

Enfermedad de Van der Knaap (leucoencefalopatía megaencefálica con quistes subcorticales). Informe en un niño mexicano

Dra. Dora Peña-Landín,* Dr. Guillermo Dávila-Gutiérrez,** Dr. Gilberto Gómez-Garza,***
Dr. Miguel Ángel Serna****

RESUMEN

Con el Proyecto Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Mielina y los nuevos conocimientos en genética molecular e imagen, se han descrito nuevas e infrecuentes leucodistrofias que no se habían identificado.

Describimos el caso de un niño mexicano de nueve años de edad con antecedente de consanguinidad en la rama paterna. Padecía un síndrome de deterioro neurológico progresivo con epilepsia. Los estudios de imagen revelaron una leucoencefalopatía generalizada con megaencefalia y quistes bitemporales. En México se han documentado dos casos (Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica). El caso que presentamos es uno de ellos, analizamos sus características clínicas, los estudios de imagen y revisamos la literatura sobre el tema.

Palabras clave: Leucodistrofias, enfermedad de Van der Knapp, leucoencefalopatía, megaencefalia, quistes bitemporales.

ABSTRACT

The advent of the International Project for the Study of Myelin Diseases, the current advances in molecular genetics and the imaging studies, have permitted the diagnosis of infrequent leukodystrophies, not previously identified.

We describe the case of a nine year-old Mexican child with a history of parental consanguinity and a progressive deteriorative neurological syndrome associated with epilepsy. His imaging studies showed generalizad leukodystrophia with bitemporal cysts and megalencephaly. There are only 3 cases reported in Mexico. The one we report is one of them. The purpose of this paper is to alert pediatricians on the diagnosis of this condition and to analyze the clinical, imaging and laboratory characteristics compared with current information in literature.

Key words: Leukodystrophias, Van der Knapp disease, leukoencephalopathy, megalencephaly, bitemporal cysts.

Hace décadas dos corrientes médicas han influido en el estudio y clasificación de todas las enfermedades. La corriente unicista identifica enfermedades con características comunes y

las agrupa por sus principales características. Con este enfoque nace la clasificación antigua, pero aún vigente de las enfermedades neurodegenerativas, que las divide en dos grupos principales: las leucodistrofias o enfermedades degenerativas que afectan fundamentalmente la sustancia blanca del sistema nervioso y las poliodistrofias que afectan principalmente la sustancia gris¹. Años más tarde mejoraron los estudios de imagen y los genéticos; apareció una nueva corriente, la de los divisionistas que reclasificó a las leucodistrofias de acuerdo con el defecto metabólico, estructural o genético. Por ejemplo, la leucodistrofia metacromática se clasifica entre las lipodosis y es debida a una deficiencia enzimática de aril sulfatasa A codificada por el gen 22q12.31¹⁻³. La enfermedad de Alexander se debe a defectos del citoesqueleto de los astrocitos que causa acumulación de fibras de Rosenthal, por lo que es considerada como una alteración de la mielina y del astrocito por mutaciones que codifican la proteína

* Residente de tercer año de Pediatría

** Neurólogo Pediatra

*** Servicio de Radiología. Resonancia Magnética

**** Residente de segundo año de Neurología Pediátrica
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Guillermo Dávila-Gutiérrez. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México DF. Código postal: 04530
gdavilagtz@hotmail.com

Recibido: julio, 2011. Aceptado: septiembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Peña-Landín D, Dávila-Gutiérrez G, Gómez-Garza G, Serna MA. Enfermedad de Van der Knaap (leucoencefalopatía megaencefálica con quistes subcorticales). Informe en un niño mexicano. Acta Pediatr Mex 2011;32(6):359-366.

ácida glial fibrilar, localizadas en el locus 17q21^{1,4}. Ambas corrientes continúan aportando conocimientos y no se contraponen, sino que se complementan en el abordaje y estudio de estas enfermedades.

El Proyecto Mielina se creó en 1989 con el objetivo de financiar la investigación para encontrar la cura de las enfermedades desmielinizantes, como las leucodistrofias y la esclerosis múltiple. La organización fue fundada por Augusto Odone y su esposa, Micaela. Debido a que su hijo "Lorenzo" sufría de adrenoleucodistrofia, que es la más común de las leucodistrofias. Numerosas familias de muchas naciones se sumaron a Odone; no se resignaron a ser víctimas pasivas de estas enfermedades. Fomentaron la cooperación entre los investigadores y dotaron de fondos a los científicos para estudiar y buscar posibles tratamientos de las enfermedades que afectan la mielina⁵. Con el proyecto, el estudio universal de las leucodistrofias ha tomado más importancia y ahora se conocen nuevas enfermedades y se buscan nuevas alternativas de tratamiento.

