

Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente en paciente pediátrico: un reporte de caso

Leukoencephalopathy with evanescent white matter in a pediatric patient: a case report

Miguel E. Obando-Gerrón¹, Carlos A. Castro-Galvis¹, Juan S. Serna-Trejos^{2*},
Stefanya G. Bermúdez-Moyano³ y Esteban Agudelo-Quintero⁴

¹Sección de Medicina de Urgencias, Universidad Pontificia Javeriana, Cali; ²Sección de Medicina Interna, Universidad ICESI, Cali; ³Sección de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali; ⁴Sección de Neurología, Universidad CES, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

Resumen

La leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por la pérdida progresiva de la sustancia blanca del cerebro, desencadenada por factores como infecciones o traumatismos menores. Este reporte describe el caso de un paciente pediátrico con diagnóstico confirmado de leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca asociado a la variante homocigota c.338G>A en el gen EIF2B5. El paciente presentó hipotonía generalizada, alteraciones en la marcha y lentitud en el habla después de un traumatismo leve, acompañado de hallazgos típicos en resonancia magnética, incluyendo lesiones hiperintensas en la sustancia blanca periventricular y compromiso de fibras subcorticales. El manejo multidisciplinario incluyó terapias de rehabilitación neurológica y tratamiento farmacológico para retrasar el deterioro funcional. Este caso enfatiza la relevancia del diagnóstico temprano basado en estudios de imágenes y análisis genético, destacando la necesidad de investigaciones adicionales que permitan desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas efectivas.

Palabras clave: Leucoencefalopatías. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente. Desaparición de la enfermedad de la sustancia blanca.

Abstract

Leukoencephalopathy with disappearance of the white matter is an autosomal recessive genetic disorder characterized by progressive loss of the white matter of the brain, triggered by factors such as infections or minor trauma. This report describes the case of a pediatric patient with a confirmed diagnosis of leukoencephalopathy with white matter disappearance associated with the homozygous c.338G>A variant in the EIF2B5 gene. The patient presented with generalized hypotonia, gait disturbances and slow speech after mild trauma, accompanied by typical MRI findings, including hyperintense lesions in the periventricular white matter and involvement of subcortical fibers. Multidisciplinary management included neurological rehabilitation therapies and pharmacological treatment to delay functional deterioration. This case emphasizes the relevance of early diagnosis based on imaging studies and genetic analysis, highlighting the need for further research to develop effective therapeutic and preventive strategies.

Keywords: Leukoencephalopathies. Leukoencephalopathy with evanescent white substance. Disappearing substance disease.

*Correspondencia:

Juan S. Serna-Trejos
E-mail: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Fecha de recepción: 28-01-2025
Fecha de aceptación: 01-05-2025
DOI: 10.24875/ANC.25000008

Disponible en línea: 05-09-2025
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(1):33-38
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca (VWM, *vanishing white matter*) es un trastorno hereditario autosómico recesivo que afecta principalmente la sustancia blanca del cerebro. Aunque se manifiesta predominantemente en la infancia, puede presentarse en neonatos, adultos y personas de todas las edades, sin embargo su incidencia exacta no está claramente establecida^{1,2}. Este trastorno está asociado a mutaciones en los genes *EIF2B5* y *EIF2B2*, localizados en los cromosomas 3q27 y 14q24, que codifican las subunidades épsilon y beta del factor de iniciación de la traducción eucariota 2B(EIF2B)^{3,4}.

Las mutaciones en cualquiera de las cinco subunidades de *EIF2B* (α , β , γ , δ y ϵ) pueden alterar la regulación de la síntesis proteica y amplificar la respuesta al estrés celular, contribuyendo a la fisiopatología del trastorno, aunque esta sigue siendo poco comprendida⁵⁻⁷. La variante más común, c.338G>A en *EIF2B5*, implica la sustitución de histidina por arginina y está presente en aproximadamente el 56-70% de los casos⁸.

