

LEUCOENCEFALOPATÍA MEGAENCEFÁLICA CON QUISTES SUBCORTICALES Y LA IMPORTANCIA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

MEGALENCEPHALIC LEUKOENCEPHALOPATHY WITH
SUBCORTICAL CYSTS. IMPORTANCE OF MAGNETIC
RESONANCE IMAGING. REPORT OF TWO CASES

Yenifeth E. Bello Caicedo¹

Julián Beltrán Saavedra²

María Teresa Mantilla Martín³

Alfonso Javier Lozano C.⁴

Óscar Alberto Mosquera L.⁵

Daniel Felipe Puello C.⁶

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Leucoencefalopatías
Imagen por resonancia
magnética
Cerebro

KEY WORDS (MeSH)

Leukoencephalopathies
Leukodystrophy
Megalencephalic
leukoencephalopathy
with subcortical cysts
Magnetic resonance
imaging
Cerebrum

RESUMEN

La leucoencefalopatía megaencefálica con quistes subcorticales (MLC) o enfermedad de Van der Knaap es un trastorno genético infrecuente. La mutación en el gen MLC1 se ha demostrado como la responsable de esta alteración. La disminución en la expresión de la proteína codificada causa vacuolización en los astrocitos y alteración de la homeostasis del agua y los electrolitos. Los casos presentados permiten ilustrar los hallazgos imaginológicos característicos de esta entidad, debido a que el diagnóstico se fundamenta en las imágenes en resonancia magnética (RM).

SUMMARY

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) or Van der Knaap disease is a rare genetic disease. The MLC1 mutation genes participate in the pathogenesis. The decreased expression of the encoded protein in astrocytes causes vacuolation, impaired water, and electrolyte homeostasis. We report two cases and illustrate the typical imaging features. The diagnosis of this disease is based on magnetic resonance imaging findings (MRI).

Introducción

La leucoencefalopatía megaencefálica con quistes subcorticales (MLC) o enfermedad de Van der Knaap es un trastorno genético infrecuente y de reciente descripción (1,2); hasta el año 2002 se habían publicado alrededor de 70 casos (2). Esta enfermedad hace parte del grupo de las leucoencefalopatías y su diagnóstico se basa en la presentación clínica y el abordaje imaginológico, en los que se identifican los patrones de la lesión y los hallazgos típicos en una resonancia magnética (RM) (3,4).

Casos clínicos

Los casos presentados corresponden a dos hermanos en cuyos progenitores no se estableció ninguna relación de consanguinidad.

El primer caso es un paciente masculino de 5 años de edad con trastorno para la marcha desde los 3 años de edad, arrastre del pie derecho, regresión del lenguaje y macrocefalia (figura 1).

El segundo caso es una paciente femenina de 4 años de edad con inestabilidad para la marcha desde los 2 años de edad y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas, que iniciaron a los 2 meses de edad (figura 2).

Discusión

La MLC es un trastorno autosómico recesivo heterogéneo. Fue descrito por la neuróloga holandesa Marjo Van der Knaap y col. en 1995, como un síndrome en el cual los pacientes se caracterizaban por una macrocefalia y por la alteración difusa de la sustancia blanca con quistes subcorticales (5,6).

¹Médica residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

²Médico radiólogo de la Fundación SAINT Salud Integral y del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

³Médica radióloga de la Fundación SAINT Salud Integral y de la Clínica Colsánitas, Bogotá, Colombia.

⁴Médico radiólogo de la Fundación SAINT Salud Integral y del Instituto Nacional de Cancerología. Profesor de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁵Médico residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas, de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁶Médico general de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