CASO CLÍNICO

Niño de nueve años de edad, procedente de población endogámica, hijo de padres jóvenes: madre de 25 años, sana y padre de 30 años sano. Dos hermanos sanos. Antecedente de consanguinidad en familia paterna. Fue producto del tercer embarazo de alto riesgo por la edad materna de 16 años. Tuvo adecuado control prenatal. La madre recibió ácido fólico y sulfato ferroso desde el primer trimestre del embarazo que tuvo evolución normal. Parto a término, obtenido mediante cesárea con bloqueo peridural por presentación transversa. No hubo complicaciones. Peso al nacimiento, 2,800 g; talla de 50 cm, respiró y lloró al nacer. Período perinatal sin complicaciones. Esquema de inmunizaciones completo. Desarrollo sicomotor: Fijó la mirada a los dos meses; seguimiento visual a los tres meses, sonrisa social a los cuatro meses; sostén cefálico a los 12 meses, sedestación a los dos años y medio, bipedestación y marcha a los tres años; primeras palabras a los cuatro años, control de esfínteres hasta los seis años; pudo correr a los siete años.

Desde el año de edad los padres notaron aumento progresivo del tamaño de la cabeza del niño. Al año de edad aparecieron crisis parciales que después se generalizaron, se le trató con ácido valproico durante un año y posterior-

mente con diversos antiepilépticos porque no se lograba controlar las crisis.

Exploración física: Peso 27 kg (porcentil 25-50); talla: 126 cm (porcentil 10-25); perímetro cefálico: 60 cm (macrocráneo) (Figura 1); FC: 90, FR 20, TA 90/60 mm Hg; temperatura 36.7 °C. Cooperador, obedece órdenes sencillas; lenguaje ininteligible, periodos de atención cortos. Existe afección global y severa de las funciones cognitivas; retraso mental aún educable; torpeza motora, no hay alteraciones de los pares craneales; fundoscopia normal; aumento del tono muscular; hiperreflexia osteotendinosa universal y Hoffman bilateral, sin Babinski; no hay cambios tróficos, metrías normales y sensibilidad conservada.

Coficiente de desarrollo: físico, tres años seis meses; autoayuda, cinco años diez meses; social, cuatro años; cognitivo, seis años dos meses; comunicación, tres años diez meses. No fue posible realizar sicometría

Estudios de gabinete. Resonancia magnética cerebral (RMC): alteraciones en la señal de toda la sustancia blanca del encéfalo, hipointensa en las secuencias de T1 e hiperintensas en la secuencia de T2, con lesiones clásicas bitemporales (quistes en polos temporales) y tendencia a la encefalomalacia en regiones frontotemporales. Estas alteraciones también afectaban al cerebelo y al puente (Figuras 2, 3, 4). La espectroscopia de lóbulos frontales y temporales muestra disminución del pico de N- acetil



Figura 1. Vistas frontales del paciente. Obsérvese la macrocraneoa, en desproporción con el resto del cuerpo. En la fotografía lateral se ve la desproporción cráneo/cara. La frente es pequeña por la implantación baja del cabello. El trofismo es normal.

