

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

Resumen

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

La existencia de formas evolutivas más lentas (Fogli et al., 2003a) o, por el contrario, del caso fulminante en el que la enfermedad aparece antes de la edad de 1 año, en el cual la muerte se produce en unos pocos meses (Francalanci et al., 2001) son explicados a continuación.

La identificación de los genes implicados (véase el capítulo de genética) permite reportar a la misma entidad dos formas clínicas precoces específicas: (1) formas infantiles fatales incluyendo una leucoencefalopatía descrita en los indios Cree de Canadá, que se caracteriza por un inicio entre los 3 y 6 meses con el fallecimiento en unos pocos días o semanas durante las primeras infecciones virales (Black et al., 1998 ; Fogli et al., 2002a ; Foglie et al., 2002b), (2) formas congénitas rápidamente letales asociadas con anomalías en el desarrollo (retraso del crecimiento intrauterino con oligammios, síndrome artrogripósico, hipoplasia renal, cataratas/glaucoma congénitos, dismorfia facial, distrofia ovárica) , a veces con una enfermedad hepática y pancreática (van der Knaap et al., 2003) y, más recientemente, una neuropatía periférica desmielinizante (Federico et al., 2006)

Las formas de aparición más tardías tras la adolescencia o en la edad adulta (por lo general en la década de los 20 años, pero a veces más tarde) son el conocimiento más reciente (Biancheri et al., 2003 ; Fogli et al., 2003a ; van der Knaap et al., 2004 ; Ohtake et al., 2004) Su aparición es a menudo más insidiosa, con problemas cognitivos o de comportamiento no reconocidos, hasta la aparición de signos cerebelo-espásticos, o de episodios agudos, particularmente trastornos de conciencia o crisis epilépticas. Al igual que en las formas infrantiles los factores ambientales pueden agravar o revelar la enfermedad (Fogli et al., 2004a) Estas exacerbaciones inducidas por factores ambientales (infecciones, traumatismos craneales, miedo, exposición al sol...) son resolutivas en unas pocas horas o días (Vermeulen et al., 2005) Formas psiquiátricas puras, demencias aisladas, sin otro síntoma de focalización, que sugieren un diagnóstico de demencia senil, se han reportado más recientemente (Ohtake et al., 2004) Formas paucisintomáticas, asintomáticas o diagnosticadas por síntomas no neurológicos también se han descrito (Fogli et al., 2003a ; Biancheri et al., 2003 ; van der Knaap et al., 2004)

El síndrome de ovarioleucodistrofia se define por la combinación de una leucodistrofia lentamente progresiva y de un crecimiento ovárico insuficiente de acuerdo con Schiffmann et al. (1997) pudiendo atribuir esta última a estudios moleculares (Fogli et al., 2003a) El crecimiento ovárico insuficiente es a menudo indicativo de la enfermedad, como una amenorrea primaria o secundaria con un aumento de la tasa de suero de FSH/LH y disminución de las células del estradiol y la progesterona. Los exámenes morfológicos pueden ser prueba de una atrofia ovárica. La afectación neurológica queda a menudo en segundo plano en forma de cefalea rebelde o de trastorno cognitivos o de conducta. Existe una correlación entre la severidad de la insuficiencia ovárica y los trastornos neurológicos, en particular los cognitivos precoces.



Un verdadero continuum clínico parece existir entre las formas fulminantes de aparición neonatal y las formas paucisintomáticas, de evolución más lenta y de inicio tardío, a partir de la edad de 30 años. (Fogli et al., 2004a)

El estudio del nivel de discapacidad de una cohorte de 83 pacientes (Fogli et al., 2004a) demostró una correlación entre la edad de inicio y la gravedad de la enfermedad. Se han definido tres grupos de evolución (Tabla 1). El grupo 1, infantil precoz (18 p. 100 casos), corresponde a un inicio antes de la edad de dos años aguda en 60 p. de 100 casos, con episodios recurrentes de deterioro en 35 p. 100 casos. El 85% de los pacientes del grupo 1 fallecen o quedan encamados después de una evolución de 10 años. El grupo 2, infantil tardío, (41 p. 100 casos) se caracteriza por un inicio de los síntomas entre los 2 y 5 años y corresponde a la forma clásica del síndrome CACH/VWM donde 43 p. 100 casos tienen un inicio agudo, 23 p. 100 casos presentan episodios recurrentes de deterioro y una curva de supervivencia con 95 p. 100 casos fallecidos o encamados después de 20 años de evolución. El grupo 3, juveniles y adultos (22 p. 100 casos), es más heterogéneo. Se caracteriza por un comienzo después de los 5 años, con un deterioro progresivo muy lento en 62 p. 100 casos, episodios de deterioro en 19 p. 100 casos y supervivencia sin discapacidad severa para 80 p. 100 pacientes después de 14 años de evolución, disminuyendo a 25 p. 100 casos después de los 16 años de evolución. En este último grupo, muchos factores ambientales y genéticos aún no están definidos, aunque parecen jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Principales características en función de la edad de inicio.