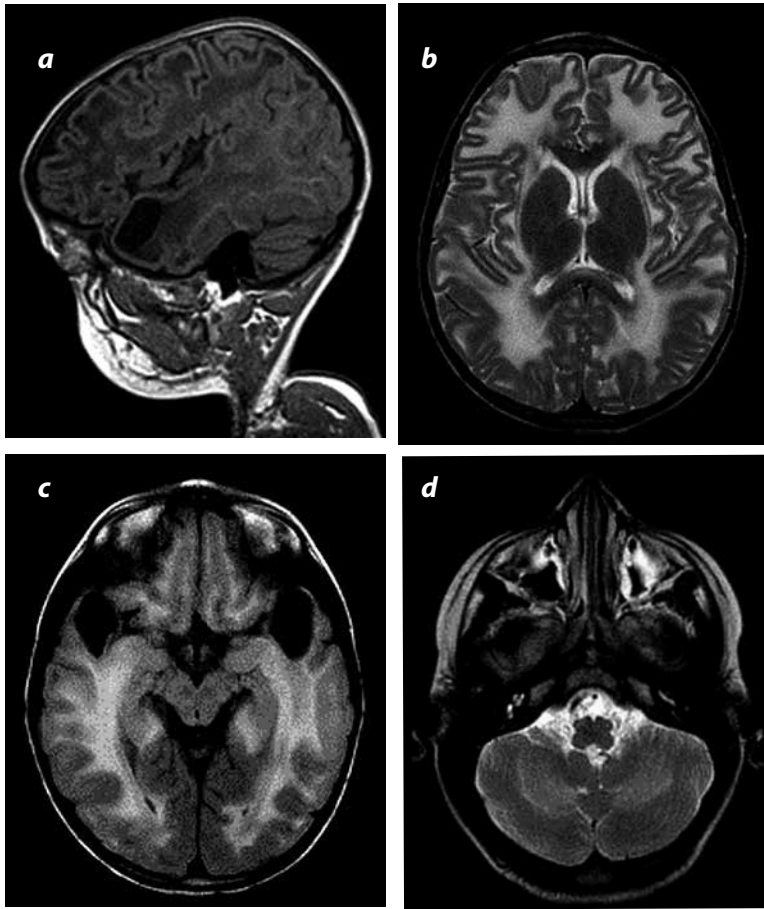


Figura 1. Caso clínico 1, imágenes de resonancia magnética. a) Corte axial con información T1: alteración difusa de la intensidad de la señal de la sustancia blanca, de predominio supratentorial, con baja intensidad y una lesión de aspecto quístico en la región temporal; b) Corte axial con información T2 a la altura de los núcleos basales: alta intensidad de la sustancia blanca con respecto de la región nucleobasal y de la corteza, con cavum septi pellocidi (CSP); c) Corte axial FLAIR a la altura del mesencéfalo: quistes subcorticales temporales simétricos, y d) Corte axial con información T2 en fosa posterior: leve compromiso de la sustancia blanca cerebelosa.