La enfermedad tiene un curso crónico y progresivo, caracterizado por un deterioro neurológico abrupto desencadenado por factores estresantes como fiebre, infecciones o traumatismos craneales leves⁹. Los criterios diagnósticos incluyen síntomas como ataxia cerebelosa, espasticidad, pérdida de visión y convulsiones leves en la infancia, mientras que en adultos predominan las disfunciones cognitivas y psiquiátricas. Ambos grupos son susceptibles a episodios de deterioro neurológico súbito y comas inexplicables¹⁰⁻¹². La resonancia magnética es esencial para identificar patrones distintivos, como lesiones confluentes en la sustancia blanca y cavitaciones periventriculares, que son clave para el diagnóstico, el cual se confirma mediante pruebas genéticas¹³.

En este informe se presenta un caso de VWM en un paciente pediátrico con variantes homocigotas compuestas en el gen *EIF2B5*, destacando sus características clínicas, imagenológicas y genéticas en el contexto del abordaje diagnóstico y terapéutico de esta rara condición (Fig. 1).

Presentación del caso

Paciente masculino, producto de la primera gestación de una pareja no consanguínea, con controles prenatales adecuados y ecografías normales. Nació pretérmino a las 36 semanas de gestación mediante cesárea de emergencia debido a bradicardia fetal

secundaria a compresión del cordón umbilical. No se documentaron complicaciones neonatales atribuibles a este evento, y la bradicardia no tuvo repercusiones clínicas posteriores relevantes para el caso.

No requirió cuidado intensivo neonatal. El tamizaje metabólico descartó condiciones como fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, fibrosis quística y otras enfermedades metabólicas y genéticas. Fue dado de alta al segundo día de vida con las vacunas correspondientes a su edad y con seguimiento pediátrico regular. Durante la infancia, su desarrollo psicomotor fue acorde a la edad, alcanzando los principales hitos del desarrollo dentro del rango esperado: sostén cefálico a los 3 meses, sedestación a los 7 meses, bipedestación a los 12 meses y marcha independiente a los 14 meses.

No presentó signos de neuroregresión en los primeros años de vida, lo que es relevante, dado que los pacientes con leucoencefalopatía con VWM suelen experimentar deterioro neurológico abrupto ante eventos estresantes, aunque fuera de estos cuadros agudos el curso puede ser estable. Sin embargo, se observaron cambios conductuales progresivos a partir de los 5 años, caracterizados por irritabilidad, déficit de atención y mayor pigmentación cutánea. Dichos cambios no estuvieron asociados a episodios agudos evidentes, aunque los padres refirieron una tendencia a exacerbarse en contextos de estrés o enfermedades intercurrentes.

A los 7 años y 5 meses sufrió una caída desde su propia altura con traumatismo craneoencefálico leve, sin pérdida de conciencia, convulsiones ni sangrados externos. Once días después desarrolló debilidad generalizada y fue llevado al servicio de urgencias de un hospital de nivel IV. El examen físico neurológico reveló hipotonía generalizada, marcha arrastrada, tendencia al varo y bradilalia. Se realizó una resonancia magnética cerebral simple, identificándose hiperintensidades confluentes en la sustancia blanca periventricular con compromiso de fibras subcorticales y lóbulos temporales, hallazgos compatibles con leucodistrofia evanescente (Fig. 2). Los estudios de líquido cefalorraquídeo no mostraron anomalías.

El diagnóstico se confirmó mediante panel molecular, identificándose la variante patogénica homocigota c.338G>A; p.Arg113His en el gen *EIF2B5*, ampliamente descrita en casos de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente tipo 5.