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 ovarioleucodistrofia, 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).

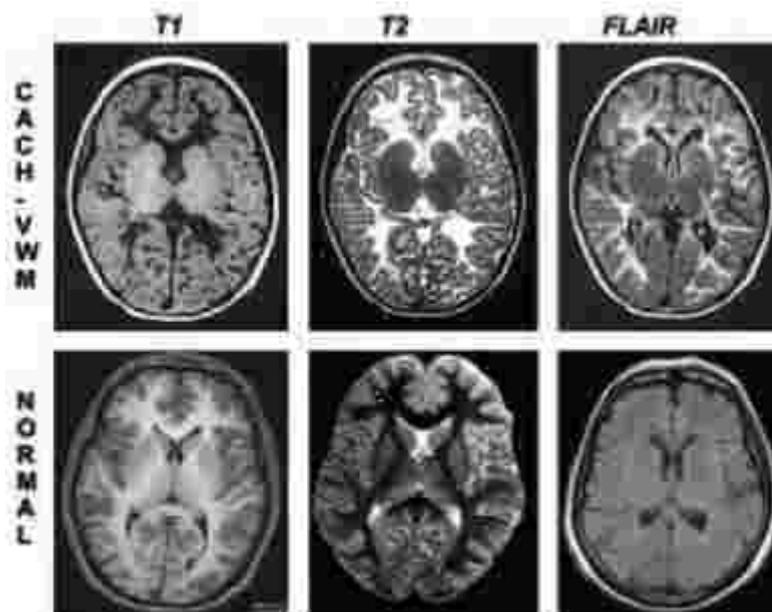


Fig. 1. - Aspects IRM de la substance blanche d'un patient CACH/VWM âgé de 5 ans en comparaison avec un sujet normal de même âge. La substance blanche a un signal proche du LCR sur les séquences pondérées T1 et T2. Des zones cavitaires apparaissent dans la substance blanche frontale en FLAIR.

Figura 1.- Imágenes de resonancia magnética de la sustancia blanca de un paciente CACH/VWM de 5 años de edad en comparación con un sujeto normal de la misma edad. La sustancia blanca tiene una señal cercana al LCR en las secuencias ponderadas T1 y T2. Las zonas cavitarias aparecen en la sustancia blanca frontal. Por ejemplo, FLAIR.



