

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 4

Vasculitis, enfermedades genéticas y tumores

Lección 14

Leucodistrofias de inicio tardío y leucoencefalopatías genéticas

Dra. Irene del Pilar Moreno Torres

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

1. Introducción

Las leucodistrofias y las leucoencefalopatías genéticas son un amplio grupo de enfermedades hereditarias que afectan a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) y que generalmente se estudian en conjunto, pero que tienen algunas diferencias de concepto que es importante conocer.

Las leucodistrofias son aquellas enfermedades genéticas en las que la característica neuropatológica fundamental es la afectación primaria de la mielina de los oligodendrocitos o la afectación primaria de otras células gliales⁽¹⁾. Dentro de las leucodistrofias podemos encontrar errores innatos del metabolismo (trastornos lisosomales, peroxisomales, trastornos del metabolismo de aminoácidos y colesterol) y desordenes genéticos relacionados con la transcripción de ácidos nucleicos, proteínas necesarias para el desarrollo y el mantenimiento de la mielina o el citoesqueleto de las células gliales^(2,3). Por su parte, las leucoencefalopatías son aquellas enfermedades genéticas en las que el daño de la mielina se produce de manera secundaria a un daño axonal, vascular, mitocondrial o por otras patologías. Es importante resaltar que algunos errores innatos del metabolismo en los que las manifestaciones sistémicas tales como afectación hepática, muscular o cardíaca predominan sobre la afectación neurológica no son considerados como leucodistrofias, sino como leucoencefalopatías por muchos expertos⁽¹⁾.

La mayoría de las leucodistrofias y encefalopatías genéticas tienen su debut clínico en la infancia, aunque también pueden tener formas de debut en la edad adulta y en estos casos la forma clínica de presentación suele variar con respecto a la forma de presentación infantil, generalmente con un curso menos agresivo. La resonancia magnética (RM) es una herramienta clave en el diagnóstico y muestra afectación de la sustancia blanca que puede tener diferentes grados y localizaciones de acuerdo con la enfermedad específica. El diagnóstico definitivo es genético, aunque en algunas ocasiones se pueden confirmar estas enfermedades tras el estudio de alteraciones metabólicas dirigidas al diagnóstico de sospecha. El tratamiento de las leucodistrofias y las encefalopatías genéticas en general se basa en medidas de soporte y acompañamiento, requiriendo un equipo multidisciplinario para manejar todos los déficits acompañantes. A continuación, estudiaremos las leucodistrofias y leucoencefalopatías genéticas que pueden tener un debut en la edad adulta y entrar en el diagnóstico diferencial de las enfermedades desmielinizantes.

2. Leucodistrofias por errores innatos del metabolismo con presentación en el adulto

Dentro de los errores innatos del metabolismo, existen algunas enfermedades con depósito de productos en el sistema nervioso y que cursan con afectación de la mielina. Las enzimas deficitarias pueden ser peroxisomales, lisosomales o directamente relacionadas con el metabolismo de lípidos, aminoácidos o pequeñas moléculas. En la **Tabla 1** se resumen los principales errores innatos del metabolismo que pueden tener un debut clínico en el adulto y que cursan con leucodistrofia, los genes relacionados, la enzima deficitaria y el producto de acumulación. A continuación, detallaremos los más frecuentes.

2.1. Adrenoleucodistrofia ligada a X

Es la más común de los trastornos peroxisomales, con una incidencia de 1 de 20.000 nacidos vivos, aproximadamente. Se produce por una mutación en el gen *ABCD1* que codifica una proteína de membrana peroxisomal (ATP-ligando subunidad D) y cuya deficiencia genera la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en el cerebro, las glándulas suprarrenales y los testículos⁽⁴⁾.

Existen varios fenotipos de la enfermedad y las manifestaciones clínicas suelen ser más graves en los hombres que en las mujeres; de hecho, la mayoría de las mujeres portadoras de la mutación son asintomáticas.

En los varones, la forma cerebral de la infancia cursa con un rápido retroceso en todas las habilidades adquiridas sin llegar a la edad adulta; sin embargo, hasta un 45% de los hombres afectados cursan una forma lentamente progresiva de afectación con un debut sobre los 20-40 años de edad llamada adrenomieloneuropatía. Esta forma puede manifestarse inicialmente como una neuropatía axonal distal con mielopatía, en la que predominan la rigidez piramidal, la paraparesia, la ataxia sensitiva y los problemas urinarios con grados variables de disfunción cerebral. La mayoría de los afectados presentan insuficiencia suprarrenal⁽⁴⁾.



	Leucodistrofia	Gen afectado	Deficiencia	Producto de acumulación
Enfermedades peroxisomales	Adrenoleucodistrofia ligada a X	ABCD1*	Proteína de membrana peroxisomal (ATP-ligando subunidad D)	Ácidos grasos de cadena muy larga
Enfermedades lisosomales	Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)	GALC	Galactosilcerebrosidasa	Galactosilceramida y psicoserina
	Leucodistrofia metacromática	ARSA	Arilsulfatasa A	Sulfatidas
	Enfermedad con cuerpos de poliglucosano	GBE1	Enzima de ramificación del glucano 1	Cuerpos de poliglucosano, glucógeno de tipo IV
	Enfermedad de Fabry	GLA*	Alfa galactosidasa	Globotriaosilceramida
Enfermedades relacionadas con el metabolismo de lípidos	Cerebrotendinosis xantogranulomatosa	CYP2YA1	Hidrolasa 27 de esterol	Colesterol, ácidos biliares y colestanol
	Gangliosidosis GM1	GLB1	Beta-galactosidasa	Glicolípidos
	Gangliosidosis GM2	HEXA	Hexosaminidasa A	Glicolípidos
Enfermedades relacionadas con el metabolismo de pequeñas moléculas (ácidos orgánicos)	Aciduria L2 hidroxiglutarica	L2HGDH	L2 hidroxiglutarato deshidrogenasa	Ácido L2 hidroxiglutarico
	Deficiencia de liasa 3 hidroxi 3 metilglutarato coenzima A	HMGCL	Liase 3 hidroxi 3 metilglutarato coenzima A	Ácido 3-hidroxi 3-metilglutarico, 3-metilglutocanato, 3-hidroxisovalerato y 3-metilglutarato

* Ligado a X

Tabla 1. Leucodistrofias por errores innatos del metabolismo que pueden tener una presentación en la edad adulta.

Otras formas menos frecuentes en los varones cursan con un deterioro progresivo de todas las funciones neurológicas corticales más similar a la forma infantil y pueden presentarse en torno a los 11-21 años (forma cerebral de la adolescencia, 5%) o ya en la edad adulta (forma cerebral del adulto, 3%). En estas formas cerebrales la clínica inicial suele incluir cambios de comportamiento que pueden ser confundidos con déficit de atención e hiperactividad o trastornos de la personalidad. Progresivamente, se van perdiendo las funciones cognitivas, sensoriales y la capacidad de deambulación, lo que lleva en un periodo de meses a la demencia severa con tetraplejia espástica.

Una forma muy infrecuente de presentación también en el adulto varón es el fenotipo olivopontocerebeloso (2%), que inicia en la adolescencia o la adultez temprana y que presenta una afectación predominantemente de la fosa posterior.

En los hombres, la manifestación inicial suele ser la insuficiencia suprarrenal y en algunos pacientes puede ser la única manifestación de la enfermedad (10% de los afectados). En pacientes con afectación suprarrenal es conveniente la realización de RM periódicamente para determinar si existe compromiso cerebral lo más temprano posible, ya que esto puede tener implicaciones en el tratamiento.

En las mujeres, el debut de la enfermedad suele ser en la edad adulta y las manifestaciones clínicas se presentan en un poco más del 20% de las portadoras, aunque aumentan en frecuencia con la edad. La enfermedad suele cursar de manera similar a la adrenomieloneuropatía de los hombres, aunque con un inicio más tardío y un curso más lento. Un muy pequeño porcentaje de mujeres afectadas (2%) presentan una forma cerebral similar a la forma infantil y menos de un 1% de las afectadas se presenta con enfermedad de Addison exclusivamente⁽⁴⁾.

La RM cerebral típicamente muestra hiperintensidad en T2 o FLAIR en la región parietooccipital, el esplenio del cuerpo caloso y las vías visual y auditiva en el 80% de los pacientes⁽³⁾. Menos frecuente es la afectación frontal anterior (15%) y tiende a respetar las fibras en U. Puede existir un realce de gadolinio en T1 en el borde de la desmielinización⁽⁵⁾ y esto se ha relacionado con la progresión de la enfermedad⁽³⁾.

En la adrenoleucodistrofia, a nivel medular el principal hallazgo es la atrofia del cordón medular y, a nivel cerebral, además de los hallazgos ya mencionados, puede existir también un compromiso corticopontino o de las fibras corticoespinales. La **Figura 1** muestra una afectación típica parietooccipital en un paciente con leucodistrofia ligada a X.

El diagnóstico de sospecha se confirma con la determinación de VLCFA en plasma en los que característicamente se evidencia elevación de la concentración de C26:0 y las ratios C24:0 a C22:0 y C26:0 a C22:0. La alteración del gen *ABCD1* en el estudio genético es la prueba confirmatoria y su positividad obliga a la evaluación de otros posibles afectados en la familia⁽⁶⁾.