El manejo fue liderado por un equipo multidisciplinario compuesto por neurología pediátrica, fisiatría, genética y psicología, incluyendo terapia física, de lenguaje y farmacológica. Se descartaron complicaciones como síndrome convulsivo mediante videotelemedicina de 12

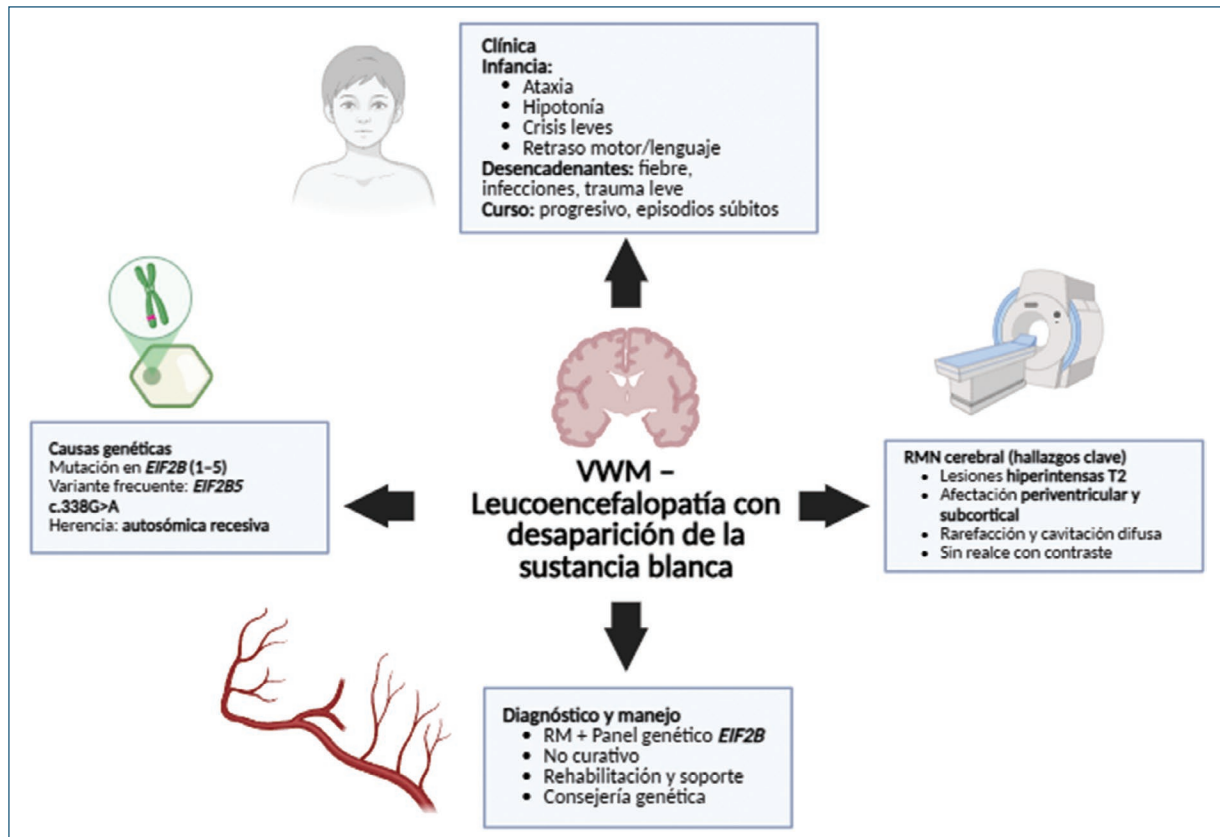


Figura 1. Aspectos clave de la leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca. Se resumen los principales elementos clínicos, genéticos e imagenológicos asociados con la VWM. El cuadro clínico incluye signos neurológicos progresivos precipitados por eventos estresantes. Los hallazgos típicos en resonancia magnética muestran afectación difusa de la sustancia blanca. La confirmación diagnóstica se realiza mediante identificación de mutaciones en los genes *EIF2B*, siendo la variante c.338G>A en *EIF2B5* una de las más frecuentes. VWM: desaparición de la sustancia blanca, *vanishing white matter*.

horas, la cual fue normal. La evaluación neuropsicológica (*Wechsler Intelligence Scale for Children* versión V [WISC-V]: coeficiente intelectual total [CIT] 85) evidenció dificultad en lectoescritura, velocidad lenta y déficit de atención.