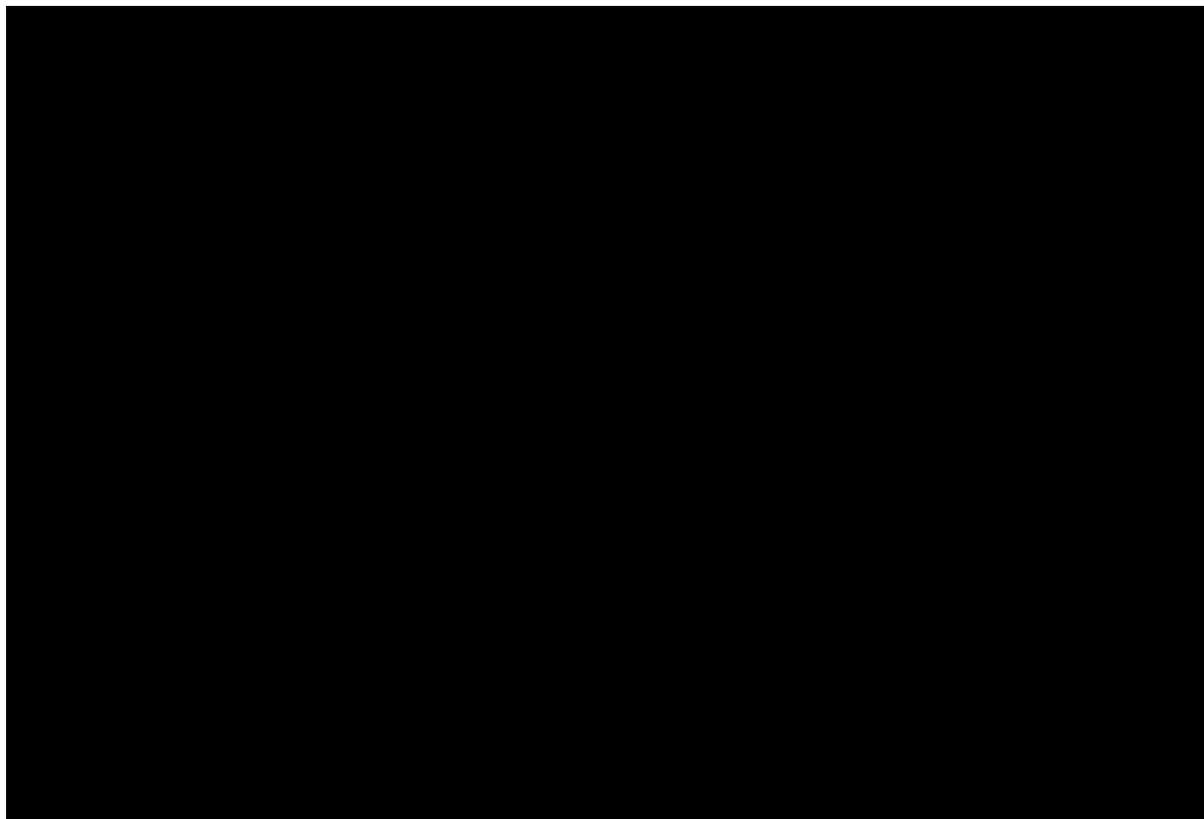


Figura 2.- Resonancia magnética de un paciente afectado de forma adulta de CACH/VWM en las secuencias ponderadas T1 (a); T2: primer eco (b), segundo eco (c), FLAIR (d). Las anomalías difusas de la sustancia blanca son visibles como hiposeñal en T1 (a), hiperseñal sobre T2, primer y segundo eco. El aspecto cavitario de la sustancia blanca sobre T2 FLAIR (d).

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.



Aspectos genéticos

Es un síndrome de transmisión autosómica recesiva descrito en un gran número de grupos étnicos. En las poblaciones mediterráneas con una alta tasa de consanguinidad, la frecuencia del síndrome CACH/VWM es la misma que en el norte de Europa, en contraposición a otra leucodistrofia cavitaria recesiva autosómica, la leucodistrofia megalocéfálica y con quistes (MLC), más rara en las poblaciones del norte de Europa.

El descubrimiento del primer locus en 3q27 involucrado en este síndrome se hace también a partir de un aislamiento genético del norte de los Países Bajos (Leegwater et al., 1999). A continuación, es posible identificar mutaciones en el gen codificador para la subunidad epsilon de un factor de la iniciación de la traducción (EIF2B5), tras lo cual se identifican los cuatro genes EIF2B1, 2, 3, 4 codificadores de las otras cuatro subunidades del factor eIF2B alfa, beta, gamma y delta (Leegwater et al., 2001 ; van der Knaap et al., 2002) confirmando la heterogeneidad genética del síndrome. El análisis de 148 pacientes reveló una alta diversidad alélica (77 mutaciones). Las mutaciones afectan en 68 p. 100 casos la subunidad epsilon (EIF2B5), 19 p. 100 casos la beta (EIF2B2), 12 p. de 100 casos la delta (EIF2B4), 4 p. de 100 casos la gamma (EIF2B3) y 2 p. de 100 casos de alfa (EIF2B1) Ningún paciente con aumento de heterocigotos por las mutaciones situadas en dos genes diferentes ha sido identificado hasta la fecha. Los pacientes con heterocigotos para estas mutaciones no presentan signos clínicos ni de neuroradiología. Dos mutaciones recurrentes, p. R113H (EIF2B5) y p. E213G (EIF2B2) se encuentran en el estado homocigótico o heterocigótico en 51 p. de 100 pacientes. En lugar de ello, se muestra en 90 p. de 100 pacientes que presentan una forma juvenil o adulta. Las formas severas a menudo implican el gen EIF2B5, pero también los genes EIF2B2 y EIF2B4 (van der Knaap et al., 2003).

Diagnóstico prenatal, consejo genético

La identificación de los alelos mutados puede ofrecer un diagnóstico prenatal en caso de embarazo posterior para los padres de una persona afectada. El diagnóstico sistemático de heterocigotos para el alelo mutado en los hermanos de sujetos afectados con el propósito de dar consejo genético no se realiza de manera sistemática, a causa de la escasez de heterocigotos portadores de estas mutaciones en la población general. La expresividad familiar más variable en formas juveniles o adultas debe tener especial cuidado en la posibilidad de formas asintomáticas entre hermanos. Ningún diagnóstico presintomático de resonancia magnética o molecular se recomienda actualmente, dada la ausencia de tratamiento preventivo eficiente (ver sección de aspectos terapéuticos).