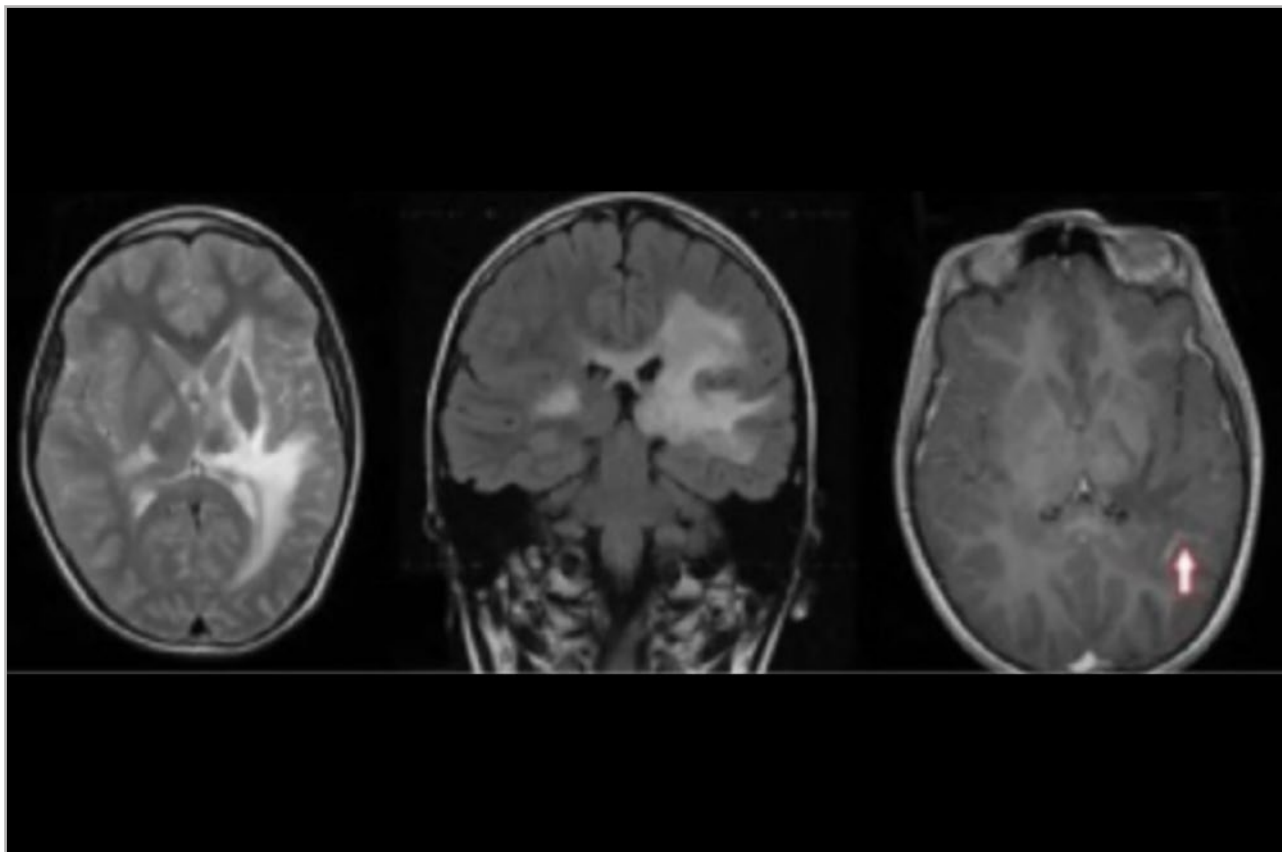


Figura 1. Hallazgos radiológicos en la leucodistrofia ligada a X. Afectación predominante parietooccipital hiperintensa en T2 (imágenes izquierda y central) e hipointensa en T1 (imagen derecha). Rev Neurol. 2018;66(7):237-40.

El tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada a X debe realizarse por un equipo multidisciplinario conformado por endocrinólogos (tratamiento de la insuficiencia suprarrenal con suplementación de corticoides), fisiatras, terapeutas respiratorios y del lenguaje, urólogos, psiquiatras y psicólogos. El trasplante de células hematopoyéticas se ha usado con éxito en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, pero su perfil de seguridad con una importante morbilidad (20%) hace que se reserve para pacientes varones en estadios tempranos de la enfermedad y con una forma cerebral establecida. El aceite de Lorenzo y una dieta baja en grasas han demostrado corregir los ratios de VLCFA, pero está pendiente la confirmación de si esto tiene impacto en el pronóstico. Está en investigación la terapia génica con un vector viral en las células hematopoyéticas (elivaldogene autotemcel –eli-cel–, Lenti-D®, Skysona®), que agrega copias funcionales del gen *ABCD1* y permite a los pacientes producir la proteína ALDP para metabolizar los VLCFA⁽⁷⁾. Los ensayos clínicos han aportado buenos resultados, pero solo han incluido pacientes menores de 17 años con forma cerebral temprana.

2.2. Leucodistrofia de células globoides o enfermedad de Krabbe

También llamada leucodistrofia de células globoides. Es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por una mutación en el gen *GALC* que codifica la galactosilcerebrosidasa, con la consecuente acumulación de galactoceramida y psicósina en los tejidos. Estos productos son tóxicos para los oligodendrocitos, los cuales adquieren una forma multinucleada (células globoides)⁽⁵⁾.

La mayoría de los pacientes debutan antes de los 3 años (95%). Un pequeño porcentaje de los pacientes debutan por encima de los 3 años y algunos incluso en la edad adulta. Estas formas más tardías suelen tener una mejor supervivencia y una evolución más lenta.

En los pacientes adultos la disfunción motora con paraparesia espástica o la disfunción visual son las manifestaciones iniciales y vienen seguidas de ataxia cerebelosa, crisis convulsivas, alteraciones del comportamiento, neuropatía periférica y deterioro cognitivo. La elevación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es un hallazgo frecuente en los pacientes pediátricos, pero no se presenta con la misma frecuencia en el debut adulto.

En la tomografía computarizada (TC) de cráneo de los pacientes adultos se puede observar una hiperdensidad de los ganglios basales y en la RM es evidente la hiperintensidad en T2 y FLAIR en las regiones parietooccipitales, el tracto piramidal (corteza motora, brazo posterior de la cápsula interna y tronco cerebral) y el cuerpo calloso⁽³⁾. La **Figura 2** muestra una RM de un paciente con enfermedad de Krabbe.

El déficit de galactosilceramidasa por debajo del 5% de los valores normales en eritrocitos y cultivo de fibroblastos en pacientes con sospecha clínica obliga a la confirmación genética mediante la secuenciación del gen *GALC* en busca de mutaciones y deleciones. La mutación más vista en los pacientes con debut de la enfermedad en la edad adulta es la c.809G>A⁽⁵⁾. El trasplante de células hematopoyéticas ha mostrado beneficio en etapas tempranas de la enfermedad y en pacientes asintomáticos, retrasando la progresión motora.

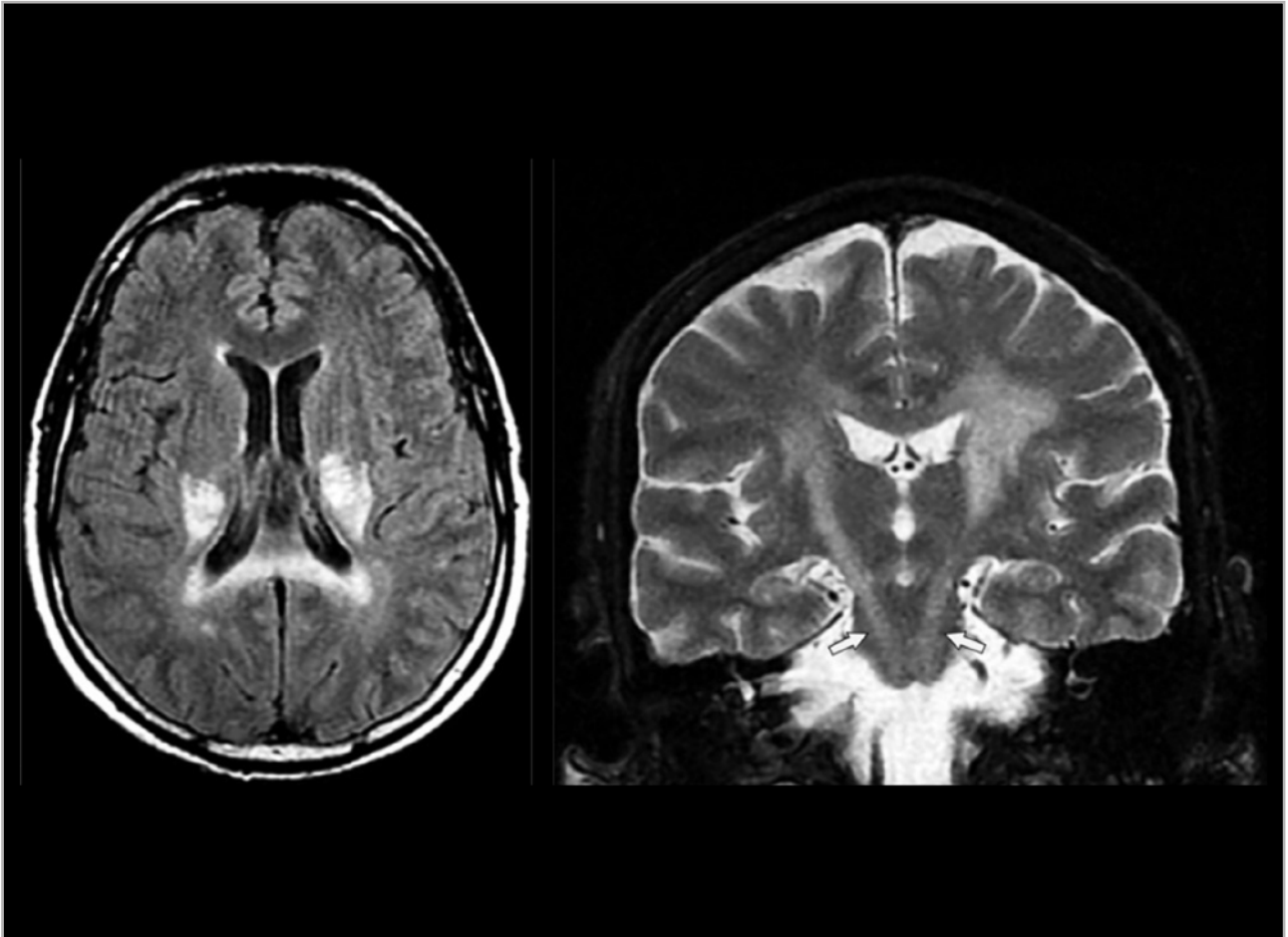


Figura 2. Hallazgos radiológicos en la enfermedad de Krabbe. Afectación predominante parietooccipital hiperintensa en T2 (imagen izquierda) y afectación del tracto piramidal en el corte coronal (imagen derecha). Radiographics. 2019;39(1):153-68.