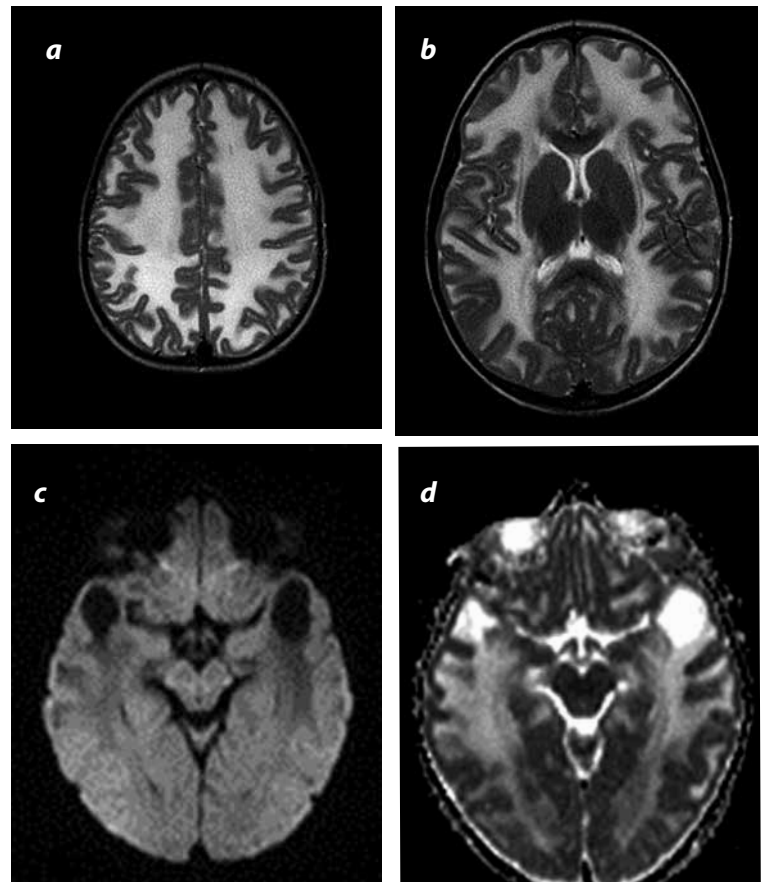


Figura 2. Caso clínico 2, imágenes de resonancia magnética. a y b) Cortes axiales con información T2 a la altura de los centros semioviales y los núcleos grises de la base: aumento difuso de la intensidad de la señal en la sustancia blanca, que compromete las fibras subcorticales, y cavum septi pellucidum (CSP); c) Difusión en corte axial a la altura del mesencéfalo: lesiones quísticas temporales con disminución de la intensidad de la señal de la sustancia blanca, y d) Mapa ADC de corte axial a la altura del mesencéfalo: aumento de la difusión en las lesiones de aspecto quístico.

Posteriormente, en el año 2000 se identificó el cromosoma implicado en esta entidad en un paciente de origen turco y en el 2001 se descubrió el gen alterado (3,7).

La MLC es una entidad infrecuente y hasta el año 2002 se publicaron cerca de 70 casos (2). En la mayoría de los pacientes se ha encontrado su origen étnico en Oriente, y se han identificado países como Japón, India y Turquía. En sur y centroamérica se han descrito pacientes en México y Brasil. Frecuentemente, se halla una relación de consanguinidad en la familia de los pacientes reportados y es más común en poblaciones endogámicas (1,2,8).

El gen MLC1 está implicado en la mayoría de los casos (3) y se encuentra en el cromosoma 22 (22qtel) (7); este, codifica una proteína oligomérica de membrana similar a los canales iónicos (3) y se expresa principalmente en los astrocitos y las neuronas, exceptuando la oligodendroglía (1-7,9). Los pacientes con las mutaciones genómicas presentan una disminución de la expresión de la proteína MLC1, lo que altera la homeostasis de iones y de agua. Histológicamente, se manifiesta como una vacuolización de los astrocitos (3).

Clínicamente, se manifiesta durante el primer año de vida con retraso motor y un aumento del perímetro cefálico. Dentro de las manifestaciones motoras se evidencia una hipertonia y una espasticidad, así como síntomas extrapiramidales, distonías y atetosis.

Las alteraciones cognitivas se presentan generalmente desde el segundo año de vida con regresión del lenguaje, del aprendizaje y de la comprensión. Puede cursar con demencia y, desde la primera década de la vida, con epilepsia con crisis parciales o parciales complejas sin focalización. El curso de la enfermedad es un deterioro lento y progresivo con predominio del componente motor (1,5,8,10).

Se ha visto que, en general, los pacientes que padecen esta enfermedad fallecen entre la segunda o tercera década de la vida (1). Sin embargo, en el año 2003, se informó sobre un paciente japonés de 41 años de edad. Su curso clínico fue un deterioro motor que avanzó más progresivamente después de la primera década y era muy severo en el momento de la publicación. La función cognitiva permaneció al nivel de los 2 años de edad en los últimos 10 años (11).

Característicamente, se describe en la resonancia magnética una alteración de la sustancia blanca de forma bilateral, simétrica y difusa, de predominio supratentorial, sin realce con el medio de contraste y con compromiso de las fibras subcorticales. Hay respeto del cuerpo caloso y de los núcleos basales. Las alteraciones en el cerebelo y el tallo son menores.

La MLC tiene como característica distintiva la degeneración quística de la sustancia blanca, que por lo general se ubica en las regiones temporales anteriores y frontoparietales. En la mayoría de los pacientes se encuentra persistencia del *cavum septum pellucidum*. En secuencias adquiridas con información T1, la sustancia blanca es de baja intensidad y en secuencias con información T2, es de una marcada intensidad alta (2,5,8,10). En FLAIR, se observa una señal alta en la sustancia blanca, de forma difusa, con supresión de la señal en las lesiones quísticas (5). En difusión no existe restricción y se evidencia una disminución en la intensidad de la señal en las lesiones quísticas subcorticales y en la sustancia blanca (1,5). El mapa ADC muestra un incremento de la difusión predominante en los sitios de cambios quísticos. En la espectroscopía se reporta la relación NAA/Cr como normal, en los estadios tempranos de la enfermedad, y hay una posterior disminución con incremento de la edad, lo cual se interpreta como una presencia de daño tisular o una pérdida neuronal de instauración lenta y progresiva (2).