No se encuentra ninguna mutación por secuenciación sistemática de las regiones codificantes de esos cinco genes en el 10 o 20 p. 100 pacientes que presentan un cuadro clínico y neuroradiológico de CACH/VWM. Una forma dominante de inicio adulto con un cuadro típico de CACH/VWM en un hombre y su madre sin mutación identificada en las regiones codificantes de los cinco genes EIF2B se ha reportado recientemente (Labauge et al., 2005).



Aspectos fisiopatológicos

El eIF2B es un factor omnipresente y altamente conservado entre las especies. Presente en todas las células del organismo, interviene en la activación de otro factor de iniciación de la traducción proteica constitutiva del complejo de preiniciación de la traducción: eIF2. El factor eIF2 se activa gracias a la actividad intrínseca del factor eIF2B que permite intercambiar una molécula de GDP por una molécula de GTP (actividad de Guanine Exchange Factor (GEF) de EIF2B) (Fogli et al., 2003b). Una disminución de la actividad GEF del factor eIF2B se ha demostrado en los linfoblastos de los pacientes CACH/VWM mutados para uno de los genes EIF2B (Folgi et al., 2004b ; van der Knaap et al., van Kollenburg et al., 2006a). Esta disminución se correlaciona con la severidad del fenotipo clínico y podría servir como prueba bioquímica de las formas ligadas a las mutaciones eIF2B (Fogli et al., 2004b). La implicación del factor eIF2B en la regulación de la iniciación de la traducción proteica a cause de estrés celular podría explicar el papel desencadenante y agravante de los factores ambientales como las infecciones virales o traumatismos craneales. Las mutaciones del factor eIF2B podrían contrarrestar el mecanismo de protección que apunta a disminuir, en caso de estrés celular, la síntesis de proteínas desnaturalizadas. La acumulación de estas proteínas perpetúa el estrés celular, dando lugar a la creación de un círculo vicioso.

En este síndrome, la afectación preferencial de la sustancia blanca podría estar relacionada con una susceptibilidad particular de la sustancia blanca al estrés celular. En efecto, estudios recientes han demostrado que la respuesta dada a UPR (Unfolded Protein Response), desencadenada en caso de estrés y encargada de evitar los sobrecargos de proteínas desnaturalizadas a nivel del retículo endoplasmático, son activadas anormalmente exclusivamente en la sustancia blanca del cerebro de los pacientes CACH/VWM y de manera predominante en los oligodendrocitos y los astrocitos (van de Voorn et al., 2005 ; van Kollenburg et al., 2006b). La afectación de la sustancia blanca también podría explicarse por un efecto perjudicial de las mutaciones eIF2B (por mecanismos aún desconocidos) sobre el desarrollo prenatal de la sustancia blanca, pero también de otros órganos como los ovarios, la cámara anterior del ojo, los riñones. Un estudio sobre la maduración de las células madre cerebrales obtenidas de la autopsia de un sujeto fallecido de la forma infantil tardía de CACH/VWM en comparación con un sujeto "control" sugiere también una perturbación de la maduración de los astrocitos (Dietrich et al., 2005). El análisis proteómico del LCR de pacientes con CACH/VWM ha mostrado también una anomalía del patrón de glicosilación de la transferrina específicamente producida por el plexo coroideo y los oligodendrocitos en el LCR (Vanderver et al., 2005).

Por lo tanto, dos procesos intervienen en la expresividad de patologías ligadas a anomalías del gen eIF2B: por una parte, un trastorno de desarrollo cuya gravedad se relaciona con la edad de inicio de la enfermedad y la alteración de la actividad GEF del eIF2B, y por otro lado, una susceptibilidad al estrés celular que implica factores ambientales, así como de otros genes implicados en la lucha contra el estrés celular pueden explicar la variabilidad de expresión de las formas adultas.



Aspectos terapéuticos



No existe ningún tratamiento específico en la actualidad. Se propone luchar contra el estrés celular para la prevención de infecciones virales por medio de la vacunación y evitar riesgos de traumatismos craneales. Especial cuidado en un entorno especializado debe ser garantizado en el plazo de 8-10 días después de un evento que pueda representar estrés celular, en especial intervenciones quirúrgicas y traumatismos craneales leves. Un cuidado multidisciplinario (neurólogo, fisioterapeuta, gastroenterólogo, anesthesiólogo, ergoterapia...) suele ser necesario debido a la complicación multifocal y de la posibilidad de agravante debido a factores externos, incluyendo la anestesia general.

En la fase aguda, el uso de corticoides se muestra eficiente en ocasiones. Esta terapia, sin embargo, no tiene ninguna eficacia a largo plazo para prevenir episodios de degradación. Para ello, los activadores de la energía celular pueden ser discutidos. El acetolozamide (Diamox) a veces tiene una eficacia sobre las cefaleas crónicas y discapacitantes.

