



Leucodistrofia metacromática infantil con variante heterocigota compuesta en el gen *ARSA*

Infantile form of metachromatic leukodystrophy with compound heterozygous variant in ARSA

Lisette Cabarcas-Castro,* Jorge Luis Ramón-Gómez,* Eugenia Espinosa-García,* Fernando Suárez-Obando,* Natalia Santamaría-Castiblanco,† Natalia Martínez-Córdoba,§ Isabella Lince-Rivera§

* Instituto Roosevelt; † Residente, Universidad de la Sabana; § Residente, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad de almacenamiento lisosomal de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la arilsulfatasa A (*ARSA*). Presentamos un caso de LDM con una variante heterocigota compuesta en el gen *ARSA* que raramente se ha asociado con la forma infantil de la enfermedad. **Descripción del caso:** paciente masculino, que a los 14 meses inició con regresión motora y del lenguaje, hipoacusia neurosensorial, hiporreflexia generalizada, espasticidad en miembros inferiores, ataxia, dismetría y disfagia para líquidos de progresión rápida. La actividad enzimática de *ARSA* en los leucocitos y plasma estaba disminuida. La resonancia magnética reveló desmielinización simétrica de la sustancia blanca cerebral. Los estudios de conducción nerviosa mostraron polineuropatía desmielinizante en las cuatro extremidades. El análisis genético reveló dos variantes probablemente patogénicas en el gen *ARSA*: la primera tipo *nonsense* en *c.643C>T p.Gln215** (heredada del padre) y la otra *missense* en *c.316G>A p.Glu106Lys* (heredada de la madre), ambas asociadas con LDM. **Conclusiones:** el caso resalta la importancia de la caracterización genética en pacientes con LDM, a fin de evidenciar variantes que previamente no habían sido informadas.

Palabras clave: leucodistrofia metacromática, arilsulfatasa A, gen *ARSA*, enfermedad lisosomal, retraso del desarrollo.

ABSTRACT

Introduction: metachromatic leukodystrophy (MLD) is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by mutations in the arylsulfatase A (*ARSA*) gene. We present a case of MLD with a compound heterozygous variant in the *ARSA* gene that has rarely been associated with the infantile form of the disease. **Case description:** male patient, who at 14 months of age presented rapidly progressive developmental delay, characterized by motor and language regression, neurosensory hearing loss, generalized hyporeflexia, spasticity in the lower limbs, ataxia, dysmetria and dysphagia for liquids. *ARSA* enzymatic activity in leukocytes and plasma was decreased. Magnetic resonance imaging revealed symmetrical demyelination of the cerebral white matter. Nerve conduction studies showed demyelinating polyneuropathy in all four limbs. Genetic analysis revealed two probably pathogenic variants in the *ARSA* gene: the first *nonsense* type at *c.643C>T p.Gln215** (inherited from the father) and the other *missense* at *c.316G>A p.Glu106Lys* (inherited from the mother), both associated with MLD. **Conclusions:** this case highlights the importance of genetic characterization in patients with MLD, in order to discover variants that had not been previously reported.

Keywords: metachromatic leukodystrophy, arylsulfatase A, *ARSA* gene, lysosomal disease, developmental delay.

Correspondencia: Lisette Cabarcas-Castro, E-mail: lissethc.c@hotmail.com

Citar como: Cabarcas-Castro L, Ramón-Gómez JL, Espinosa-García E, Suárez-Obando F, Santamaría-Castiblanco N, Martínez-Córdoba N et al. Leucodistrofia metacromática infantil con variante heterocigota compuesta en el gen *ARSA*. Rev Mex Pediatr. 2024; 91(3): 105-109. <https://dx.doi.org/10.35366/119375>

INTRODUCCIÓN

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad genética desencadenada por la deficiencia de la enzima lisosomal arilsulfatasa A (ARSA), responsable de la formación del sulfatido de cerebrosido, componente esencial de la mielina. La deficiencia de ARSA ocasiona la acumulación de glucolípidos sulfatados en las vainas de mielina del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), causando un proceso de desmielinización progresivo.¹ Así mismo, estos metabolitos también se acumulan en hígado, vesícula biliar y riñones.²

La incidencia de las LDM se estima entre 1:40,000 y 1:100,000 nacidos vivos,³ y según la edad de aparición se categoriza en tres subtipos clínicos: infantil tardía (50-60% de los casos), juvenil (20-30%) y del adulto (14-20%). En cualquiera de éstas existe una pérdida progresiva de funciones motoras y cognitivas, que culmina en muerte prematura.⁴