Hasta el momento, sólo la clínica y la imagenología en RM son las dos herramientas principales para el diagnóstico de esta entidad (3).

En el estudio de las leucoencefalopatías se ha propuesto un abordaje de tres pasos, en donde se establece, en primer lugar, la correlación entre la

alteración de señal en T1 y T2; luego, se clasifican las entidades por el patrón de distribución, y, finalmente, se identifican las características propias de cada enfermedad (4), lo que en el caso de la MLC es fundamental, dado que ninguno de sus diagnósticos diferenciales comparte todas las características de esta enfermedad (1).

Al final, el tratamiento es fundamentalmente sintomático, con el manejo de las crisis convulsivas, la terapia física y la educación especial (1).

Conclusiones

La MLC o enfermedad de Van der Knaap es una leucodistrofia de reciente descripción, más prevalente en la infancia y en poblaciones endogámicas.

Sus síntomas son leves y de lenta progresión, a pesar del compromiso bilateral y difuso de la sustancia blanca supratentorial con formación de quistes subcorticales.

Se caracteriza por la megaencefalia, el retraso motor y del lenguaje, con laboratorios para errores innatos del metabolismo negativos. El diagnóstico se establece por clínica y los hallazgos en la RM.

La RM es una herramienta fundamental en la aproximación diagnóstica de las enfermedades de la sustancia blanca, en particular en la MLC.

Actualmente, esta enfermedad es objeto de una constante investigación, con la finalidad de aclarar completamente los mecanismos genéticos y fisiopatológicos.

Referencias

- Schiffmann R, van der Knaap MS. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72:750-9.
- Sener RN. Van der Knaap syndrome: MR imaging findings including FLAIR, diffusion imaging, and proton MR spectroscopy. *Eur Radiol*. 2000;10:1452-5.
- Singh P, Sagar K, Ahluwalia A, et al. Teaching NeuroImages: megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (Van der Knaap disease). *Neurology*. 2011;76:e34.
- Ambrosini E, Serafini B, Lanciotti A, et al. Biochemical characterization of MLC1 protein in astrocytes and its association with the dystrophin-glycoprotein complex. *Mol Cell Neurosci*. 2008;37:480-93.
- Peña-Landín D, Dávila-Gutiérrez G, Gómez-Garza G, et al. Enfermedad de Van der Knaap (LMC). Informe en un niño mexicano. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32:359-66.
- Gelal F, Calli C, Apaydin M, et al. Van der Knaap's leukoencephalopathy: report of five new cases with emphasis on diffusion-weighted MRI findings. *Neuroradiology*. 2002;44:625-30.
- Duarri D, López de Heredia M, Capdevila-Nortes X, et al. Knockdown of MLC1 in primary astrocytes causes cell vacuolation: A MLC disease cell model. *Neurobiol Dis*. 2011;43:228-38.
- Hideyuki M, Atsushi I, Naoki M, et al. MR imaging and 1H-MR spectroscopy of a case of van der Knaap disease. *Brain Dev*. 2006;28:466-9.
- Saijo H, Nakayama H, Ezo T, et al. A case of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (van der Knaap disease): Molecular genetic study. *Brain Dev*. 2003;25:362-6.
- Araujo H, Guedes M, Chester A, et al. Leucoencefalopatia megalencefálica com substância branca evanescente e cistos subcorticais. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2004;62:1058-62.
- Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol*. 2005;15:2284-303.

Correspondencia

Yenifeth E. Bello Caicedo

Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas
Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia
Avenida Carrera 30 # 45. Ciudad Universitaria
Bogotá, Colombia
yenifethbello22@hotmail.com

Recibido para evaluación: 18 de septiembre de 2013

Aceptado para publicación: 23 de octubre de 2013