2.3. Leucodistrofia metacromática

Se produce por mutaciones en el gen *ARSA* que codifica la enzima arilsulfatasa A y cuya deficiencia produce la acumulación de lípidos sulfatados. Estos lípidos son una parte constitutiva importante de la mielina y su acumulación causa disfunción oligodendroglial(5). Afecta a 1 de cada 40.000-160,000 recién nacidos en todo el mundo.

La mayoría de los pacientes con la deficiencia genética de arilsulfatasa A debutan clínicamente antes de los 3 años, pero hasta un 20% pueden debutar después de la pubertad con manifestaciones psiquiátricas y deterioro cognitivo, y posteriormente se presenta una

progresiva alteración de la función motora con espasticidad que puede estar acompañada de crisis epilépticas, trastornos del movimiento, ataxia cerebelosa y neuropatía periférica. En algunas ocasiones, la neuropatía periférica puede estar presente e incluso puede preceder a las demás manifestaciones. Es la única leucodistrofia que puede cursar con compromiso de la vesícula biliar con poliposis y cólicos biliares^(8,9).

La elevación de proteínas en el LCR es un hallazgo frecuente en los pacientes pediátricos, pero no se presenta con la misma frecuencia en el debut adulto.

La afectación en la RM de los adultos con leucodistrofia metacromática suele ser en la sustancia blanca periventricular frontal y parietal y en los tractos piramidales (similar a la observada en la enfermedad de Krabbe). Puede observarse también importante atrofia generalizada. En la forma infantil puede tener un patrón tigroide (signo de piel de leopardo) alternando zonas de desmielinización con zonas aparentemente normales dando un aspecto de rayas de tigre; este hallazgo no es frecuente en la forma adulta. La **Figura 3** muestra un ejemplo de neuroimagen de pacientes con leucodistrofia metacromática.

Ante la sospecha clínica, se debe realizar la determinación de los niveles de arilsulfatasa A en eritrocitos y cultivo de fibroblastos. Niveles por debajo del 20% de la normalidad son indicativos de la enfermedad y deben confirmarse con la detección de sulfatidas elevadas en la orina y la mutación del gen *ARSA*. También es útil la determinación de glucosaminoglucanos en la orina.

El trasplante de células hematopoyéticas (de médula ósea o cordón umbilical) ha mostrado beneficio en estadios muy tempranos o pacientes asintomáticos. Al igual que en la leucodistrofia ligada a X, la terapia génica de las células hematopoyéticas está en estudio, pero solo se ha probado en las formas infantiles. En ocasiones, se realiza colecistectomía preventiva para evitar complicaciones de la hipofunción vesical⁽¹⁰⁾.

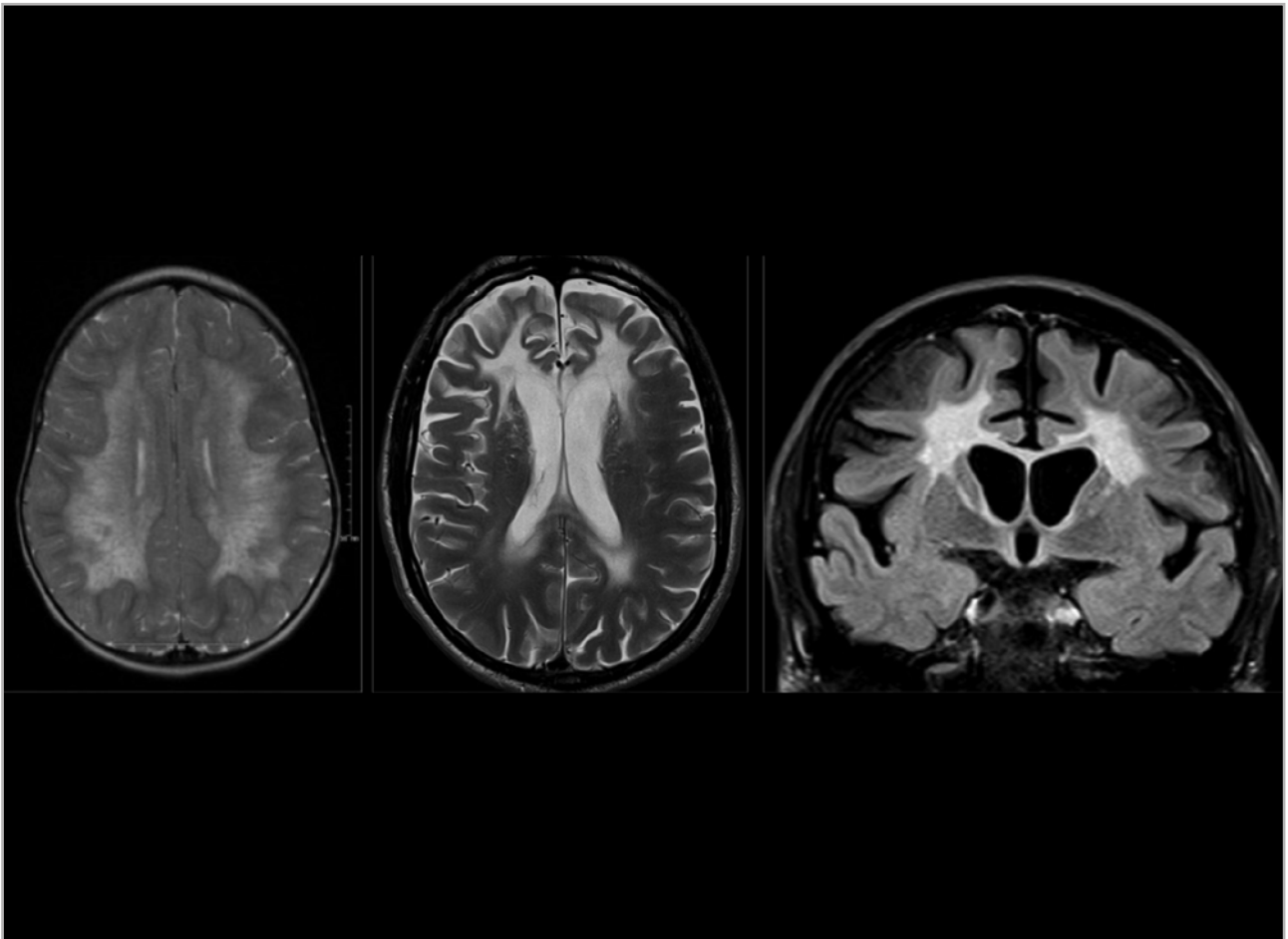


Figura 3. Hallazgos radiológicos en la leucodistrofia metacromática. Resonancia magnética con la afectación típica de la leucodistrofia metacromática. Afectación predominantemente frontal (imagen izquierda y central) y atrofia cerebral (imagen derecha). *Neurology*. 2018;24(1):130-49 y *Radiographics*. 2019;39(1):153-68.

2.4. Enfermedad por cuerpos de poliglucosano de inicio adulto

Se produce por mutaciones en el gen *GBE1* que codifica para la enzima ramificadora de glucógeno. La disminución de la actividad de esta enzima produce moléculas de glucógeno anormales (con menos ramificaciones) que se denominan cuerpos de poliglucosano. Estas moléculas defectuosas se acumulan en las neuronas y células gliales causando la disfunción celular. Se hereda de manera autosómica recesiva.

Las manifestaciones clínicas comienzan en la 5.^a-6.^a década de la vida e incluyen ataxia cerebelosa, neuropatía periférica de predominio sensitivo en los miembros inferiores, vejiga neurogénica, deterioro cognitivo y síntomas de motoneurona superior e inferior. Esto último puede hacer que se confunda con una esclerosis lateral amiotrófica⁽⁹⁾.

La RM muestra una alteración de la sustancia blanca periventricular multifocal y pobremente definida que va progresando hacia la confluencia. También pueden afectarse el tronco y el cerebelo.

En el LCR puede haber una elevación de proteínas y en las biopsias de piel y nervio en ocasiones es posible ver los cuerpos de poliglucosano. La determinación enzimática puede ser normal y, por ello, el diagnóstico es genético, confirmando la mutación. No existe tratamiento específico; el manejo se basa en las medidas de soporte generales⁽⁵⁾.

