

Leucodistrofia Cavitaria Sudanofílica: forma familiar adulta.

Gustavo Luzardo-Small¹, Oscar Méndez - Martínez¹, Omaira Molina-Viloria² y José Cardozo -Durán¹.

¹Cátedra de Neuroanatomía, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ²Servicio de Neurología, Hospital Universitario, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Leucodistrofia, desmielinización, Pelizaeus-Merzbacher.

Resumen. La Leucodistrofia cavitaria sudanofílica constituye un trastorno raro de la sustancia blanca cerebral, el cual se caracteriza clínicamente por sordera, retardo mental, trastornos de conducta y afectación de tractos largos descendentes. Desde el punto de vista neuropatológico, los rasgos resaltantes son extensa desmielinización central subcortical y profunda, conspicua astrocitosis y macro y microcavitación. Se describe el caso de un paciente masculino de 34 años de edad, con antecedentes personales y familiares, rasgos clínicos y hallazgos neuropatológicos consistentes con Leucodistrofia cavitaria sudanofílica. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, en Venezuela no han sido publicados casos de esta inusual entidad nosológica.

Sudanophilic cavitating leukodystrophy: a familiar adult form.
Invest Clin 36(1): 31- 40, 1995.

Key words: Leukodystrophy, demyelination, Pelizaeus-Merzbacher.

Abstract. Sudanophilic cavitating leukodystrophy is an unusual disorder of the cerebral white matter, clinically characterized by deafness, mental retardation, behavioural alterations and lesions of the descending long tracts. Neuropathological features include: extensive subcortical and deep central demyelination, conspicuous astrocytosis and macro and micro cavitation. We describe a 34 year-old male with personal and family history, clinical features and neuropathological changes consistent with Sudanophilic cavitating leukodystrophy. As far as our knowledge is concerned this constitutes the first report of this entity in Venezuela.

Recibido: 30-9-94. Aceptado: 1-3-95.

INTRODUCCION

Las enfermedades degenerativas de la sustancia blanca cerebral siempre han representado un reto desde el punto de vista diagnóstico. La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (P-M) es aceptada como la entidad más representativa del grupo de las leucodistrofias cavitarias, pues a partir de su descripción en 1885 (18), los neuropatólogos han aplicado el término de P-M a cualquier proceso desmielinizante que exhiba el patrón tigroide descrito por Merzbacher (14) sin considerar datos clínicos, genéticos ni químicos. Diezel y col. y Norman y col. (2, 15), acuñan de manera independiente el término Leucodistrofia cavitaria sudanofilica para agrupar un número de enfermedades degenerativas de la sustancia blanca que aun cuando comparten rasgos clínicos y anatomopatológicos con P-M, presentan características propias, que al ser puestas en evidencia excluyen casos que anteriormente se diagnosticaban como formas adultas de P-M (3). Los autores describen una forma familiar adulta de leucodistrofia cavitaria sudanofilica en un hombre de 34 años de edad. De una revisión de la literatura médica se desprende que éste es el primer caso de esta entidad que se comunica en Venezuela.

MATERIAL Y METODOS

Reporte de caso

Hombre de 34 años de edad con una historia familiar significativa por uniones consanguíneas frecuentes, y dos hermanas quienes murieron, luego de enfermedades neurológicas similares, a las edades de 34 y 32 años respectivamente. El paciente presentaba dificultad auditiva bilateral y leve retardo mental desde su infancia temprana, permaneciendo por lo demás en buen estado de salud hasta alcanzar los 32 años de edad cuando comenzaron a aparecer trastornos progresivos de comportamiento (agresividad, lenguaje procaz, pérdida del pudor) y hemiplejía derecha que rápidamente progresó hacia cuadriplejía; dos meses antes de su muerte, el paciente se tornó espástico y postrado, con deterioro progresivo y marcado de su estado general. Esta historia clínica se construye en base a datos aportados por los familiares, dado que el paciente rehusaba con vehemencia a ser visto por médicos. Luego de su muerte, el cadáver es trasladado al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur de Maracaibo para su estudio *post-mortem*. La causa de la muerte fue debida a insuficiencia respiratoria como complicación de una neumonía bilateral.