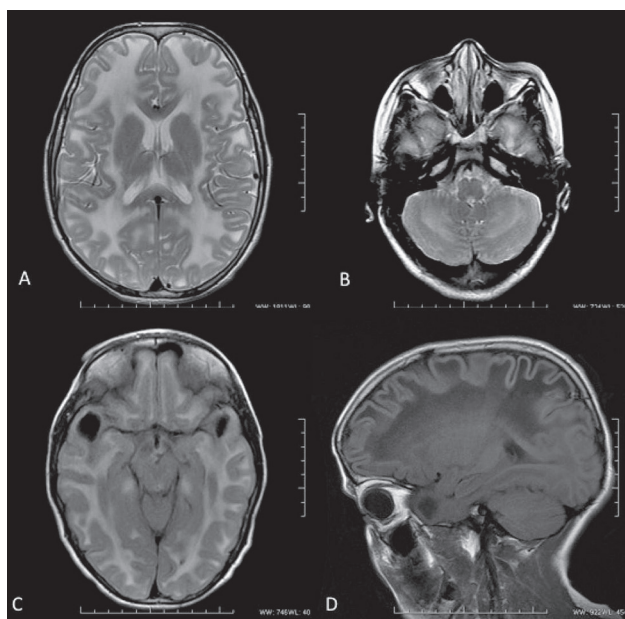


Figura 2. A) Imagen axial de resonancia magnética en T2 donde se observa una señal anormal de la sustancia blanca cerebral, que no respeta a las fibras U subcorticales. B) T2 axial que muestra extensión a la sustancia blanca cerebelosa. C) En la imagen axial T2 FLAIR se visualizan quistes subcorticales anterotemporales con señal similar al LCR. D) Imagen sagital T1 que caracteriza la anomalía de la sustancia blanca como disminución en la señal.

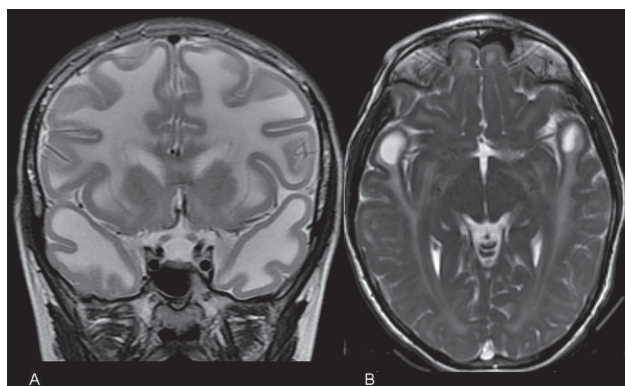


Figura 3. Obsérvese el incremento en la señal de la sustancia blanca involucrada y de los quistes subcorticales temporales en las secuencias en T2 coronal (A) y FIESTA axial (B).

aspartato y moderado incremento en los picos de colina y miocitol, sin pico de lactato (Figura 5).

Electroencefalograma durante el sueño: alteración paroxística generalizada por la presencia de brotes de ondas agudas y ondas lentas delta – theta de 1.5 a 4 Hertz, de alto voltaje dentro de una actividad de base lenta y desor-

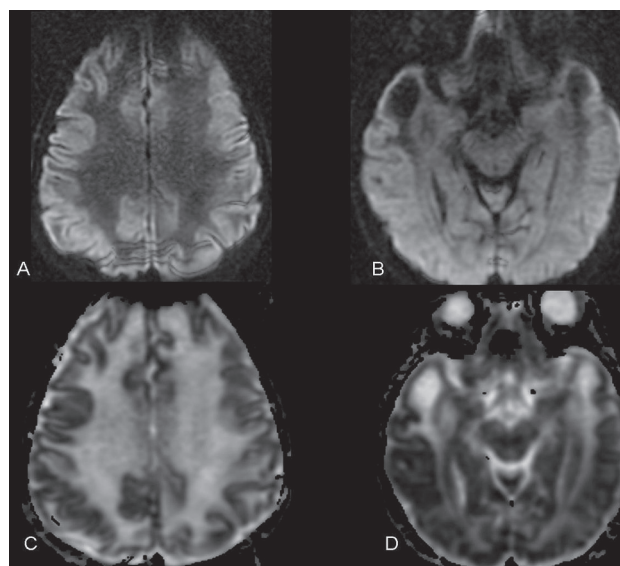


Figura 4. A y B secuencias de Difusión (DWI), sin restricción, con disminución de señal en la sustancia blanca y en lesiones quísticas de los polos temporales. C y D Aumento en los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC).

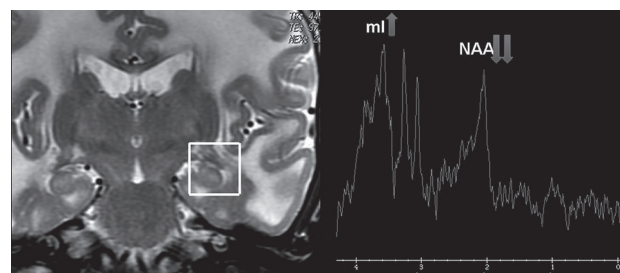


Figura 5. Espectroscopía univoxel (TE=35ms) de la región temporal: disminución del N-acetil aspartato con incremento en el mioinositol sin pico de Lactato. (NAA / Cr 0.89, mI/Cr 1.03).

ganizada (patrón encefalopático). Potenciales provocados visuales alterados con dispersión de la respuesta cortical en forma bilateral. Potenciales provocados auditivos normales. Neuroconducción motora y sensitiva de los nervios mediano y tibial bilaterales normales.