El tratamiento farmacológico incluyó: Quintessens® (coenzima Q10 [10 mg], vitamina C [30 mg], tiamina [9.854 mg] y riboflavina [12.3 mg]) una tableta vía oral una vez al día y Myoessens® (citrato de magnesio [333 mg], citrato de potasio [365 mg] y óxido de magnesio [87.2 mg]) una tableta vía oral una vez al día.

Los padres, evaluados genéticamente, fueron identificados como portadores en heterocigosis de la misma variante. Se explicó que el pronóstico neurológico era desfavorable, con progresión esperada hacia deterioro motor y cognitivo. Aunque la enfermedad presenta una alta variabilidad en la evolución, se estima que la

expectativa de vida es reducida, con un curso clínico progresivo que puede llevar a discapacidad grave en la segunda década de vida. No se han descrito tratamientos curativos, por lo que el manejo se enfoca en medidas de soporte y control de factores desencadenantes.

Se descartaron patologías asociadas, como síndrome convulsivo mediante videotelemedría de 12 horas y se realizó una evaluación neuropsicológica (WISC-V: CIT 85) que evidenció dificultad en lectoescritura, velocidad lenta y déficit de atención. Se sugirió realizar seguimiento neuropsiquiátrico y endocrinológico para detectar comorbilidades, como insuficiencia suprarrenal, que puede presentarse en algunos casos de VWM.

Tras 10 meses de seguimiento, el paciente continuó bajo supervisión estricta, con evaluación periódica multidisciplinaria para monitoreo del deterioro neurológico. Se mantuvieron terapias de neurorrehabilitación

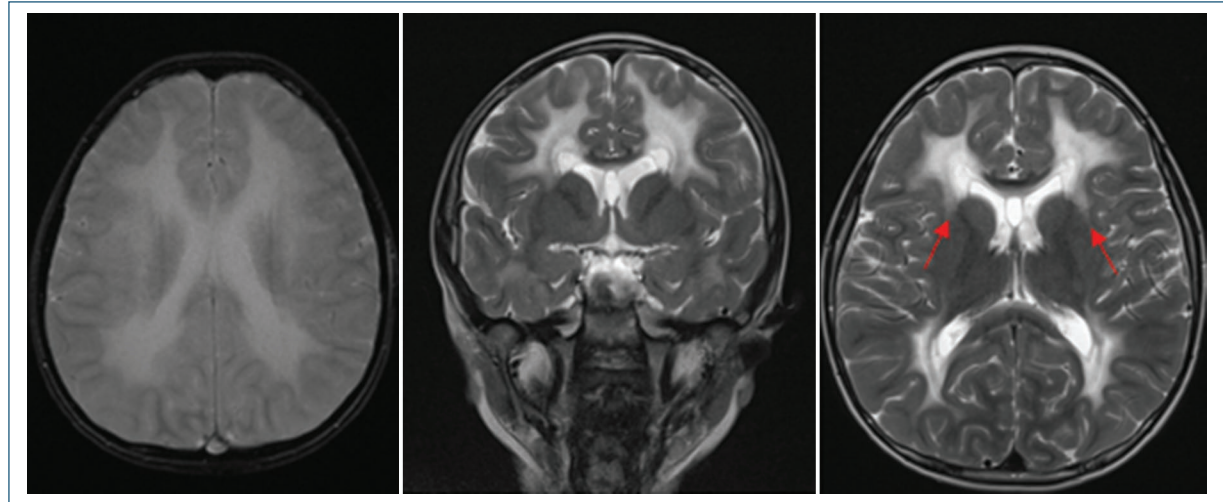


Figura 2. Resonancia magnética cerebral en paciente con VWM. Secuencia T2 axial que muestra hiperintensidades simétricas y confluentes en la sustancia blanca periventricular (flechas blancas), con extensión hacia fibras subcorticales y lóbulos temporales. No se observa realce con contraste. Estos hallazgos son característicos de leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca.

con ajustes según la evolución funcional. Aunque logró reintegrarse parcialmente a sus actividades cotidianas y escolares, estas se vieron limitadas por la necesidad de supervisión constante y adaptaciones curriculares para optimizar su rendimiento y minimizar riesgos.