El patrón de herencia es autosómico recesivo, por mutaciones principalmente en el gen de la arilsulfatasa A (gen *ARSA*) en el cromosoma 22q13.3, aunque también se han descrito en el gen de la prosaposina (gen *PSAP*); estas mutaciones afectan la proteína activadora de los esfingolípidos SAP-B (saposina B).⁵ Existe una correlación genotipo-fenotipo en la LDM, de tal forma que la mutación en *ARSA* se asocia con la forma clínica, sin embargo, esta correlación puede ser modificada por variantes genéticas.²

Presentamos un caso de LDM que consideramos es excepcional por su rápida progresión, lo cual pudo ser secundaria a la presencia de una rara variante heterocigota compuesta.

CASO CLÍNICO

Masculino producto de una primera gestación, nacido por parto vaginal a las 38.5 semanas, con peso y talla adecuados al nacer. A los 14 meses muestra datos de un retardo en la marcha y del lenguaje expresivo, acompañado con debilidad en los miembros inferiores. A los 20 meses era evidente un desarrollo motor anormal, hipotonía generalizada, normorreflexia, hiperlaxitud y una respuesta limitada a estímulos verbales, además de habilidades cognitivas y de lenguaje por debajo de lo esperado para su edad.

En los estudios iniciales de resonancia magnética cerebral (RMC), ecocardiograma y ecografía abdominal no se evidenciaron alteraciones. No obstante, los potenciales evocados auditivos indicaron hipoacusia neurosensorial bilateral, atribuida inicialmente a un posible origen

congénito, iniciando rehabilitación con audífono y fonaudiología. Por la aparición posterior de hiporreflexia, se realizó electromiografía donde se detectó polineuropatía sensitivo-motora, de tipo desmielinizante.

Además, se realizó estudio genético por exoma trío que identificó una variante heterocigota compuesta en el gen *ARSA*, conformada por dos variantes probablemente patogénicas: la primera tipo *nonsense* que causa un codón de parada prematuro en *c.643C>Tp.Gln215** (heredada del padre) y la otra *missense* en *c.316G>Ap.Glu106Lys* (heredada de la madre), ambas asociadas con LDM. Con estos hallazgos se solicitaron niveles de arilsulfatasa A en plasma y leucocitos, los cuales estaban disminuidos (actividad de 13%).

En una RMC realizada siete meses después de la primera, se observó alteración de la intensidad de la señal en la sustancia blanca con hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1 (*Figura 1*), sugestivas de desmielinización. Aunque fue considerada como una variante de LDM de inicio infantil tardío, su comportamiento clínico no cumplió con los criterios recomendados para trasplante de médula ósea, por lo cual solo recibió cuidados paliativos y terapia de rehabilitación.

En los meses subsecuentes, a pesar de la atención otorgada por los servicios de neurología pediátrica, genética, nutrición, psicología, fisiatría y fisioterapia, el paciente continuó con el deterioro motor que le impedía la marcha, persistiendo con hiporreflexia, espasticidad de miembros inferiores, ataxia, dismetría y disfagia para líquidos. A los 26 meses de edad, el paciente contrajo neumonía por SARS-CoV-2 y otras complicaciones que le causaron su fallecimiento.

DISCUSIÓN

La sustancia blanca desempeña un papel crucial en el desarrollo cerebral a partir de los dos años de edad, por lo que en el cerebro adulto representa aproximadamente el 40% de su volumen total, destacando su alta concentración de lípidos. La formación de la sustancia blanca o mielinización es esencial para lograr el óptimo de las funciones neurológicas, la cual inicia desde la vida intrauterina y continúa hasta la edad adulta.^{6,7}

La LDM es una enfermedad que afecta la sustancia blanca tanto del SNC como del SNP. Es una enfermedad por almacenamiento lisosomal de sulfátidos (galactosilceramida [GalC] y su forma sulfatada) que interrumpe funciones celulares esenciales como el metabolismo, la señalización, el procesamiento de sustratos, inmunidad innata, entre otros.^{8,9} La acumulación