ANÁLISIS

Una nueva leucodistrofia con megalencefalia y quistes subcorticales (MLC) fue descrita en 1995 por Van der Knaap (enfermedad de Van der Knaap: EVK), en el contexto del concepto “Vanishing White Matter Disease”^{1,6} (Cuadro 1). Es un padecimiento infrecuente a nivel universal y nacional;

sin embargo, en poblaciones endogámicas de la India su frecuencia aumenta considerablemente⁷. En México, hay muchas poblaciones endogámicas y como en nuestro caso, la consanguinidad puede ser un antecedente importante. Es probable que la EVK no se esté diagnosticando; en la reunión anual de la Sociedad Mexicana de Neurología en Aguascalientes este año, se presentaron dos casos⁸.

La EVK se hereda en forma autosómica recesiva por mutaciones en el locus 22qtel del gen MLC1, que expresa una proteína integral de las membranas de células gliales y neuronas. Los análisis de secuencia han demostrado que existen mutaciones hasta en 60 a 70% de los afectados¹⁻⁷.

Entre las leucoencefalopatías de la sustancia blanca, los trastornos de la mielinización, y entre ellos las leucodistrofias son frecuentes en la neurología pediátrica. Aunque clásicamente se han clasificado según su defecto metabólico, en la actualidad la RMC y los estudios neurogenéticos permiten al clínico llegar a un diagnóstico más preciso, con lo que se está reclasificando a estas entidades (Cuadro 1).

En el grupo de las leucoencefalopatías de etiología desconocida se encuentran las denominadas leucodistrofias indeterminadas (LDI) que como en el caso presente, comienzan en la infancia, tienen un curso lentamente progresivo y alteraciones en el estudio de imagen⁷. El estudio y la investigación de los patrones anormales que muestra la RMC han permitido reconocer dos nuevas entidades clínicas en el grupo de las LDI: La leucodistrofia con megalencefalia y quistes temporales o leucoencefalopatía megalencefálica (LMC), descrita por Van der Kaap en 1995 y el síndrome CASH: ataxia infantil con hipomielinización central, ambas dentro del contexto de "vanishing white matter disease"^{1,7,8}.

En un informe de nueve casos de LDI con una evolución promedio de 13 años, estudiados por el grupo de trabajo europeo de enfermedades desmielinizantes (ENBDD), aplicando el protocolo ENBDD (European Network on Brain Dysmyelinating Diseases), Santos y Campos agregan nueve casos a los 340 informados previamente por el grupo de estudio; de estos nueve casos sólo uno cumplió con los criterios diagnósticos de enfermedad de Van der Kaap (EVK)(LMC)⁹. La mayoría de los casos informados son casos únicos; solamente Topcu y cols. informaron 12 casos en 1998; tenían antecedentes de consanguinidad en los padres y cinco hermanos afectados. En el presente caso, existía el antecedente de consanguinidad en los familiares de la rama paterna; y no había otros miembros afectados⁷.

Se ha visto que en poblaciones donde existía consanguinidad o endogamia puede ser mayor la frecuencia de la enfermedad. Estudios población en la India, específicamente en la etnia Agrawals se han demostrado una mayor frecuencia de LMC por el alto grado de consanguinidad en esa población¹⁰.

Debido a estos conocimientos se justificó considerar que la LMC se hereda en forma autosómica recesiva y los estudios genéticos han demostrado la participación del gen MLC-1 del cromosoma 22 (22qtel) encargado de regular una proteína oligomérica que forma parte del complejo gliocoproteína distrofina y que se compone de 377 aminoácidos, encargada del transporte transmembrana de células endoteliales, gliales y neuronas. Considerar a la enfermedad de LMC sólo como una leucoencefalopatía es un error; el término LMC solamente es descriptivo. En realidad el mecanismo fisiopatológico indica que es una entidad más compleja ya que también afecta a las neuronas y a los oligodendrocitos. El daño de la membrana es ostensible en los astrocitos, en las células endoteliales y ependimarias; se afecta la barrera hematoencefálica y causa disfunción en la homeostasis de líquido y electrolitos^{11,12}.