Discusión

La VWM es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una pérdida progresiva de la sustancia blanca cerebral, precipitada por factores estresantes como infecciones, fiebre o traumatismos menores. Van der Knaap et al. describieron por primera vez los hallazgos característicos de esta enfermedad, incluyendo la rarefacción cística de la sustancia blanca observada en resonancia magnética, que se aproxima al aspecto del líquido cefalorraquídeo en etapas avanzadas. Estos criterios han permitido orientar el diagnóstico temprano, especialmente en pacientes con episodios neurológicos súbitos e inexplicables, resaltando la necesidad de estudios moleculares para confirmar mutaciones específicas en los genes *EIF2B*^{11,12}.

En estudios más recientes se ha identificado que las mutaciones en *EIF2B5* son las más prevalentes en pacientes con VWM, destacando la utilidad de la secuenciación masiva para ampliar el conocimiento sobre las variantes genéticas responsables. En nuestro paciente, la identificación de la variante homocigota c.338G>A en *EIF2B5* mediante panel molecular

permitió confirmar el diagnóstico y diferenciarlo de otras leucodistrofias con presentaciones similares. Asimismo, estudios de descripción genética han enfatizado cómo estas herramientas son esenciales en casos con manifestaciones atípicas, donde la VWM puede ser confundida con otras enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple. En el caso descrito, si bien los hallazgos imagenológicos fueron compatibles con VWM, la confirmación molecular permitió establecer el diagnóstico definitivo, evitando posibles errores diagnósticos y facilitando el abordaje terapéutico y pronóstico adecuado^{14,15}.

Se ha demostrado que la edad de inicio es un factor clave en la progresión de la enfermedad. En pacientes con inicio temprano, como en el caso descrito, el deterioro neurológico tiende a ser más acelerado y se asocia con una mayor rarefacción cística en la sustancia blanca. En contraste, en aquellos con inicio tardío predomina la atrofia y la gliosis, lo que puede modificar la evolución clínica y los hallazgos imagenológicos. En nuestro paciente, la presentación pediátrica con afectación progresiva respalda estos hallazgos y enfatiza la importancia del diagnóstico precoz para la implementación de estrategias de manejo orientadas a la neuroprotección¹³.

El análisis de la relación genotipo-fenotipo en desórdenes relacionados con *EIF2B* ha demostrado que la mutación p.Arg113His en estado homocigoto se asocia con formas más leves de la enfermedad en comparación con otras combinaciones genéticas. En nuestro

paciente, la identificación de esta variante permitió prever un curso clínico menos agresivo en comparación con otras mutaciones más graves, aunque con un pronóstico igualmente desfavorable a largo plazo¹⁶.

Se han reportado casos de VWM de inicio en la adultez, algunos de los cuales han sido inicialmente mal diagnosticados como esclerosis múltiple. Estas presentaciones ilustran los desafíos en la identificación de la enfermedad cuando las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden ser ambiguas. En particular, la esclerosis múltiple se caracteriza por la presencia de lesiones desmielinizantes focales en sustancia blanca con afectación periventricular en neuroimagen, realce con contraste en lesiones activas y diseminación temporal y espacial en resonancia magnética, además de la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo¹⁷.

Por otro lado, la VWM presenta un patrón de afectación más difuso y simétrico de la sustancia blanca, con rarefacción cística progresiva y ausencia de realce con contraste, hallazgos que fueron evidentes en nuestro paciente. La ausencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y la evolución clínica progresiva sin remisiones fueron claves para orientar el diagnóstico hacia una leucodistrofia. La confirmación molecular mediante panel genético permitió diferenciarlo definitivamente de otras patologías desmielinizantes con hallazgos similares en neuroimagen, evitando retrasos en el diagnóstico. Una vez más, esto demuestra la relevancia del uso de pruebas genéticas como herramienta fundamental para la confirmación diagnóstica y subraya la importancia de considerar la VWM dentro del diagnóstico diferencial de los trastornos desmielinizantes, especialmente en casos con presentaciones atípicas¹⁵.