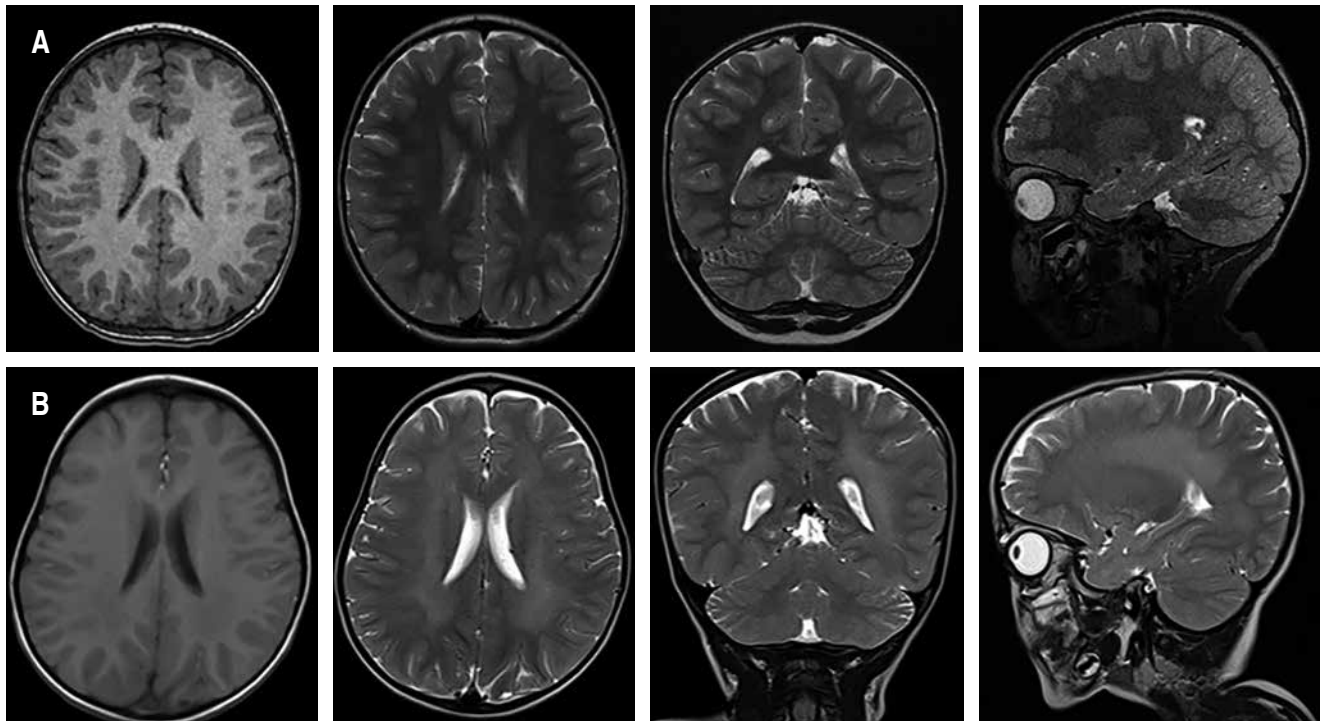


Figura 1: A) Cortes axiales en T1, FLAIR; corte sagital y axial en T2 en la primera resonancia magnética. **B)** Imágenes de resonancia después de siete meses que evidencia alteración de la intensidad de la señal en la sustancia blanca, con hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1.

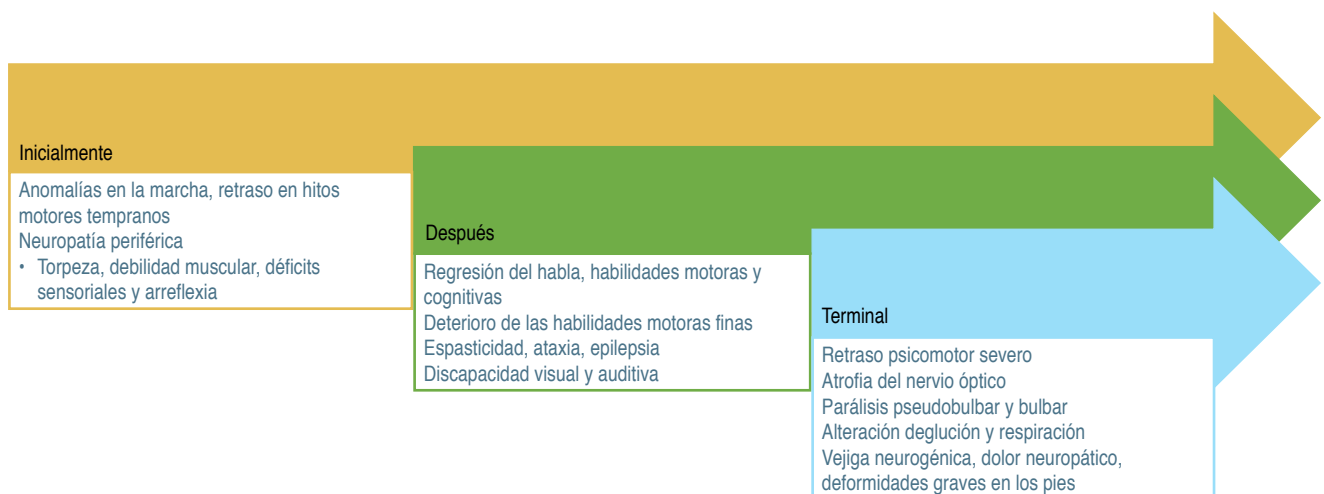


Figura 2: Manifestaciones clínicas de la leucodistrofia metacromática.

