



## El síndrome CACH/VWM y las leucodistrofias relacionadas con las mutaciones EIF2B

Una nueva entidad de resonancia magnética clínica de leucodistrofia ha sido individualizada en términos del síndrome CACH (Ataxia infantil con hipomielinización del sistema central nervioso) junto con VWM (envanecimiento de la Materia Blanca).

Típicamente se combina: (1) comienzo entre las edades de 2 y 5 años por un síndrome cerebelo-espástico, a menudo revelado o exacerbado por un traumatismo craneal benigno o una infección viral trivial, lo que lleva al fallecimiento después de un promedio de 5 a 10 años de evolución, (2) un alcance difuso en la sustancia blanca supratentorial en la resonancia magnética, de aspecto cavitario, (3) una transmisión autosómica recesiva, (4) un aspecto neuropatológico de leucodistrofia ortocromática cavitaria con un aumento en el número de oligodendrocitos que pueden tomar un aspecto espumoso. Un total de 148 casos han sido reportados hasta ahora.

La implicación en la etiología de este síndrome de los cinco genes que codifican cada una de las subunidades del complejo de iniciación de la traducción del eIF2B, cuya función es regular la síntesis de proteínas en caso de estrés celular, ayudando a la expansión del fenotipo clínico. En estas patologías asociadas a las anomalías del gen eIF2B han sido descritas como formas de desarrollo infantil temprano (leucoencefalopatía de Cree) o neonatal asociada a signos extra-neurológicos, rápidamente fatales y cada vez más frecuente en las formas juveniles y adultas (ovarioleucodistrofia), comenzando con problemas cognitivos o de comportamiento de evolución más lenta.

La frecuencia de estas enfermedades es desconocida.

El diagnóstico se basa en la detección de mutaciones, la mayoría de las cuales se encuentra en el gen EIF2B5. Un trastorno de la actividad del factor eIF2B (actividad de intercambio de guanina GEF) en los linfoblastos de pacientes parece tener un valor de diagnóstico. La fisiopatología implicaría un trastorno de la maduración de los astrocitos responsables de un aumento de la susceptibilidad de la materia blanca al estrés celular.

No existe un tratamiento específico aparte de la “prevención” del estrés celular. Los corticosteroides se han encontrado útiles a veces en la fase aguda. El pronóstico en comparación con el nivel de discapacidad parece correlacionado con la edad de aparición de la enfermedad, siendo las formas más precoces las más severas.

## Introducción

A principios de los años 90, una nueva entidad correspondiente a una leucodistrofia de causa indeterminada se individualizó con el término Myelinopathia Centralis Diffusa (MCD) por Hanefeld et al. (1993), seguido por el acrónimo de síndrome de CACH por ataxia infantil con hipomielinización del sistema central nervioso por



Schiffmann et al. (1994) En 1997, van der Knaap et al. Describe el mismo síndrome como Vanishing White Matter (desvanecimiento de la materia blanca) (VWM) centrándose específicamente en la formación de imágenes de RMN (resonancia magnética nuclear) de este síndrome.

Un total de 148 casos han sido publicados hasta la fecha (Fogli y Boespflug-Tanguy, 2006)

## Aspectos clínicos y de desarrollo

Las primeras descripciones en lo que concierne a los niños presentan un desarrollo inicial normal, en los que se instalan de manera progresiva, entre los 2 y los 5 años, problemas para caminar de tipo cerebelo-espástico, contrastando con una relativa preservación de las capacidades cognitivas.

En un gran número de casos, la aparición de la enfermedad es aparentemente aguda, con un déficit neurológico, confusión y a veces convulsiones en un contexto de infección febril viral común, tomando una apariencia “pseudo-encefálica” o de secuelas de una lesión craneal mínima, lo que hace temer una emergencia neuroquirúrgica. La sustancia blanca difusa en la resonancia magnética cerebral evoca un diagnóstico de leucoencefalopatía.

Durante la evolución, se observa una recuperación parcial, a veces total, en algunas semanas o meses, seguida de nuevos episodios de deterioro más o menos rápido, lo que lleva a la muerte por la disfunción del tronco cerebral en un periodo de tiempo de 5 a 10 años después de la aparición de la enfermedad.