Exámen neuropatológico

El examen neuropatológico se llevo a cabo luego de mantener el encéfalo en un recipiente con formol al 10% durante dos semanas con la finalidad de lograr una fijación óptima. Transcurrido dicho lapso, se realizaron cortes verticofrontales de 1 cm. de espesor en la región supratentorial y horizontales de 0,5 cm. de espesor en el cerebelo, tallo cerebral y cordón espinal.

Se tomaron muestras representativas de los lóbulos frontales, temporales y parietales, cuerpo estriado, tálamo e hipotálamo, vermis y hemisferios cerebelosos, mesencéfalo, puente, bulbo raquídeo y segmentos cervicales, torácicos, lumbares y sacros del cordón espinal. Las muestras fueron tratadas en un procesador automático de tejidos

Autotechnicon Duo, modelo 2A (Technicon Corp., Tarrytown, N.Y., U.S.A.) para luego ser incluidas en parafina y ser cortadas a un espesor de 5 micras con un microtomo de deslizamiento Jung (A.G. Heidelberg, Alemania). Las coloraciones utilizadas incluyeron: hematoxilina-eosina, Holzer, impregnación áurica segun el método de Bielchowsky, el método de Woelcke para mielina y oil red O para grasas.

RESULTADOS

Macroscópicamente se observó extensa desmielinización de la sustancia blanca afectando predominantemente los lobulos frontal y temporal de ambos hemisferios cerebrales exhibiendo notorias áreas de cavitación con un rango de 0,1-1,1 cm. de diámetro (Figs. 1 y 2).



Fig. 1. Corte coronal de hemisferios cerebrales que muestra extensa desmielinización, cavitación de los centros semiovais, con preservación de la sustancia blanca subcortical y dilatación de los ventrículos laterales.

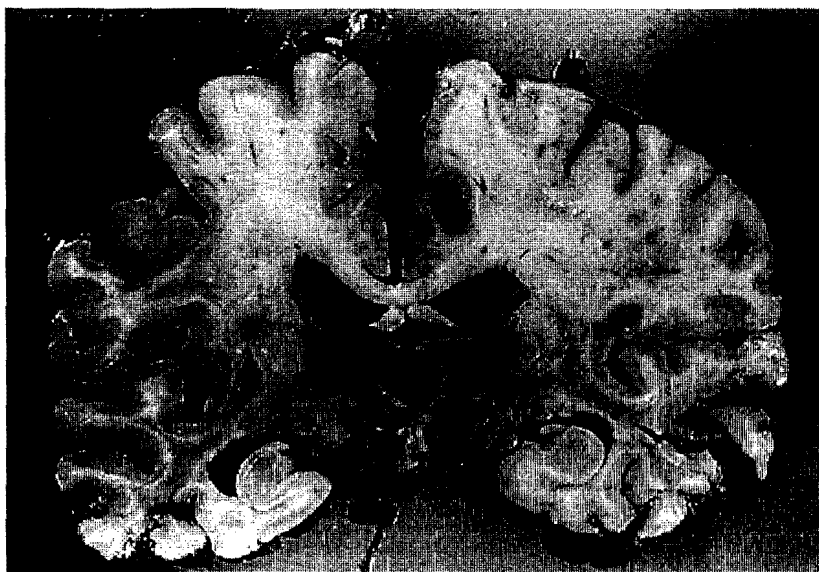


Fig. 2. Corte coronal del encéfalo a nivel de las fimbrias del Fómix con notoria desmielinización de la cápsula interna derecha y centro oval en ambos hemisferios. Dilatación de ventrículos laterales y tercer ventrículo.

Microscópicamente se observó una conspicua astrocitosis en las áreas desmielinizadas y en los márgenes de las lesiones; en la sustancia blanca subcortical se apreciaron acúmulos oligodendrogiales, con axones normales, contrastando con la disminución del número axonal en las áreas desmielinizadas (Fig 3). Los productos de la degradación mielínica son sudanofílicos; el tallo cerebral muestra degeneración walleriana a nivel de los tractos descendentes (Fig. 4). Los cortes correspondientes a cerebelo revelaron áreas de desmielinización en la corteza y núcleos dentados (Fig. 5).