Conclusiones

La VWM es una enfermedad rara con implicaciones clínicas significativas, cuyo diagnóstico depende de un enfoque multidisciplinario que combine hallazgos clínicos, imagenológicos y genéticos. Este caso resalta la importancia de considerar la VWM en el diagnóstico diferencial de trastornos neurológicos progresivos, especialmente en contextos pediátricos, donde el reconocimiento temprano puede optimizar el manejo y mitigar factores desencadenantes. Aunque no existe un tratamiento curativo, la identificación de mutaciones en los genes *EIF2B*, como la variante homocigota c.338 G>A en *EIF2B5* descrita en este reporte, proporciona una base sólida para avanzar en la comprensión de su fisiopatología y explorar futuras opciones terapéuticas. Es necesario ampliar los estudios sobre el

impacto a largo plazo de esta enfermedad y desarrollar estrategias preventivas que mejoren la calidad de vida de los pacientes afectados.

Contribuciones de los autores

ME Obando-Gerron: conceptualización, escritura del borrador original y desarrollo de la metodología. CA Castro-Galvis: supervisión, análisis formal y revisión crítica y edición final del manuscrito. JS Serna-Trejos: investigación, redacción inicial y coordinación general del proyecto. SG Bermúdez-Moyano: participación en la recopilación de información y redacción del borrador original. E Agudelo-Quintero: apoyo en el análisis formal y contribuciones metodológicas.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los tutores del paciente, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Bugiani M, Boor I, Powers JM, Scheper GC, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(10):987-96.
2. van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):413-23.
3. Robinson ME, Rossignol E, Brais B, Rouleau G, Arbour JF, Bernard G. Vanishing white matter disease in French-Canadian patients from Quebec. *Pediatr Neurol.* 2014;51(2):225-32.

4. Leegwater PAJ, Vermeulen G, Könst AAM, Naidu S, Mulders J, Visser A, et al. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet.* 2001;29(4):383-8.
5. Pronk JC, Van Kollenburg B, Scheper GC, van der Knaap MS. Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(2):123-8.
6. van der Knaap MS, Leegwater PAJ, Könst AAM, Visser A, Naidu S, Oudejans CBM, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol.* 2002;51(2):264-70.
7. Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C, Galluzzi S, Frisoni GB, et al. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology.* 2011;258(3):853-63.
8. Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, Wenger J, Bouffard JP, Goldin E, et al. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the EIF2B5 locus. *Ann Neurol.* 2002;52(4):506-10.
9. Gui M, He M, Qin L. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with compound heterozygous EIF2B3 gene variants. *BMC Neurol.* 2024;24(1):201.
10. Ren Y, Yu X, Chen B, Tang H, Niu S, Wang X, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of juvenile/adult onset vanishing white matter: a series of 14 Chinese patients. *Neurol Sci.* 2022;43(8):4961-77.
11. Benzoni C, Moscatelli M, Farina L, Magri S, Ciano C, Scaioli V, et al. Adult-onset leukodystrophy with vanishing white matter: a case series of 19 patients. *J Neurol.* 2023;270(9):4219-34.
12. van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJM, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 1997;48(4):845-55.
13. Stellingwerff MD, Al-Saady ML, van de Brug T, Barkhof F, Pouwels PJW, van der Knaap MS. MRI natural history of the leukodystrophy vanishing white matter. *Radiology.* 2021;300(3):671-80.
14. Wang X, He F, Yin F, Chen C, Wu L, Yang L, et al. The use of targeted genomic capture and massively parallel sequencing in diagnosis of Chinese leukoencephalopathies. *Sci Rep.* 2016;6:35936.
15. Xu L, Zhong M, Yang Y, Wang M, An N, Xu X, et al. Adult-onset vanishing white matter in a patient with EIF2B3 variants misdiagnosed as multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2022;43(4):2659-67.
16. Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology.* 2004;62(9):1509-17.
17. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2020;20(4):380-3.