2.5. Enfermedad de Fabry

Se trata de un desorden de transmisión ligado a X y se produce por una mutación en el gen *GLA* que codifica para la enzima α -galactosidasa A, cuyo déficit produce depósito lisosomal de globotriaosilceramida. Los síntomas a menudo comienzan en la infancia, pero las anomalías de la sustancia blanca son más frecuentes en la edad adulta. En la forma adulta, los síntomas suelen comenzar en la 3.^a-4.^a década de la vida. Los hombres afectados presentan angioqueratomas, parestesias acras, hipohidrosis, enfermedad cardiovascular y renal. Las mujeres heterocigotas pueden tener síntomas de la enfermedad, pero de una intensidad mucho menor. En la TC de cráneo se pueden ver calcificaciones en los ganglios basales y en la RM se ven infartos lacunares que progresan hacia la confluencia. Se estudian más detalles sobre esta enfermedad en otra lección del curso.

2.6. Cerebrotendinosis xantogranulomatosa

Se trata de un error innato en el metabolismo de los lípidos. Se produce por mutaciones en el gen *CYP27A1* que codifica la enzima hidrolasa 27 de esterol que cataliza unos de los primeros pasos del metabolismo del colesterol, necesario para el funcionamiento de las membranas celulares del SNC. Los pacientes suelen tener antecedentes de ictericia y diarreas en la infancia. Puede iniciarse en la adolescencia, pero el más frecuente es el inicio de los síntomas en la edad adulta. Neurológicamente, se caracteriza por paresia espástica, ataxia cerebelosa, disfunción de cordones posteriores, neuropatía periférica, crisis epilépticas y

deterioro cognitivo progresivo. La clínica neurológica se acompaña de cataratas y xantomas en los tendones. También puede presentarse aterosclerosis prematura y enfermedad coronaria de inicio temprano.

La resonancia suele mostrar hiperintensidad en T2 en el núcleo dentado, el cerebelo, el tronco, los tractos corticoespinales y el lemnisco medial, con llamativa atrofia cerebral. Algunas veces también se observa una afectación periventricular mal definida.

En el suero pueden verse elevados el colestanol sérico, el 5- α -dihidrocolesterol y los ácidos biliares, mientras que el ácido quenodeoxicólico se encuentra bajo y el colesterol total normal. Ante el diagnóstico de sospecha, es importante la confirmación genética, ya que la administración de ácido quenodeoxicólico mejora el pronóstico neurológico⁽⁵⁾.

2.7. Otros errores innatos del metabolismo con leucodistrofia y presentación en el adulto

Las gangliosidosis GM1 y GM2 se producen por mutaciones en los genes *GLB1* (gangliosidosis GM1) y *HEXA* (gangliosidosis GM2) que codifican para las enzimas β -galactosidasa y hexoaminidasa A, respectivamente. La deficiencia de estas enzimas produce acumulación de glicolípidos neuronales que ocasionan la disfunción. Se hereda de manera autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes presentan síntomas desde la infancia, pero existen casos de inicio de los síntomas en la edad adulta. Los síntomas neurológicos más frecuentes son la alteración de la marcha y del lenguaje al debut, seguidos por síntomas extrapiramidales, ataxia, espasticidad, fasciculaciones y alteraciones psiquiátricas. En las formas adultas, las anomalías óseas, la visceromegalia y las manchas rojo cereza, típicas de la enfermedad infantil, no se encuentran de manera frecuente. La RM muestra atrofia con hipointensidad en T2 en caudado y putamen, e hiperintensidad en el globo pálido.

La aciduria L2-hidroxiglutarica es una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen *L2HGDH* que codifica la enzima deshidrogenasa de L2 hidroxiglutarato, que metaboliza el ácido L2-hidroxiglutarico, con su consecuente acumulación. Se hereda de manera autosómica recesiva. Los síntomas generalmente comienzan a aparecer en el primer año de vida, pero en algunos pacientes no se hacen evidentes hasta ser adultos jóvenes. Clínicamente, las manifestaciones más frecuentes son la ataxia cerebelosa, la discapacidad intelectual progresiva, la pérdida de la audición y, en algunos casos, datos de encefalopatía. La RM muestra afectación de la sustancia blanca subcortical multifocal que puede llegar a la confluencia con respeto periventricular. También puede haber afectación a nivel de caudado y putamen.

La deficiencia de la liasa de la coenzima 3 hidroxí 3 metilglutarato es una enfermedad producida por mutaciones en el gen *HMGCL* que codifica para dicha enzima encargada del metabolismo de ácidos orgánicos. Su deficiencia causa acumulación de ácido 3-hidroxí 3-metilglutárico, 3-metilglutocanato, 3-hidroxisovalerato y 3-metilglutarato. Normalmente, se detecta en el *screening* neonatal de acidemias orgánicas, pero puede no dar síntomas hasta la edad adulta, en donde suele presentarse como una encefalopatía convulsiva acompañada de cetonuria, hipoglucemia y hepatomegalia. En la RM se evidencia la afectación predominante periventricular y subcortical⁽⁵⁾.

El diagnóstico de estos errores innatos del metabolismo puede hacerse mediante la confirmación de la actividad enzimática deficiente en sangre, orina o LCR, o mediante la confirmación genética de la mutación específica. No existe tratamiento específico.

La **Tabla 2** muestra las determinaciones enzimáticas más frecuentes usadas en el diagnóstico de las leucodistrofias.

Determinación	Muestra biológica	Leucodistrofia
Glucosaminoglicanos	Orina	Leucodistrofia metacromática
Arilsulfatasa A	Cultivo de fibroblastos	Leucodistrofia metacromática
Ácidos grasos de cadena muy larga	Plasma, eritrocitos o cultivo de fibroblastos	Enfermedades peroxisomales
Ácidos grasos de cadena muy larga	Plasma, eritrocitos o cultivo de fibroblastos	Adrenoleucodistrofia ligada a X
Galactosilcerebrosidasa	Cultivo de fibroblastos	Enfermedad de Krabbe
Colestanol	Suero	Xantomatosis cerebrotendinosa

Tabla 2. Estudios metabólicos en leucodistrofias por errores innatos del metabolismo.

3. Leucodistrofias relacionadas con el desarrollo del citoesqueleto neuronal con presentación en el adulto

3.1. Enfermedad de Alexander

La enfermedad de Alexander se produce por mutaciones en el gen *GFAP* que codifica para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Estas mutaciones causan ganancia de función y acumulación de la proteína aberrante en forma de fibras de Rosenthal. Estas fibras son patogénicas para los oligodendrocitos.

La enfermedad tiene dos formas clínicas principales, el tipo I, de inicio temprano con mortalidad alta antes de los 2 años de vida, y el tipo II o forma adulta, con comienzo después de la adolescencia y progresión más lenta e incluso asintomática. La forma temprana a menudo es esporádica y la forma adulta tiene una herencia autosómica dominante. En el adulto, la enfermedad se presenta clínicamente con afectación de predominio bulbar, autonómico y con síntomas de disfunción de las vías largas. Es frecuente ver pacientes con disfagia, disfonía, apnea de sueño, síncope vagales, mioclonías palatinas y trastorno de la marcha con piramidalismo⁽⁵⁾.

Los hallazgos en la RM muestran hiperintensidad en T2 y FLAIR en la sustancia blanca con un predominio frontal y característicamente se observa moderada a severa atrofia de la médula oblonga que se extiende hasta la médula cervical. Puede haber también alteración de la señal en el pedúnculo cerebeloso medio y realce parcheado tras el contraste en las zonas afectadas, que puede confundirse con patología tumoral. En algunos pacientes adultos las alteraciones de la sustancia blanca no son evidentes en la resonancia convencional⁽³⁾.

La **Figura 4** muestra hallazgos típicos radiológicos en un paciente con enfermedad de Alexander.

No existe un tratamiento específico para esta leucodistrofia.