DISCUSION

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Adrenoleucodistrofia,

Enfermedad de Krabbe, Leucodistrofia Metacromática, Enfermedad de Canavan, Enfermedad de Alexander, Leucodistrofia Ortocromática y otras enfermedades metabólicas mitocondriales, forman dentro de las leucoencefalopatías un grupo heterogéneo y poco común de procesos patológicos englobados por el término poco específico de leucodistrofias (10, 28), que son causadas por alteraciones bioquímicas que inducen desórdenes en el metabolismo de los componentes de la envoltura mielínica axonal de la sustancia blanca en el sistema nervioso, causando desintegración progresiva de la misma a la que sigue atrofia axonal y degeneración neuronal. Estas formas de degeneración mielínica fueron primeramente



Fig. 3. Interfase neta entre área de desmielinización y área indemne con marcada astrocitosis reactiva y cavitación en la primera, donde además se observa disminución del número de de axones y fragmentación frecuente de los restantes. (Bielchowsky x 100).

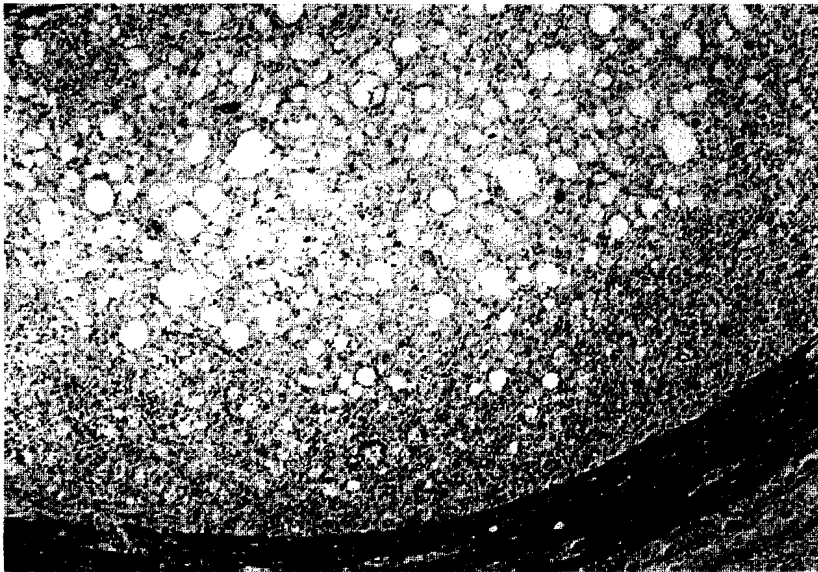


Fig. 4. Base pontina con degeneración walleriana del tracto corticoespinal. La banda oscura corresponde a un haz de fibras pontocerebelosas. (Holzer x 100).

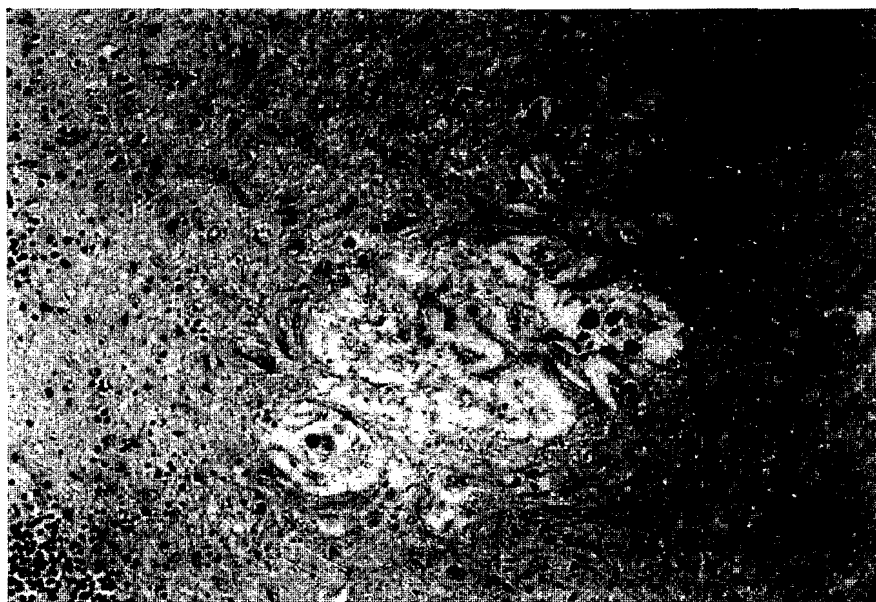


Fig. 5. Corteza cerebelosa que muestra marcada disminución de la población neuronal, astrocitosis reactiva, cavitación con presencia de algunos macrófagos cargados de detritus mielínicos. (H y E x 100).