Edad de inicio	Formas clínicas	Tabla clínica	Evolución
Al nacer	Forma congénital	Anomalías del desarrollo Insuficiencia hepática Insuficiencia pancreática Neuropatía periférica desmielinizante	Rápidamente letal
< 2 años	Forma infantil (de la cual leucoencefalopatía de Cree)	Confusión mental Convulsiones Déficit agudo	Muerte o en cama después de 10 años de evolución
2-5 años	Forma infantil tardía: síndrome CACH/VWM clásico	Ataxia cerebelo-espástica Confusión mental Convulsiones Déficit agudo	Evolución por episodios de deterioro. Muerte o en cama después de 20 años de evolución.



> 5 años y adolescencia	Forma juvenil	Ataxia Trastornos cognitivos	Forma lentamente progresiva.
Edad adulta	Forma tardía (de la cual ovariocodistrofia, formas paucisintomáticas y formas psiquiátricas puras)	Ataxia Paraparésia espástica	Supervivencia sin discapacidad a los 14 años (80 p. 100 casos) y a los 16 (25 p. 100 casos)

## Aspectos neuroradiológicos

La afectación de la sustancia blanca es difusa, bilateral y simétrica. Es aparentemente hipodensa en la tomografía computarizada del cerebro. La resonancia magnética es característica de una sustancia blanca similar a la del líquido cefalorraquídeo (LCR): hiposeñal T1, hiperseñal T2, ausencia de mejora por medio de contraste (Fig. 1 y 2) La afectación supratentorial es predominante con respecto a fibras en U y la infratentorial en el haz corticoespinal, en el cerebelo y la médula espinal.

En la secuencia de Flair (o densidad de protones), en el seno de la hiperseñal anormal de la sustancia blanca hay grandes áreas con hiposeñal que acreditan el carácter cavitario de esta leucodistrofia. Las zonas cavitarias se encuentran preferentemente en las regiones periventriculares de la sustancia blanca frontal o en ocasiones occipital.

El carácter extensivo de la cavitación de la sustancia blanca en las formas infantiles explica el término de Vanishing White Matter (desaparición de la sustancia blanca), dado a este síndrome.

En las formas juveniles/adultas, las cavitaciones pueden estar ausentes (Foglie et al., 2003a) o aparece más tarde (van der Knaap et al., 2004 ; Mascalchi et al., 2006). Una dilatación ventricular masiva a veces se observa en las formas infantiles precoces, en particular de nacimiento.

En formas adultas lentamente progresivas, la expansión se retrasa, secundaria al desarrollo de la atrofia subcortical. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón no tiene carácter específico, mostrando una disminución de todos los metabolitos de la sustancia blanca, en contraste con la normalidad de los espectros realizados en la sustancia gris.

Un estudio de 9 pacientes en la espectroscopia de fósforo sugiere una alteración del estado energético así como de la síntesis o el transporte de las membranas de mielina (Bluml et al., 2003).



## Aspectos neuropatológicos

Los estudios neuropatológicos (Schiffmann et al., 1994 ; van der Knaap et al., 1997) llevados a cabo tanto en las formas infantiles como las adultas, muestran que es una leucodistrofia cavitaria de tipo ortocromático caracterizado por: (1) una afectación desmielinizante esponjiforme estrictamente limitada a la sustancia blanca cerebral con respecto a la médula y las raíces dan un gradiente rostrocaudal, (2) una preservación relativa de los axones, (3) un aumento en el número de oligodendrocitos (Rodríguez et al., 1999) que a veces toma una apariencia espumosa con presencia de material rico en glicoproteínas (Wong et al., 2000), (4) ausencia de reacción microglial, macrofagia que sugiere un proceso inflamatorio, (5) ausencia de gliosis, pero con una presencia frecuente de hiperplasia de los astrocitos (Francalanci et al., 2001 ; Labauge et al., 2006)

Entre las leucodistrofias ortocromáticas, las descritas como leucodistrofias pigmentarias presentan similitudes con el síndrome CACH/VWM. Sobre todo porque la presencia de lesiones pigmentarias no es constante en las formas familiares de leucodistrofias pigmentarias (Letournel et al., 2003) y porque ciertas leucodistrofias pigmentarias se asocian a una insuficiencia ovárica (Verghese et al., 2002).

Por lo tanto, algunos argumentos están a favor de una unicidad de las patologías entre estos dos fenotipos sin que esto se haya demostrado concluyentemente hasta la fecha.