Fuente: elaboración propia.

de sulfátidos provoca inestabilidad en la membrana de la mielina, llevando a desmielinización.¹⁰⁻¹³

La LDM se clasifica en tres subtipos clínicos, según la edad de aparición: la infantil tardía, la juvenil y la adulta (< 30 meses, 2.5-16 años y > 16 años, res-

pectivamente). La forma infantil tardía se asocia con disminución rápida y grave de las funciones motoras; mientras que los pacientes con formas juveniles y adultas experimentan una progresión de la enfermedad más lenta (*Figura 2*).^{4,14} Mahmood y colaboradores,¹⁵

informaron sobre 38 pacientes con variedad infantil tardía, donde el 61% manifestó trastornos motores y de la marcha, además que el 39% presentó crisis ictales. Nuestro paciente pudiera ser incluido en esta variante por su edad de inicio, pero con un comportamiento atípico. Inicio de sintomatología antes de los 30 meses, con regresión progresiva de habilidades motoras y del lenguaje, acompañándose de ataxia, y cambio rápido a espasticidad e hiporreflexia, pero no presentó crisis convulsivas.

Los estudios sobre la correlación genotipo-fenotipo en la LDM sugieren que las mutaciones pueden analizarse según la actividad enzimática en cada alelo; aquellos donde es extremadamente baja (alelos O) y aquellos donde es residual (alelos R).¹⁶ La homocigosidad para alelos O suele asociarse con formas graves de inicio infantil tardío, mientras que las combinaciones O/R o R/R se relacionan con formas lentas juveniles o de adultos.³ En nuestro paciente, a pesar de ser una variante heterocigota compuesta, la sintomatología progresó rápidamente, comportamiento raro para este tipo de variante, dado que suele ser encontrado en LDM de inicio adulto, es decir, con un fenotipo no tan grave.^{3,17} Penzien y colegas denominaron como pseudodeficiencia a los pacientes con heterocigosidad compuesta a quienes presentan actividad residual baja, con presentaciones no progresivas, o inclusive como fenotipos neuropsiquiátricos de inicio tardío.^{18,19}

En los estudios de RMC suele encontrarse hiperintensidad confluyente y simétrica en FLAIR de forma difusa en la sustancia blanca periventricular frontal y parietal, con imágenes hipointensas en T1, compatibles con desmielinización.²⁰ Pero, como sucedió con nuestro paciente en su primera RMC, es posible encontrar una neuroimagen normal en estadios iniciales. La alteración en la mielina puede ser establecida con la medición de la velocidad de neuroconducción por electromiografía, donde se observa un patrón de polineuropatía desmielinizante, hallazgo observado en este paciente. Otros estudios recomendados son la ecografía o la tomografía de abdomen, los cuales pueden revelar pólipos vesiculares hiperplásicos asociados al desarrollo de carcinoma de vesícula biliar (no visualizado en el presente caso).²¹

El diagnóstico de LDM se apoya en estudios bioquímicos como encontrar una actividad disminuida de la enzima ARSA en leucocitos y en plasma, tal como se observó en nuestro paciente, así como presencia de sulfátidos en orina.⁸ En el paciente que reportamos, por el comportamiento clínico de polineuropatía desmielinizante, regresión del desarrollo, pero sin hallazgos

imagenológicos se solicitó estudio genético de exoma trío, en el cual se encontró una heterocigosis compuesta por dos variantes probablemente patogénicas en el gen ARSA que apoyó el diagnóstico de LDM.

