechazo alimentario y clínica neurológica, que incluye hipotonía axial con escaso sostén cefálico, mala coordinación succión-deglución, ausencia de contacto y sonrisa social, y movimientos anormales oromastoidios. Los reflejos osteotendinosos son normales. No tiene antecedentes perinatales, personales ni familiares de interés. Refieren un desarrollo neurológico normal hasta el momento y niegan consanguinidad conocida.

Se realiza durante el ingreso una batería de pruebas complementarias (análisis de sangre, estudio metabólico y de autoinmunidad, pruebas de imagen, electroencefalograma, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, fondo de ojo...) con resultados anodinos, entre los que destacan tan sólo el aislamiento de virus respiratorio sincitial en un aspirado nasofaríngeo y los hallazgos de la resonancia



Figura 1. Resonancia magnética cerebral del paciente a los siete meses. Corte axial en técnica de difusión y corte coronal en secuencia FLAIR. Destaca una restricción de difusión bilateral y simétrica en la vertiente anterior de la unión bulboprotuberancial.



cia magnética cerebral, en los que se describe una restricción de difusión bilateral y simétrica en la vertiente anterior de la unión bulboprotuberancial compatible con la sospecha diagnóstica de un cuadro de rombencefalitis subaguda. Se inicia, por ello, tratamiento con dos dosis de inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg en total), y se le da de alta al paciente tras 10 días de ingreso al encontrarse una mejoría progresiva de la clínica neurológica y una recuperación de la tolerancia por vía oral (Fig. 1).

Posteriormente se le controla en consultas externas de neuropediatría. Los padres refieren normalidad clínica y se evidencia una ligera mejoría en la exploración: tiene mejor contacto y seguimiento visual, consigue sedestación estable durante unos segundos sin apoyo y los movimientos masticatorios aparecen tan sólo de forma ocasional y en decúbito. Los reflejos osteotendinosos siguen estando presentes.

No obstante, a los 10 meses de edad ingresa de nuevo en planta de hospitalización por un cuadro de rechazo alimentario tras la administración de una vacuna. Es muy llamativo en la exploración un cuadro de regresión neurológica, consistente en irritabilidad, facies inexpressiva y ausencia de sonrisa social, hipotonía axial evidente progresiva, debilidad proximal y reflejos osteotendinosos, que pasan a ser vivos y con pies en equino. Se decide, por ello, ampliar los estudios metabólicos y solicitar nueva neuroimagen.

En esta ocasión, la resonancia cerebral muestra hallazgos más concluyentes: una afectación generalizada bilateral y simétrica de la intensidad de señal de la sustancia blanca tanto profunda como subcor-

tical con afectación de las fibras en U y de los globos pálidos, lo que corresponde a un cuadro neurometabólico compatible con leucodistrofia. Presenta, además, también alterado el estudio espectroscópico, con un leve aumento de la colina, y el *N*-acetil aspartato es normal. Con este resultado se amplía el estudio genético con un exoma clínico dirigido a leucodistrofias de inicio precoz, en el que se identifica una mutación patógena en homocigosis que afecta al gen *EIF2B5* y que se asocia al diagnóstico de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, de herencia autosómica recesiva (Fig. 2).

Se solicita, además, estudio genético familiar, y ambos padres y sus dos hermanos son portadores heterocigotos sanos.

Precisa un nuevo ingreso a los 15 meses de edad por un primer episodio convulsivo, y se inicia tras ello tratamiento con levetiracetam. Se constata durante su estancia que persiste la regresión neurológica y que presenta escasa respuesta a estímulos, así como la imposibilidad para la alimentación por vía oral que lleva a la colocación de una sonda nasogástrica. Puede dársele de alta a domicilio gracias al seguimiento por parte de la unidad de hospitalización domiciliar pediátrica, que establece cuidados paliativos por el estadio avanzado de la enfermedad. El paciente fallece a los 15 meses de edad como consecuencia de la evolución de su enfermedad. Lo hace en casa dormido, tranquilo y rodeado de su familia.

Discusión

La leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, también denominada ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, es una de las leucodistrofias más prevalentes, si bien su incidencia exacta se desconoce [2].

Es una enfermedad con un curso crónico de deterioro neurológico con episodios de rápido empeoramiento por factores estresantes (infecciones banales, traumatismos craneoencefálicos...), como fue el caso de nuestro paciente [3]. En un primer momento, la clínica atáxica aguda y la alteración de la difusión en el tronco cerebral orientaron a un cuadro de rombencefalitis aguda postinfecciosa, pero el seguimiento cercano del paciente tanto clínico como de neuroimagen permitió dar lugar a un diagnóstico de forma precoz, de cara a optimizar los cuidados y dar una orientación a la familia.

Cabe destacar que es un caso de inicio precoz, ya que lo habitual es a partir de los 2-4 años, y los pacientes pueden llegar a mostrarse afectos asinto-

máticos hasta la vejez. Es un cuadro que afecta de forma casi exclusiva al sistema nervioso central, a excepción del fallo ovárico en las mujeres [3].