descritas en 1885 por Pelizaeus (18) y luego en 1910 por Merzbacher (14). Desde entonces todo proceso similar era catalogado neuropatológicamente como degeneración mielínica tigroide o en parches, persistiendo el epónimo de enfermedad de P-M.; para ello se crean hasta 6 categorías (27), que engloban diversos patrones de presentación; sin embargo, dado el hecho de que la descripción clínica de Pelizaeus es tan laxa que permite incluir entidades muy variadas y aun no relacionadas con procesos desmielinizantes, y además el patrón tigroide descrito no es patognomónico de P-M, Diezel y col. (2) y Norman y col. (15) acuñan el término de Leucodistrofia Cavitaria Sudanoilica para agrupar

enfermedades que aún cuando son similares a P-M se diferencian de ella en múltiples rasgos. La descripción original de Diezel y col. (2) y Norman y col. (15) es tan rígida que excluye casos que anteriormente se diagnosticaban como P-M.

La disminución y pérdida de la mielina ocurre generalmente en edades tempranas de la vida, manifestándose como un proceso degenerativo, mas acelerado que en aquellos en quienes se manifiesta por primera vez en la juventud o adultez temprana (25). Se han observado casos en infantes que fallecieron en la adolescencia o adultez (7, 24). Se han reportado formas adultas que se manifiestan por primera vez en la

quinta década de la vida (3). En el presente caso hay evidencia de lesión desde infancia temprana, pero no condujo a la muerte sino hasta la cuarta década de la vida.

Múltiples mecanismos que modifican la secuencia normal del gen (Xq22, donde residen los genes de M-PLP) (5, 29) que codifica la síntesis de la proteína proteolípida de la mielina (M-PLP) (11, 29), han sido involucrados en la génesis de P-M, como causales de los cambios de posición en el orden normal de los residuos aminoacídicos en la estructura peptídica de la M-PLP, determinando cambios conformacionales en ella, que la hacen ineficaz para mantener sus funciones en los oligodendrocitos (1, 19, 23, 30, 31). Esto sugiere, que la gravedad de los trastornos impuestos a la M-PLP son por sí mismos explicativos de los diversos patrones de evolución, diferencias neuropatológicas, y rasgos clínicos diversos e inespecíficos que se han descrito para la misma patología. Esto explicaría las diferencias clínicas observadas en este caso, en las que se notan defectos auditivos desde la infancia temprana, lo que indica desarrollo de la enfermedad posiblemente antes de cumplirse la mielinización normal del encéfalo. El retraso mental leve es atribuible a un proceso desmielinizante que parece haber permanecido latente hasta la adultez, donde toma un curso rápido, lo que sugeriría un equilibrio en la capacidad neuroglial para soportar el proceso y eventualmente la ruptura de ese equilibrio con el consiguiente desencadena-

miento de la enfermedad. Además esto hace esperar que puedan presentarse otras formas que difieran de los patrones conocidos de P-M.

El caso que motiva el presente reporte comparte con las variantes adultas de P-M rasgos tales como fecha de inicio y muerte, piramidismo, trastornos conductuales profundos, patrón dominante de heredabilidad; microscópicamente el patrón tigreide de desmielinización y la rarefacción difusa de los axones. No se evidenciaron trastornos tales como: enanismo, progeria, microcefalia, nistagmus, ataxia, ni movimientos involuntarios, los cuales de manera invariable acompañan las formas adultas de P-M; en tanto que desde el punto de vista neuropatológico el conspicuo hallazgo de productos sudanofílicos en los macrófagos, que en ausencia de infarto reciente es sugestivo de un proceso desmielinizante acelerado y la notoria astrocitosis fibrilar, en el interior y en los márgenes de las lesiones observados en nuestro caso, han sido asociados a leucodistrofias cavitarias sudanofílicas, y son inconsistentes con P-M.