El tratamiento en la LDM, particularmente en formas presintomáticas, incluye el trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas; sin embargo, su eficacia aún está en debate, especialmente para pacientes con síntomas de inicio en la infancia. El presente caso, dado que tuvo una presentación progresiva de alteraciones del SNC y SNP no se consideró candidato para este procedimiento, tomado en cuenta las recomendaciones de la Red de Leucodistrofia de Estados Unidos de Norteamérica.²²

REFERENCIAS

- McAllister RG, Liu J, Woods MW, Tom SK, Rupar CA, Barr SD. Lentivector integration sites in ependymal cells from a model of metachromatic leukodystrophy: non-B DNA as a new factor influencing integration. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014; 3(8): e187. doi: 10.1038/mtna.2014.39.
- Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29(2): 261-273. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001.
- Wang BL, Lu FL, Sun YC, Wang HJ. Case report: a compound heterozygous mutations in ARSA associated with adult-onset metachromatic leukodystrophy. *Front Neurol*. 2022; 13: 1011019. doi: 10.3389/fneur.2022.1011019.
- Gieselmann V, Krageloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy-an update. *Neuropediatrics*. 2010; 41(1): 1-6. doi: 10.1055/s-0030-1253412.
- Madaan P, Jauhari P, Chakrabarty B, Kumar A, Gulati S. Saposin B-deficient metachromatic leukodystrophy mimicking acute flaccid paralysis. *Neuropediatrics*. 2019; 50(5): 318-321. doi: 10.1055/s-0039-1692646.
- Tomassy GS, Dershowitz LB, Arlotta P. Diversity matters: a revised guide to myelination. *Trends Cell Biol*. 2016; 26(2): 135-147. doi: 10.1016/j.tcb.2015.09.002.
- Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol Rev*. 2019; 99(3): 1381-1431. doi: 10.1152/physrev.00031.2018.
- Sarret C. Leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies in children. *Rev Neurol (Paris)*. 2020; 176(1-2): 10-19. doi: 10.1016/j.neurol.2019.04.003.
- Sheth J, Nair A, Jee B. Lysosomal storage disorders: from biology to the clinic with reference to India. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2022; 9: 100108. doi: 10.1016/j.lansea.2022.100108.
- Ozgen H, Baron W, Hoekstra D, Kahya N. Oligodendroglial membrane dynamics in relation to myelin biogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(17): 3291-3310. doi: 10.1007/s00018-016-2228-8.
- Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6(9): 683-90. doi: 10.1038/nrn1743.
- Plotegher N, Duchon MR. Crosstalk between lysosomes and mitochondria in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol*. 2017; 5: 312809. doi: 10.3389/fcell.2017.00110.

13. Wong YC, Kim S, Peng W, Krainc D. Regulation and function of mitochondria-lysosome membrane contact sites in cellular homeostasis. *Trends Cell Biol.* 2019; 29(6): 500-513. doi: 10.1016/j.tcb.2019.02.004.
14. Eichler FS, Cox TM, Crombez E, Dali CI, Kohlschutter A. Metachromatic leukodystrophy: an assessment of disease burden. *J Child Neurol.* 2016; 31(13): 1457-1463. doi: 10.1177/0883073816656401.
15. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, Escolar M, Sobeih M, Raymond G et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol.* 2010; 25(5): 572-580. doi: 10.1177/0883073809341669.
16. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology.* 2006; 67(5): 859-863. doi: 10.1212/01.wnl.0000234129.97727.4d.
17. Hayashi T, Nakamura M, Ichiba M, Matsuda M, Kato M, Shiokawa N et al. Adult-type metachromatic leukodystrophy with compound heterozygous ARSA mutations: a case report and phenotypic comparison with a previously reported case. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011; 65(1): 105-108. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02169.x.
18. Penzien JM, Kappler J, Herschkowitz N, Schuknecht B, Leinekugel P, Propping P et al. Compound heterozygosity for metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency alleles is not associated with progressive neurological disease. *Am J Hum Genet.* 1993; 52(3): 557-564.
19. Hohenschutz C, Eich P, Friedl W, Waheed A, Conzelmann E, Propping P. Pseudodeficiency of arylsulfatase A: a common genetic polymorphism with possible disease implications. *Hum Genet.* 1989; 82(1): 45-48. doi: 10.1007/BF00288270.
20. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology.* 2009; 72(8): 750-759. doi: 10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
21. Van Rappard DF, Bugiani M, Boelens JJ, van der Steeg AF, Daams F, de Meij TG et al. Gallbladder and the risk of polyps and carcinoma in metachromatic leukodystrophy. *Neurology.* 2016; 87(1): 103-111. doi: 10.1212/WNL.0000000000002811.
22. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S et al. Hematopoietic stem cell transplantation to treat leukodystrophies: clinical practice guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(12): e363-e374. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.09.003.

Consideraciones éticas: el presente reporte de caso fue realizado bajo el consentimiento informado de los padres del paciente, manteniendo la privacidad y el anonimato.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.