Es una patología de causa genética debida a mutaciones en homocigosis en los genes *EIF2B1-5* que codifican las cinco subunidades de la proteína eIF2B, y la más frecuente es la alteración en el gen *EIF2B5*, como en el caso de nuestro paciente. La demostración de dicha alteración genética llevará al diagnóstico definitivo de la enfermedad, si bien los hallazgos de la resonancia magnética cerebral pueden llegar a ser diagnósticos (especialmente en el inicio temprano de la enfermedad), como ocurrió con nuestro paciente. Se aprecia progresivamente una afectación simétrica, difusa y bilateral de la sustancia blanca cerebral, que se mostrará hiperintensa en T₂, dando lugar al característico patrón atigrado. Con el curso de la enfermedad puede verse en la prueba de imagen una rarefacción de la sustancia blanca y una degeneración quística, que pasa a ser sustituida por un fluido de características similares al líquido cefalorraquídeo. En el caso de afectarse la sustancia blanca del cerebelo, no suele apreciarse en esta región anatómica la degeneración quística [2-5].

Es una enfermedad lentamente progresiva e irremediamente fatal y, aunque existe algún ensayo clínico en marcha, los tratamientos están limitados a pacientes poco sintomáticos. Hoy en día es una patología en la que sólo puede llevarse a cabo un tratamiento sintomático [5].

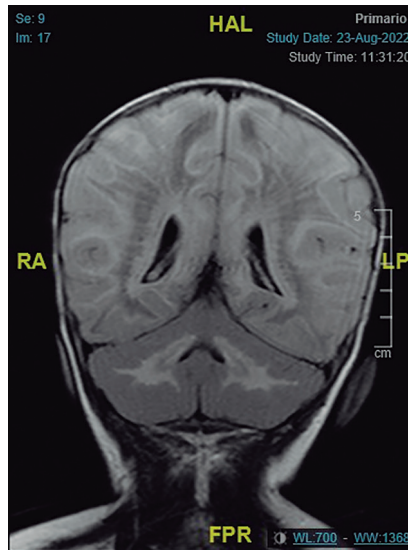
Conclusiones

Resulta un reto la aproximación diagnóstica ante un cuadro de regresión neurológica en pediatría, y a la vez una obligación debido a los múltiples ensayos clínicos y tratamientos emergentes en algunas de ellas (terapia génica en la leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia, etc.).

En el caso de las enfermedades que afectan a la sustancia blanca, conocer las características definitorias de su neuroimagen puede facilitar al clínico el diagnóstico diferencial de los principales cuadros y orientar de forma más precisa el diagnóstico final.

Al igual que en la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, la mayoría de las leucodis-

Figura 2. Resonancia magnética cerebral del paciente a los 10 meses de edad. Corte coronal en secuencia FLAIR. Se aprecia afectación generalizada bilateral y simétrica de la intensidad de señal de la sustancia blanca tanto profunda como subcortical, con afectación de las fibras en U y de los globos pálidos.



trofias no tienen tratamiento curativo y tienen un pronóstico desfavorable, por lo que será fundamental un adecuado control de los síntomas para el confort del paciente, así como un adecuado consejo genético a sus familiares.

Bibliografía

1. Thakkar R, Patel D, Kioutchoukova I, Al-Bahou R, Reddy-Foster D, Lucke-Wold B. Leukodystrophy imaging: insights for diagnostic dilemmas. *Med Sci* 2024; 12: 7.
2. Kwon J. Trastornos neurodegenerativos de la infancia. En Kliegman RM, ed. *Nelson. Tratado de Pediatría*. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 3187-96.
3. Hamilton E, van der Lei H, Vermeulen G, Gerver J, Lourenço C, Naidu S, et al. Natural history of vanishing white matter. *Ann Neurol* 2018; 84: 274-88.
4. Leferink P, Dooves S, Hillen A, Watanabe K, Jacobs G, Gasparotto L, et al. Astrocyte subtype vulnerability in stem cell models of vanishing white matter. *Ann Neurol* 2019; 86: 780-92.
5. van der Knaap M, Bonkowsky J, Vanderver A, Schiffmann R, Krägeloh-Mann I, Bertini E, et al. Therapy trial design in vanishing white matter: an expert consortium opinion. *Neurol Genet* 2022; 8: e657.

Early onset leukoencephalopathy with vanishing white matter

Introduction. Leukodystrophies are a group of developmental disorders of the white matter in the central nervous system. Their differential diagnosis is very broad, and as such information from neuroimaging can be very useful. We present the case of an infant diagnosed with leukoencephalopathy with vanishing white matter following neurological regression.

Case report. A 7-month-old male infant with no relevant history was admitted to a tertiary hospital as a result of vomiting, refusing food, and neurological symptoms. The episode was diagnosed as subacute rhombencephalitis based on the clinical findings and brain magnetic resonance imaging. Treatment with corticotherapy was undertaken, and led to gradual improvement. The patient was admitted once again three months later, due to an evident neurological regression after vaccination. A further MRI brain scan showed findings compatible with leukodystrophy, which was diagnosed as leukoencephalopathy with vanishing white matter after a genetic study. Treatment of symptoms was undertaken with follow-up by the home hospitalisation unit. However, the patient finally died at 15 months of age as a consequence of the evolution of his condition.

Conclusions. Dealing with neurological regression in paediatric patients is challenging, and neuroimaging may be very useful for an initial diagnosis. There is no curative treatment for most leukodystrophies and the prognosis is usually poor. The patient's comfort must therefore be optimised, and genetic counselling must be provided.

Key words. Brain MRI. Early onset. *EIF2B5*. Leukodystrophy. Leukoencephalopathy with vanishing white matter. Neurological regression.