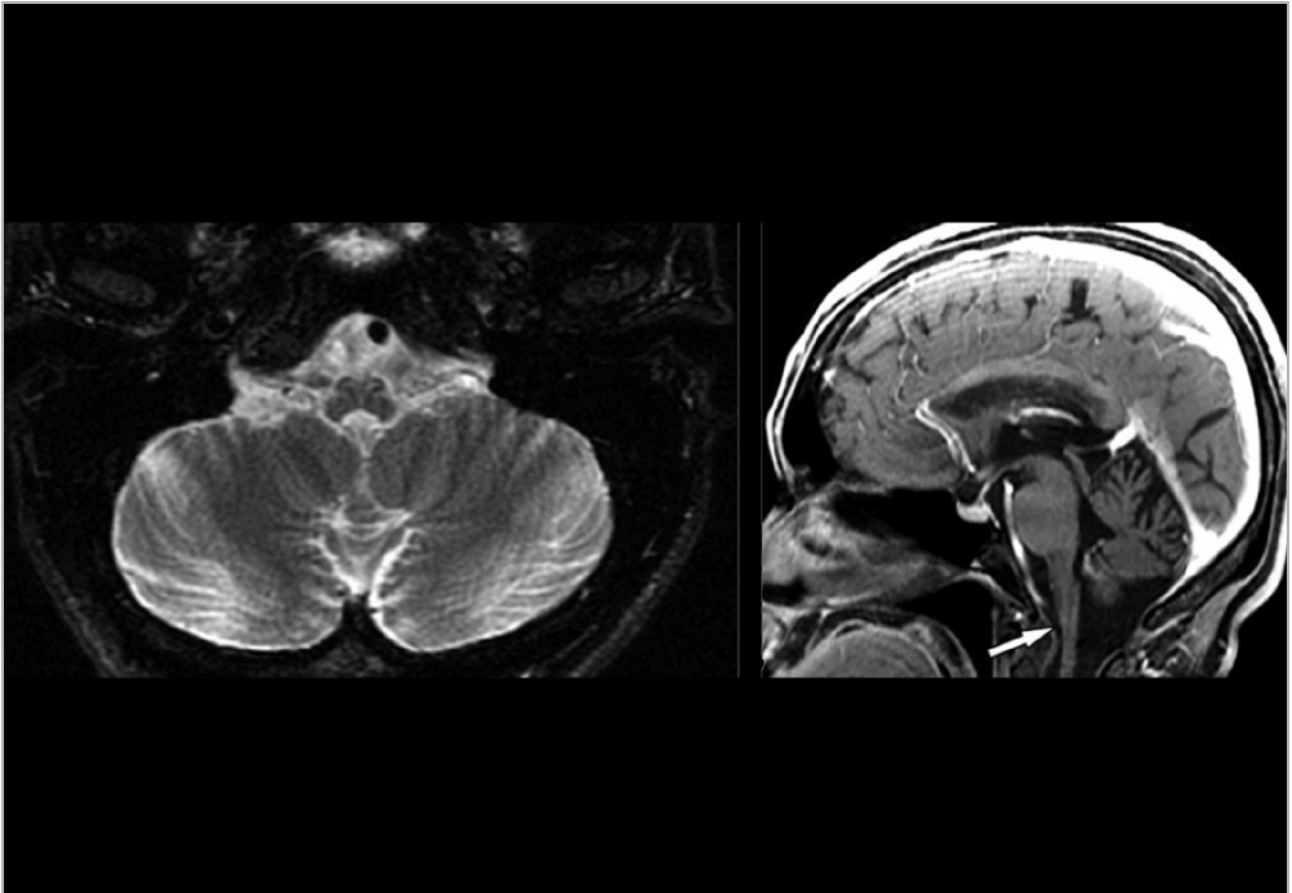


Figura 4. Hallazgos radiológicos en la enfermedad de Alexander de presentación en el adulto. Resonancia con la atrofia de médula oblonga y medular cervical típica de la enfermedad de Alexander de presentación en el adulto. Radiographics. 2019;39(1):153-68.

3.2. Leucodistrofia autosómica dominante de inicio en el adulto (ADLD)

La ADLD es una enfermedad causada por duplicaciones en el gen de la laminina B1 (*LMNB1*) que inducen su sobreexpresión. La laminina B1 es una proteína integral de la membrana nuclear y su sobreexpresión causa inestabilidad al núcleo y altera la transcripción de proteínas de la mielina⁽⁹⁾.

Esta enfermedad debuta en la 5.ª-6.ª década de la vida y clínicamente se manifiesta por un trastorno de la marcha con espasticidad y ataxia acompañado de un compromiso autonómico importante con urgencia urinaria, impotencia, estreñimiento, anhidrosis e hipotensión ortostática⁽⁵⁾.

La RM evidencia una afectación de la sustancia blanca profunda supratentorial de predominio frontoparietal, pedúnculos cerebelosos, tractos corticoespinales y el cuerpo calloso. En algunos casos, existe una afectación predominante perirrolándica y en el brazo posterior de la cápsula interna. Con el tiempo, estas alteraciones confluyen en una severa leucopatía. También es frecuente la atrofia medular y del tronco⁽³⁾.

La **Figura 5** muestra hallazgos típicos radiológicos en un paciente con ADLD.

No existe un tratamiento específico para esta leucodistrofia.

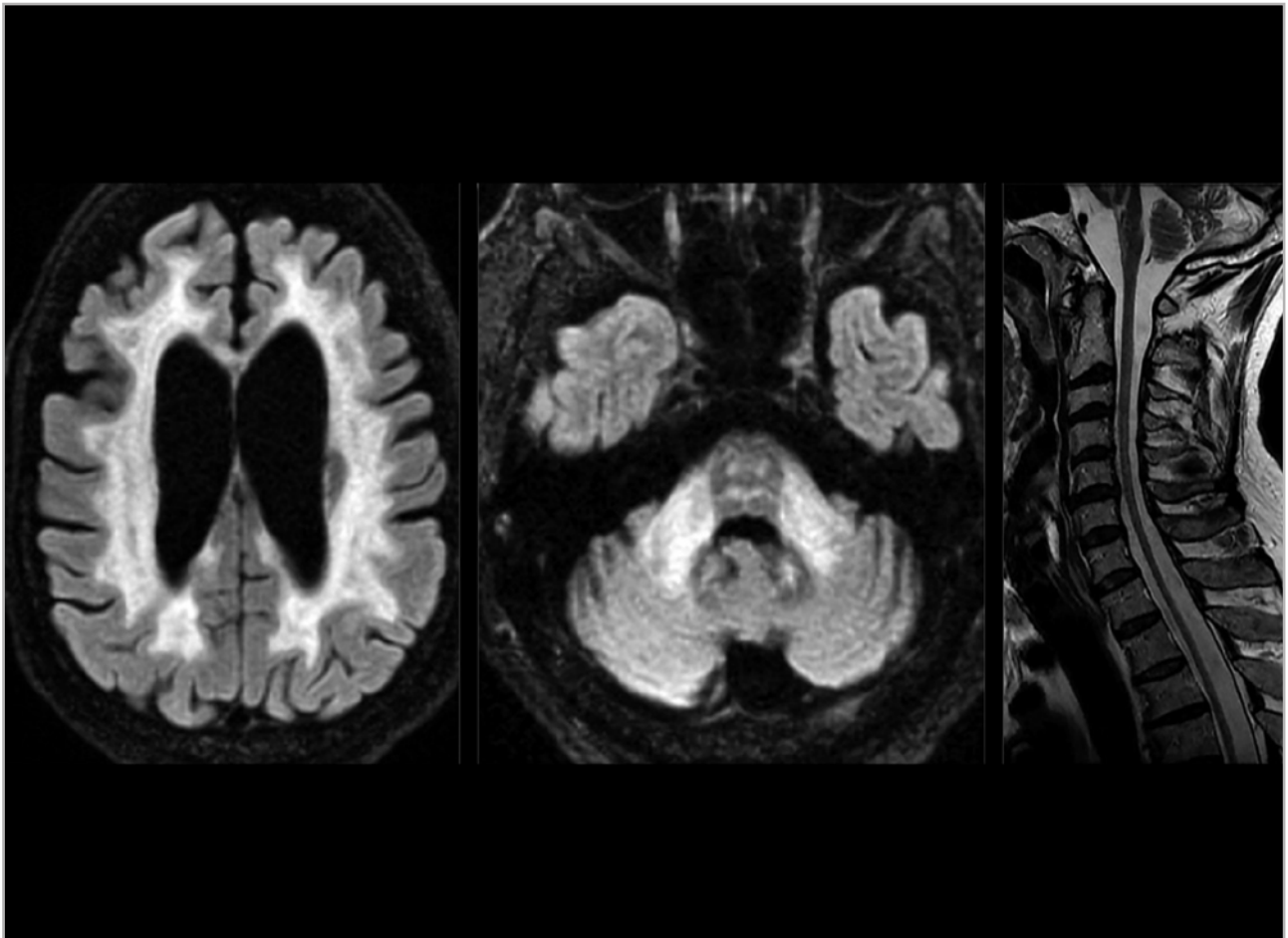


Figura 5. Hallazgos radiológicos en la leucodistrofia autosómica dominante de inicio en el adulto. Resonancia de un paciente de 59 años con leucodistrofia autosómica dominante de inicio en el adulto, en la que se evidencia leucopatía difusa (imagen izquierda), afectación de pedúnculos cerebelosos (imagen central) y atrofia de tronco y médula espinal (imagen derecha). Radiographics. 2019;39(1):153-68.

4. Leucoencefalopatías relacionadas con el desarrollo y el mantenimiento de la mielina (hipomielinización) con clínica en el adulto

Las leucoencefalopatías hipomielinizantes son enfermedades genéticas con fallos en el desarrollo y el mantenimiento de la mielina, con la consecuente oligodendropatía y disfunción neuronal. Pueden tener un inicio en la edad adulta y, en esos casos, las características clínicas son diferentes de las observadas en la población pediátrica. Su diagnóstico se realiza mediante la confirmación genética de la mutación y no tienen un tratamiento específico⁽⁵⁾.

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher es un trastorno ligado a X causado por mutaciones en el gen *PLP1* que codifica una de las principales proteínas constitutivas de la mielina madura, la proteína proteolípida (PLP). La disfunción de esta proteína causa hipomielinización del SNC. Se caracteriza por retraso psicomotor, nistagmo, hipotonía, paraplejia espástica, ataxia y retraso mental variable. Afecta principalmente a los varones, aunque se han descrito casos de mujeres con formas leves. Existe variabilidad fenotípica, desde formas moderadas con una esperanza de vida larga y progresión lenta desde la adolescencia hasta formas graves con muerte en la segunda década de la vida. En los adultos, la hipomielinización en la RM suele ser menos llamativa que en los pacientes con debut pediátrico e incluso hay casos de sustancia blanca de apariencia normal con sutiles anormalidades en los tractos corticoespinales.

La hipomielinización, el hipogonadismo hipogonadotrópico con hipodontia (enfermedad de las 4 haches), es causada por mutaciones en los genes que codifican las subunidades de POLR3 (ARN polimerasa III), *POLR3A*, *POLR3B* y *POLR1C*. La proteína POL3 es necesaria para la transducción y la síntesis de proteínas importantes para el desarrollo de la sustancia blanca del SNC. El fenotipo clínico en el adulto es variable e incluye hipogonadismo hipogonadotrofo, miopía magna con atrofia óptica, hipodontia, ataxia de miembros y de la marcha, papararesia espástica, síntomas extrapiramidales y discapacidad intelectual lentamente progresiva. La RM muestra hipomielinización y una relativa hipointensidad en T2 de las radiaciones ópticas, el brazo posterior de la cápsula interna, el tálamo anterolateral y el núcleo dentado⁽⁵⁾.