Los patrones de heredabilidad le han conferido relevancia en los últimos años, a pesar de que las leucodistrofias cavitarias son entidades poco frecuentes. Se ha observado un patrón de amplia distribución mundial, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, sin prevalencia étnica aparente, resaltando las formas familiares por verse involucrados varios individuos (13). Ha sido descrita en familias alemanas (20,

21), japonesas (4, 6), chinas (30), norteamericanas, británicas (3, 12). Se ha observado en familias con o sin antecedentes significativos reconocidos (17), así como en varios individuos de una misma familia (forma familiar), en la misma generación (6, 21) y hasta en generaciones consecutivas (3, 9). El hecho de que los individuos varones son más susceptibles a padecer la enfermedad, aún en la forma familiar, contrasta con los antecedentes familiares de nuestro caso: la historia familiar reveló el posible padecimiento por parte de dos mujeres, tal vez debido a un reforzamiento del patrón genético por las uniones consanguíneas frecuentes y sugieren la posible afectación futura de otros miembros del grupo familiar. A pesar de esto, el seguimiento de la familia durante varios años no ha revelado otros casos de leucodistrofia. El estudio genealógico retrospectivo que comprendió hasta tres generaciones previas, no reveló antecedentes compatibles con la afección neurológica distintos a los mencionados en sus dos hermanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BRIDGE P.J., MACLEOD P.M., LILICRAP D.P.: Carrier detection and prenatal diagnosis of Pelizaeus-Merzbacher disease using a combination of anonymous DNA polymorphisms and the proteolipid protein (PLP) gene cDNA. *Am J Med Genet* 38(4):616-621, 1991.
- 2- DIEZEL P., HUTH K.: Pelizaeus-Merzbachersche Erkrankung mit familiarem Befall. *Dtsch Z Nervenheilk* 184:264-287, 1963.
- 3- ELDRIDGE R., ANAYIOTOS C.P., SCHLESINGER S., COWEN D., BEVER C., PATRONAS N., McFARLAND H.: Hereditary adult-onset Leukodystrophy simulating chronic progressive multiple sclerosis. *New Engl J Med* 311:948-953, 1984.
- 4- HAYASHI T., ICHIYAMA T., KOGA M., OKINO F., KATAYAMA K., KOBAYASHI K.: A possible Japanese male case of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev* 12(4):439-443, 1990.
- 5- HUYGEN P.I., VERHAGEN W.I., RENIER W.O.: Oculomotor and vestibular anomalies in Pelizaeus-Merzbacher disease: a study on a kindred with 2 affected and 3 normal males, 3 obligate and 8 possible carriers. *J Neurol Sci* 113(1):17-25, 1992.
- 6- IWAKI A., MURAMOTO T., IWAKI I., FURUMI H., DARIO DE LEON M. L., TATEISHI J., FUKUMAKI Y.: A missense mutation in the proteolipid protein gene responsible for Pelizaeus-Merzbacher disease in a Japanese family. *Hum Mol Genet* 2(1):19-22, 1993.
- 7- JOHNSON V.P., CARPENTER N.J., KELTS K.A.: Pelizaeus-Merzbacher disease: clinical and DNA-linkage study of an extended family. *Am J Med Genet* 41(3):355-361, 1991.
- 8- KAGA M., MURAKAMI T., NAITOH H., NIHEI K.: Studies on pediatric patients with absent auditory