5. Leucoencefalopatías por defectos en la síntesis de tRNAasa con presentación en el adolescente o casos reportados en el adulto

Se trata de desórdenes de herencia autosómica recesiva en genes que codifican las sintasas de tRNA citoplasmática o mitocondrial. Los genes relacionados con estas leucoencefalopatías son DARS (leucodistrofia del tronco y del cordón espinal con espasticidad de los miembros inferiores), DARS-2 (leucoencefalopatía con compromiso del tronco, la medula espinal y elevación de lactato en la sustancia blanca), AARS2 (leucoencefalopatía relacionada con AARS2), MARS y EARS. La **Tabla 3** resume las leucodistrofias por desórdenes en la transcripción de ácidos nucleicos que pueden tener una presentación en el adolescente o casos reportados en pacientes adultos⁽⁵⁾.

La leucoencefalopatía con compromiso del tronco, del cordón espinal y elevación de lactato en la sustancia blanca cursa con paraparesia espástica, ataxia, deterioro cognitivo, neuropatía periférica y elevación de lactato en el suero y el LCR. La afectación de la sustancia blanca es selectiva de los tractos piramidales y sensitivos, con compromiso cerebeloso, y se evidencia aumento de lactato en la espectroscopia.

La leucodistrofia con hipomielinización del tronco y del cordón espinal y espasticidad en los miembros inferiores se presenta como una paraparesia espástica con ataxia que en algunos pacientes presenta episodios de “mejoría clínica” tras corticoides, lo que puede hacer que se confunda con episodios de enfermedad desmielinizante. La afectación de la sustancia blanca es selectivamente anterior.

La leucoencefalopatía relacionada con AARS2 cursa con diplegia espástica progresiva, distonía, ataxia y síntomas de disfunción bulbar. La afectación de la sustancia blanca es de predominio frontal y parietal, con afectación selectiva del cuerpo calloso. Característicamente, presenta múltiples áreas de restricción a la difusión en la sustancia blanca y el cuerpo calloso. También puede asociar atrofia cerebelosa⁽⁵⁾.

En todas estas entidades el diagnóstico es genético y no existe un tratamiento específico.



	Leucodistrofia/Leucoencefalopatía	Genes afectados
Leucodistrofias relacionadas con el desarrollo del citoesqueleto neuronal	Enfermedad de Alexander	<i>GFAP</i>
	Leucodistrofia autosómica dominante de inicio en el adulto (ADLD)	<i>LMNB1</i>
Leucoencefalopatías relacionadas con el desarrollo y el mantenimiento de la mielina (hipomielinización)	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	<i>PLP1*</i>
	Hipomielinización, hipogonadismo hipogonadotrópico con hipodontia (las 4 haches)	<i>POLR3A</i> , <i>POLR3B</i> y <i>POLR1C</i>
Leucoencefalopatías por defectos en la síntesis de tRNAasa	Hipomielinización con compromiso del tronco cerebral y la médula espinal y espasticidad de los miembros inferiores (HBSL)	<i>DARS</i>
	Leucoencefalopatía con compromiso del tronco cerebral y la médula espinal y elevación de lactato (LBSL)	<i>DARS2</i>
	Leucoencefalopatía asociada a AARS2	<i>AARS2</i>
Leucoencefalopatías mitocondriales	MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios <i>stroke-like</i>)	<i>MT-TL1</i> , <i>POLG</i> , <i>BCS1L</i> , <i>DGUOK</i> , <i>SUCLG2</i> , <i>TRNT1</i> , <i>LOXHD1</i> , <i>KCNQ1</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>NEUROD1</i> , <i>MYH7</i>
	MNGIE (encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial)	<i>TYMP</i>
Vasculopatías genéticas	CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía)	<i>NOTCH3</i>
	CARASIL (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía)	<i>HTRA1</i>
	CARASAL (arteriopatía relacionada con catepsina-A con ictus y leucoencefalopatía)	<i>CTSA</i>
	Vasculopatía retinal con leucoencefalopatía cerebral y manifestaciones sistémicas (RVCL-S)	<i>TREX1</i>
Otros mecanismos de leucoencefalopatía	Atrofia dentorúbrica-palidolusiana	<i>DRPLA</i>
	Leucoencefalopatía hereditaria difusa con esféroides axonales y células gliales pigmentadas (HDLS/POLD)	<i>CSF1R</i>
	Enfermedad de la sustancia blanca desvanecida (<i>vanishing WM disease</i>)	<i>EIF2B1</i> a <i>EIF2B5</i>

* Ligado a X

Tabla 3. Otras leucodistrofias y leucoencefalopatías con debut en la edad adulta.

6. Leucoencefalopatías de etiología mitocondrial

6.1. MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios *stroke-like*)

MELAS es una enfermedad mitocondrial rara que afecta los sistemas nervioso y muscular produciendo episodios recurrentes de encefalopatía, miopatía, cefalea y déficit neurológico focal (*stroke-like*), con un empeoramiento progresivo y discapacidad acumulada. Afecta a menos de 1 paciente por 100.000 habitantes y es causada por mutaciones en el gen *MT-TL1* del ADN mitocondrial⁽¹¹⁾. En un 80% de los pacientes la afectación se produce por una variante patogénica con sustitución A-G en la posición 3243 de este gen. Como todas las mutaciones mitocondriales, es heredada por vía materna y muy raramente se produce de manera espontánea sin historia familiar, aunque puede afectar a ambos sexos. Sin embargo, se han descrito también mutaciones nucleares asociadas a esta enfermedad en genes que tienen que ver con la función mitocondrial como *POLG*, *BCS1L*, *DGUOK*, *SUCLG2*, *TRNT1*, *LOXHD1*, *KCNQ1*, *KCNQ2*, *NEUROD1* y *MYH7*⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

La disfunción mitocondrial afecta principalmente al cerebro y el sistema muscular al ser tejidos con alta actividad metabólica. El fallo mitocondrial afecta la función de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa, aumentando la actividad glucolítica anaerobia con elevación del ácido láctico. Los mecanismos fisiopatológicos detrás de los episodios de *stroke-like* para explicar los fallos en la perfusión microvascular cerebral son desconocidos, pero se han postulado la proliferación anormal mitocondrial en un intento de suplir la deficiencia energética y la deficiencia de óxido nítrico (formado por arginina y citrulina)⁽¹¹⁾.

La enfermedad puede comenzar en la infancia con retardo en el crecimiento, poca tolerancia al ejercicio, sordera progresiva y cardiomiopatía, pero los síntomas en algunos casos pueden ser muy leves e incluso pasar desapercibidos, y los episodios de *stroke-like* pueden dar la cara en la edad adulta. Durante los episodios de *stroke-like*, los pacientes presentan déficit neurológico focal (típicamente hemiparesia, hemianopsia, afasia), encefalopatía, náuseas, emesis, cefalea y crisis epilépticas focales. Los episodios de *stroke-like* generan secuelas residuales con acumulación progresiva de discapacidad motora, visual, cognitiva y auditiva. Clínicamente, durante la enfermedad los pacientes también presentan miopatía, diabetes, acidosis láctica,

ceguera cortical, alteraciones de la conducción cardíaca y retinosis pigmentaria. La miopatía en la MELAS es típicamente proximal y las convulsiones pueden ser focales o generalizadas, sin existir ningún hallazgo típico en el electroencefalograma.

La RM durante los episodios *stroke-like* presenta generalmente una lesión de características similares a un infarto agudo con hiperintensidad en la secuencia de difusión (DWI) y sobre todo en el mapa ADC, pero sin corresponder a un territorio vascular definido, comprometiendo la corteza y la sustancia blanca. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones son los lóbulos occipitales y parietales, con eventual compromiso del cerebelo, los ganglios basales, la corteza cerebral y el tálamo. El mecanismo principal de daño es un edema vasogénico⁽¹⁶⁾. Algunas lesiones pueden ser reversibles y no evidenciarse en una RM de control, pero con el paso del tiempo las lesiones pueden presentar como secuela atrofia y gliosis, y se observan áreas de multiinfarto cerebral en diferentes estadios evolutivos.

El ácido láctico está elevado en la sangre y en el LCR en respuesta al aumento de la actividad anaerobia muscular y cerebral. En la espectroscopia cerebral se pueden observar áreas con un pico de lactato.

Anatomopatológicamente se puede observar la acumulación de mitocondrias en las fibras musculares, lo que les da un aspecto rojizo de “fibras rojas rasgadas”. Los vasos sanguíneos en la anatomía patológica también se presentan fuertemente reactivos al succinato deshidrogenasa, debido a la proliferación mitocondrial en el músculo liso perivascular y en las células endoteliales. La biopsia muscular es una prueba invasiva y si se tiene disponible el diagnóstico genético no sería necesaria o podría reservarse para aquellos casos con una alta sospecha en los que la genética no sea concluyente.

No existe un tratamiento específico para los episodios de *stroke-like* ni para la progresión de la enfermedad que haya demostrado eficacia. A pesar de ello, la L-arginina a dosis altas (0,5 g/kg en bolo seguido de la misma dosis diaria durante 3-5 días) se ha usado como un tratamiento en los episodios de *stroke-like*. También se ha usado L-arginina oral (0,15-0,30 g/kg) 3 veces al día para la prevención de los episodios de *stroke-like* recurrentes. Se plantea que funciona aumentando la reactividad vascular y la eficiencia energética en las diferentes áreas cerebrales y existen intentos de su cuantificación en pocos pacientes pre- vs. postratamiento con resultados esperanzadores⁽¹⁷⁾. El uso de CoQ10 en un ensayo clínico con 30 pacientes con enfermedades mitocondriales (15 MELAS) mostró una leve mejoría en la capacidad de ejercicio aeróbico y disminución en la producción de lactato después del ejercicio⁽¹⁸⁾. La idebenona, un análogo de la CoQ10, también fue estudiada en un ensayo de fase 2 doble ciego, sin evidenciar cambios en las concentraciones cerebrales de lactato medidas mediante espectrometría⁽¹⁹⁾.

No existe evidencia para soportar el uso de fibrinólisis en los episodios *stroke-like* ni para el uso de antiagregación como prevención secundaria. Cuando la clínica de *stroke-like* se acompaña de crisis epilépticas confirmadas, debe ofrecerse un tratamiento antiepiléptico, preferiblemente incluyendo levetiracetam, benzodiazepinas o lacosamida⁽¹²⁾. El ácido valproico y la fenitoína están contraindicados en los pacientes con MELAS, principalmente en aquellos con mutación en el gen *POLG*, porque pueden empeorar la función mitocondrial. Otros fármacos antiepilépticos como carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y topiramato también pueden desencadenar efectos adversos mitocondriales y deben usarse con precaución⁽¹¹⁾.

En caso de necesidad para el control de los síntomas psiquiátricos, pueden usarse medicamentos como haloperidol, benzodiazepinas, quetiapina, olanzapina, pero debe monitorizarse electrocardiográficamente por el riesgo de arritmias⁽¹²⁾.

6.2. MNGIE (encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial)

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva y se produce por mutaciones en el gen *TTPM* que codifica para una proteína implicada en el metabolismo de la timidina, con su consecuente acumulación, y en la reparación del ADN mitocondrial.

Los síntomas clínicos sistémicos suelen comenzar entre la primera y la cuarta décadas de la vida y se caracterizan por cólicos, vómitos, diarreas, gastroparesia y episodios de obstrucción intestinal y progresión hacia la caquexia. A nivel neurológico, se observa una oftalmoparesia progresiva y una polineuropatía sensitivomotora. También pueden presentarse sordera y retinosis pigmentaria.

La RM presenta una afectación de la sustancia blanca de predominio periventricular. A diferencia de la MELAS, se cree que el daño en la sustancia blanca en la MNGIE es causado por ruptura de la barrera hematoencefálica y no por edema vasogénico⁽⁹⁾. El diagnóstico se puede realizar mediante la medición de la actividad de la timidina fosforilasa en los leucocitos o mediante la confirmación genética de la mutación. No existe un tratamiento específico. El manejo es principalmente sintomático para los síntomas gastrointestinales. Se ha usado el trasplante de médula ósea en algunos casos con éxito, pero no hay estudios concluyentes al respecto.

7. Otras leucoencefalopatías de origen genético con presentación en el adulto

La atrofia dentorúbrica-palidolusiana es una enfermedad autosómica dominante causada por la expansión de repeticiones de GAG en el gen *DRPLA* (también llamado *ATN1*) que codifica la atrofina 1. La atrofina 1 es un correpresor transcripcional que suprime la interacción de otras proteínas con el ADN. El rango de repeticiones está entre 48 y 93. Es la única leucoencefalopatía genética causada por la expansión de trinucleótidos y no es detectable en un exoma que no detecte las expansiones. Presenta fenómeno de expansión y también pueden darse casos esporádicos. Suele debutar entre la primera y la sexta décadas de la vida con epilepsia mioclónica, coreatetosis, ataxia cerebelosa y deterioro cognitivo. En la RM se evidencia hiperseñal en T2 en el globo pálido y el tálamo, y posteriormente leucopatía difusa con atrofia del *tectum* del mesencéfalo, núcleo dentado, pedúnculos cerebelosos y cerebelo⁽⁵⁾.

La leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales y células gliales pigmentadas (HDLS/POLD), llamada también ortocromática, es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *CSF1R* que codifica para el receptor del factor 1 estimulante de colonias, una proteína importante en la supervivencia de las células mononucleares fagocíticas y en la formación de la microglía del SNC. Lleva su nombre por el hallazgo en las biopsias cerebrales de excesivos esferoides axonales. Puede presentarse en la edad adulta en torno a los 36 años con alteración del comportamiento, afectación piramidal y extrapiramidal, ataxia y deterioro cognitivo progresivo⁽⁹⁾. La alteración de la sustancia blanca en la RM se encuentra predominantemente en el giro precentral y poscentral, y puede extenderse hasta el tronco pasando por la cápsula interna. Al principio de la enfermedad la afectación es parcheada, pero se va generalizando y asociando atrofia cerebral de predominio frontal⁽⁵⁾.

La enfermedad de la sustancia blanca evanescente (*vanishing WM disease*) es una enfermedad autosómica recesiva causada por las mutaciones en los genes *EIF2B1* y *EIF2B5* que codifican el factor de traslación eucariota eIF2B, un factor crítico para la modulación de la respuesta al estrés oxidativo. Se desconoce el motivo de la afectación glial secundaria a esta mutación. Clínicamente, en el adulto se manifiesta por una paraparesia espástica progresiva con deterioro cognitivo y en algunos pacientes fallo ovárico. La RM muestra aumento de la señal en T2 de manera difusa en toda la sustancia blanca (sustancia blanca enrarecida) que va progresando y asociando degeneración quística hasta que la sustancia blanca es reemplazada por una señal isointensa al LCR^(3,5). La **Figura 6** muestra un ejemplo de la afectación radiológica en un paciente con esta enfermedad.

Existen otras enfermedades genéticas que cursan con leucoencefalopatía, pero cuyo sustrato patológico se basa en la afectación vascular que genera un daño neuronal. Dichas vasculopatías genéticas se estudian en otra lección de este mismo curso (CADASIL, CARASIL, etc.).

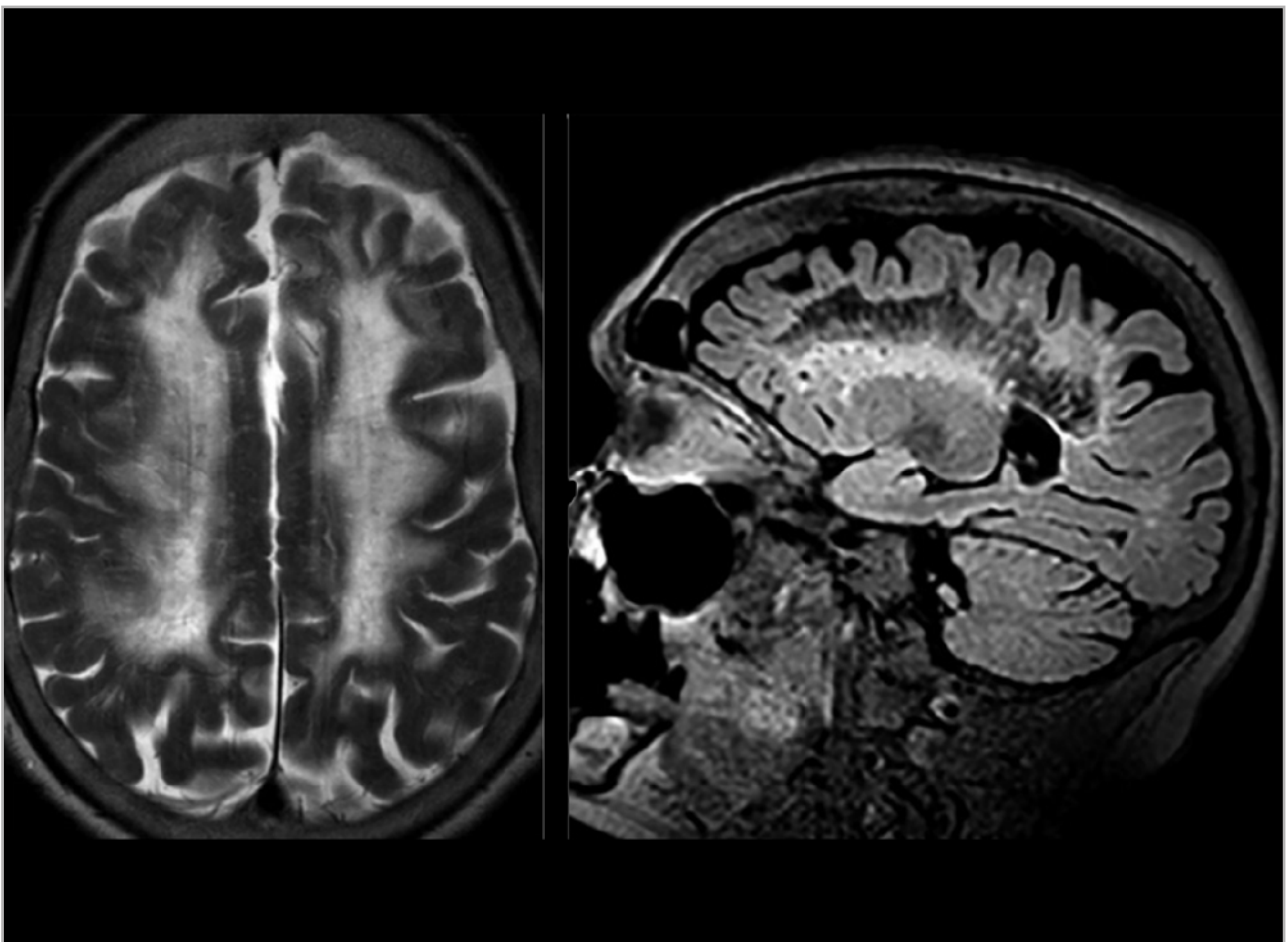


Figura 6. Hallazgos radiológicos en la enfermedad de la sustancia blanca evanescente (*vanishing WM disease*). Resonancia de un paciente con enfermedad de la sustancia blanca evanescente. En la figura de la derecha se puede ver la degeneración quística. Radiographics. 2019;39(1):153-68.