- brainstem response (ABR) later components. *Brain Dev* 12(4):380-384, 1990.
- 9- KOETSVELD BAART J.C., GLAUDEMANS VAN GELDEREN I.E., VALK J., BARTH P.G.: Pelizaeus-Merzbacher disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 137(48):2494-2498, 1993.
- 10- KOLODNY E.H.: Dysmyelinating and demyelinating conditions in infancy. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6(3):379-386, 1993.
- 11- KUROSAWA K., IWAKI A., MIYAKE S., IMAIZUMI K., KUROKI Y., FUKUMAKI Y.: A novel insertional mutation at exon VII of the myelin proteolipid protein gene in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Mol Genet* 2(12):2191-2192, 1993.
- 12- LAXOVA A., HOGAN K., HAUN J.: A new autosomal dominant adult-onset progressive leukodystrophy. (Abstract) *Am J Hum Genet* 37:A65, 1985.
- 13- McKUSICK V.A.: Mendelian inheritance in man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked phenotypes. Tenth edition. The Johns Hopkins University Press; Baltimore, U.S.A. pag: 835, 1943, 1949-1950, 1992.
- 14- MERZBACHER L.: Eine eigenartige familir-hereditre Erkrankungsform (Aplasia axialis extra-Corticalis congenita). *Z Ges Neurol Psychiatr* 3,1-138, 1910.
- 15- NORMAN R., TINGEY A., HARVY P., GREGORY A.: Pelizaeus-Merzbacher disease: a form of sudanophil leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 29:521-529, 1966.
- 16- O'REILLY M.A., ALTERMAN L.A., ZIJLSTRA J., MALCOLM S., LEVINSKY R.J., KINNON C.: Pulsed-field gel electrophoresis and radiation hybrid mapping analysis enable the ordering of eleven DNA loci in Xq22. *Genomics* 15(2):275-282, 1993.
- 17- OTTERBACH B., STOFFEL W., RAMAEKERS V.: A novel mutation in the proteolipid protein (PLP) gene leading to Pelizaeus-Merzbacher disease. *Biol Chem Hoppe Seyler* 374(1):75-83, 1993.
- 18- PELIZAEUS F.: Über eine eigenthmliche Form spastischer Lhmung mit Zerebralerscheinungen auf hereditrer Grundlage (Multiple Sklerose). *Arch Psychiatr* 16:698-70, 1885.
- 19- PHAM-DINH D., POPOT J.L., BOESPFLUG-TANGUY O., LANDRIEU P., DELEUZE J.F., BOUE J., JOLLES P., DAUTIGNY A.: Pelizaeus-Merzbacher disease: a valine to phenylalanine point mutation in a putative extracellular loop of myelin proteolipid. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(17):7562-7566, 1991.
- 20- PRATT V.M., TROFFATER J.A., LARSEN M.B., HODES M.E., DLOUHY S. R.: New variant in exon 3 of the proteolipid protein (PLP) gene in a family with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Med Genet* 43(3):642-646, 1992.
- 21- PRATT V.M., TROFATTER J.A., SCHINZEL A., DLOUHY S.R., CONNEALLY P.M., HODES, M.E.: A new mutation in the proteolipid pro-

- tein (PLP) gene in a German Family with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Med Genet* 38(1):136-139, 1991.
- 22- RASKIND W.H., WILLIAMS C.A., HUDSON L.D., BIRD T.D.: Complete deletion of the proteolipid protein gene (PLP) in a family with X-linked Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Hum Genet* 49(6):1355-1360, 1991.
- 23- READHEAD C., SCHNEIDER A., GRIFFITHS I., NAVE K.A.: Premature arrest of myelin formation in transgenic mice with increased proteolipid protein gene dosage. *Neuron* 12(3):583-595, 1994.
- 24- RENIER W.O., GABREELS F.J.M., HUSTINX T.W.J., JASPAR H.H.J., GEELLEN J.A.G., VAN HAELST U.J.G., LOMMENE J.P., TER HAAR B.G.A.: Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease with congenital stridor in two maternal cousins. *Acta Neuropath* 54:11-17, 1981.
- 25- SCHEFFER I. E., BARAITSER M., WILSON J., HARDING B., KENDALL B., BRETT E. M.: Pelizaeus-Merzbacher disease: Classical or connatal?. *Neuropediatrics* 22(2):71-8, 1991.
- 26- SCHNEIDER A., MONTAGUE P., GRIFFITHS I., FANARRAGA M., KENNEDY P., BROPHY P., NAVEK. A.: Uncoupling of hypomyelination and glial cell death by a mutation in the proteolipid protein gene. *Nature* 358(6389):758-761, 1992.
- 27- SEITELBERGER F.: Pelizaeus-Merzbacher disease in: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 10, Chapter 10, p. 150-202. Elsevier Medical Publishers; Amsterdam, the Netherlands. 1970.
- 28- TOBIAS J. D.: Anaesthetic considerations for the child with leukodystrophy. *Can J Anaesth* 39(4):394-397, 1992.
- 29- VETRIED., KENDALLE., COFFEY A., HASSOCK S., COLLINS J., TODD C., LEHRACH H., BOBROW M., BENTLEY D. R., HARRIS A.: A 6.5-m6 yeast artificial chromosome contig incorporating 33 DNA markers on the human X chromosome Xq22. *Genomics*. 19(1): 42-47, 1994.
- 30- WANG P. J., WANG T. Z., SHEN Y. Z.: A study of genetic leukodystrophies in Chinese children. *Acta Paediatr Sin* 33(1): 44-58, 1992.
- 31- WEIMBS T., DICK T., STOFFEL W., BOLTSCHAUER E.: A point mutation at the X-chromosomal proteolipid protein locus in Pelizaeus-Merzbacher disease leads to disruption of myelinogenesis. *Biol Chem Hoppe Seyler* 371(12):1175-1183, 1990.