Conclusiones

- Las leucodistrofias y las leucoencefalopatías genéticas son un amplio grupo de enfermedades hereditarias que afectan a la sustancia blanca del SNC. Una leucodistrofia es una enfermedad en la que la afectación primaria corresponde a un daño de la mielina o de las células gliales, mientras que en las leucoencefalopatías el daño de la mielina puede ser secundario a mecanismos diversos.
- No es importante memorizar todas las leucodistrofias y leucoencefalopatías, pero sí tener presentes aquellas que puedan tener un debut en la edad adulta cuando estemos ante un paciente con clínica neurológica focal o multifocal y con afectación de la sustancia blanca que no cumpla criterios de enfermedad vascular o desmielinizante o que presente atipicidades en el proceso diagnóstico.
- Las leucodistrofias por errores innatos del metabolismo son patologías que generalmente debutan en la infancia, pero existen algunas de ellas con presentación en el adulto y que es importante conocer, ya que podrían presentarse de manera similar a las enfermedades desmielinizantes con compromiso piramidal, cerebeloso y de tronco. El diagnóstico diferencial en la mayoría de ellas puede hacerse mediante el estudio metabólico específico o la confirmación genética de la mutación.
- Los patrones de afectación de la sustancia blanca en las leucodistrofias y leucoencefalopatías nos permiten hacer una aproximación diagnóstica más cercana. Por ejemplo, la afectación parietooccipital es más frecuente en la adrenoleucodistrofia y la enfermedad de Krabbe, la afectación frontal es más frecuente en la leucodistrofia metacromática y la atrofia medular es más frecuente en la enfermedad de Alexander y la leucodistrofia autosómica dominante del adulto.
- La encefalopatía mitocondrial más frecuente es la MELAS y es importante conocer la forma típica de presentación en el adulto con episodios de *stroke-like* en los que la afectación de la sustancia blanca tiene características de evento cerebral agudo, pero sin respetar un territorio vascular específico. Normalmente, requiere medidas de soporte durante los episodios y terapia anticonvulsiva. Es importante conocer los medicamentos que empeoran las crisis en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Vanderver A, Prust M, Tonduti D, Mochel F, Hussey HM, Helman G, et al.; GLIA Consortium. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*. 2015 Apr;114(4):494-500. [\[Pubmed\]](#)
2. Waldman AT. Leukodystrophies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018 Feb;24(1, Child Neurology):130-49. [\[Pubmed\]](#)
3. Resende LL, de Paiva ARB, Kok F, da Costa Leite C, Lucato LT. Adult Leukodystrophies: A Step-by-Step Diagnostic Approach. *Radiographics*. 2019 Jan-Feb;39(1):153-68. [\[Pubmed\]](#)
4. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020 Feb;80(1):52-72. [\[Pubmed\]](#)
5. Vanderver A. Genetic Leukoencephalopathies in Adults. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Jun;22(3):916-42. [\[Pubmed\]](#)
6. Raymond GV, Moser AB FA. X-Linked Adrenoleukodystrophy. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
7. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1630-8. [\[Pubmed\]](#)
8. Benzoni C, Moscatelli M, Fenu S, Venerando A, Salsano E. Metachromatic leukodystrophy with late adult-onset: diagnostic clues and differences from other genetic leukoencephalopathies with dementia. *J Neurol*. 2021 May;268(5):1972-6. Erratum in: *J Neurol*. 2021 Feb 23. [\[Pubmed\]](#)
9. Di Donato I, Banchi S, Federico A, Dotti MT. Adult-Onset Genetic Leukoencephalopathies. Focus on the More Recently Defined Forms. *Curr Mol Med*. 2014;14(8):944-58. [\[Pubmed\]](#)
10. Shukla A, Kaur P, Narayanan DL, do Rosario MC, Kadavigere R, Girisha KM. Genetic disorders with central nervous system white matter abnormalities: An update. *Clin Genet*. 2021 Jan;99(1):119-32. [\[Pubmed\]](#)
11. González-Pinto González T, Almeida Velasco J, Moreno Estébanez A, Agirre Beitia G, Cabral Martínez L, Díaz Cuervo I, Martínez Arroyo A. Acute management of a stroke-like episode in MELAS syndrome: What should we know? *eNeurologicalSci*. 2020 Jun 18;20:100249. [\[Pubmed\]](#)
12. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):909-27. [\[Pubmed\]](#)
13. Hedderich DM, Lummel N, Deschauer M, Kümpfel T, Schuh E, Patzig M, et al. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations. *Clin Neuroradiol*. 2020 Jun;30(2):229-36. [\[Pubmed\]](#)
14. Chakrabarty S, Govindaraj P, Sankaran BP, Nagappa M, Kabekkodu SP, Jayaram P, et al. Contribution of nuclear and mitochondrial gene mutations in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *J Neurol*. 2021 Jun;268(6):2192-207. [\[Pubmed\]](#)



15. Yu Z, Cao S, Wu A, Yue H, Zhang C, Wang J, et al. Genetically Confirmed CARASIL: Case Report with Novel HTRA1 Mutation and Literature Review. World Neurosurg. 2020 Nov;143:121-8. [\[Pubmed\]](#)
16. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Stroke in MELAS is a Vasogenic Edema and not Ischemic. Basic Clin Neurosci. 2020 May-Jun;11(3):379-80. [\[Pubmed\]](#)
17. Rodan LH, Poublanc J, Fisher JA, Sobczyk O, Mikulis DJ, Tein I. L-arginine effects on cerebrovascular reactivity, perfusion and neurovascular coupling in MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) syndrome. PLoS One. 2020 Sep 3;15(9):e0238224. [\[Pubmed\]](#)
18. Glover EI, Martin J, Maher A, Thornhill RE, Moran GR, Tarnopolsky MA. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. Muscle Nerve. 2010 Nov;42(5):739-48. [\[Pubmed\]](#)
19. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. Essays Biochem. 2018 Jul 20;62(3):467-81. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Se trata de un paciente varón de 61 años en estudio en oftalmología por retinosis pigmentaria, que es derivado a neurología porque en la resonancia magnética se encontró como hallazgo una leucopatía de predominio occipital posterior y temporal.

Antecedentes personales y familiares

- Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): es hipertenso y diabético.
- Antecedentes familiares: la madre y la abuela (ambas fallecidas) tuvieron sordera con un debut en la edad adulta.

Historia neurológica previa

Cuatro años antes (en 2017) presentó un episodio de afasia con cefalea y somnolencia que se fue instaurando en un par de días (sin presentación ictal) por el que estuvo ingresado en neurología. Se diagnosticó de infarto agudo cerebral por una resonancia magnética y se asumió una causa microvascular por sus FRCV. Desde entonces, está antiagregado con ácido acetilsalicílico.

En los últimos 3 años, los familiares del paciente han notado una alteración de la memoria progresiva con fallos ejecutivos frecuentes y episodios de alteración del lenguaje que se han atribuido a secuelas del ictus previo. El paciente nota que estos fallos comienzan a interferir en su desempeño laboral como funcionario de biblioteca.

Exploración neurológica

- Sin focalidad neurológica, salvo disminución de la agudeza visual (20.40 AO).
- Un *screening* de deterioro cognitivo pone de manifiesto un deterioro cognitivo subcortical leve.



Pruebas complementarias

Resonancia magnética cerebral en 2020: lesión de aspecto malácico en regiones frontoparietooccipital izquierdas sin corresponder a un territorio vascular específico + importante leucomatosis de predominio occipital posterior y temporal.

Evolución

Se solicitan pruebas analíticas de despistaje autoinmune e infeccioso que son negativas, un estudio vascular que es normal y el ácido láctico en suero se encuentra elevado. Se solicita también valoración por neurogenética para despistaje de enfermedad mitocondrial. Mientras se completa el estudio, el paciente es ingresado de nuevo por un nuevo episodio de afasia, crisis focales con generalización secundaria y encefalopatía. Se realiza una resonancia magnética que evidencia varias lesiones con restricción de la difusión en la región parietooccipital izquierda y ganglios basales izquierdos. Las crisis fueron controladas con lacosamida intravenosa, pero el paciente presentó un deterioro neurológico muy rápido hacia el coma. Aunque sin evidencia fuerte que avalara su uso, se utilizó L-arginina como uso compasivo. El paciente falleció durante el ingreso y posterior a su fallecimiento se recibe el estudio genético, confirmando la mutación en el gen MTTL1 del ADN mitocondrial.

Juicio clínico

MELAS: encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios *stroke-like*.

Comentario

Al ser una enfermedad mitocondrial, los hombres pueden ser portadores y enfermos, pero no pueden transmitirla a su descendencia, por lo tanto, ni el padre del paciente ni sus hijos tendrían que hacerse un estudio genético. La madre y la abuela del paciente probablemente hayan tenido la mutación, teniendo en cuenta el antecedente de sordera, pero ese dato es imposible de confirmar, ya que han fallecido. El estudio genético en este caso debería recomendarse solo a los hermanos del paciente en caso de que sigan vivos.