Se han descrito varias mutaciones del gen MLC-1 (por lo menos ocho) y se han correlacionado con el fenotipo. Sin embargo, no en todos los casos se ha confirmado la mutación, por lo que el estudio de genética molecular no es indispensable para realizar el diagnóstico; si como en el caso presente se cumplen los criterios para su diagnóstico.

Se ha demostrado también una disfunción de los oligodendrocitos, ya que los astrocitos encargados de regular su supervivencia y la de sus precursores está afectada y repercute en la integridad del proceso de mielinización del encéfalo en desarrollo¹³. Los oligodendrocitos y sus precursores son sumamente susceptibles a sustancias citotóxicas y al daño oxidativo. Según Wilke y cols. el astrocito afectado propaga el daño a las células precursoras del oligodendrocito y al oligodendrocito mismo, al liberar glutamato¹⁴. Se ha comprobado que el incremento en el espacio extracelular de glutamato activa y revierte al co-transportador glutamato/cisteína del oligodendrocito, originando disminución de glutatiónina e incrementando el estrés oxidativo y la muerte prematura del oligodendrocito que puede llevar a la cavitación de la lesión¹⁵. La formación de "astrocitos reactivos" ha sido reconocida en varias condiciones patológicas (Cuadro 2).

Cuadro 1. Clasificación de las leucodistrofias de acuerdo a la forma en que se afecta la sustancia blanca

<i>Demielinización</i>	<i>Hipomielinización</i>	<i>Degeneración espongiforme</i>
Adrenoleucodistrofia	Enfermedad de Pelizaeus Merzbacher	Enfermedad de Canavan
Leucodistrofia de células globoides	Enfermedad de Alexander	VEL(Vacuolating Leukoencephalopathy):
Leucodistrofia metacromática	CASH	CASH
	Déficit de proteína básica de mielina	Van der Knaap (Leucoencefalopatía megaencefálica con quistes subcorticales)

Cuadro 2. Leucodistrofias relacionadas con disfunción astro/glial

<i>Leucodistrofias</i>	<i>Gen</i>	<i>Tipo de herencia</i>	<i>Mecanismo del daño</i>
Alexander	GFAP	Autosómica dominante	Disfunción del astrocito y acúmulo de fibras de Rosenthal.
CACH	EIFB5	Autosómica recesiva	Disfunción de astrocitos y oligodendrocitos.
LMC	MLC1	Autosómica recesiva	Afección del transporte transmembrana de las células astro/gliales.

La EVK se conforma por una tríada muy característica: LMC que permite realizar el diagnóstico aún sin el estudio genético molecular^{6,16,17}. Hasta el momento la enfermedad es más frecuente en Turquía, Israel y en la India^{7,10,18}. En nuestro paciente no había antecedentes de familiares de estas nacionalidades.

En el Cuadro 3 se comparan los datos clínicos y de imagen de nuestro paciente con los de otras leucoencefalopatías con degeneración espongiforme y se concluye que las características clínicas y de imagen corresponden a una LMC o EVK.

El macrocráneo se debe a megaencefalia metabólica y en ocasiones está presente desde el nacimiento, pero es más frecuente que se desarrolle durante el primer año de vida; es de grado variable y hasta 4 a 6 desviaciones estándar por arriba de la media. El crecimiento del cráneo tiende a estabilizarse después del año de vida, pero siguiendo un continuo paralelo al percentil 98^{18,19}.

El neurodesarrollo es normal al inicio o discretamente retrasado, para continuar con un deterioro de la motricidad que lleva al paciente a postrarse en silla de ruedas durante la adolescencia. En forma paralela, aunque con más lentitud, se pierden las funciones intelectuales hasta llegar al retraso mental. En nuestro paciente, por lo acentuado de su discapacidad intelectual solamente fue posible evaluar su coeficiente de desarrollo. El lenguaje se torna disártrico y se hacen aparentes problemas de aprendizaje y de comprensión que llevan al paciente hasta tener que vivir en custodia de un familiar o tutor. Conforme transcurre el tiempo los enfermos desarrollan trastornos de la deglución

por parálisis pseudobulbar. La torpeza motora es evidente desde las primeras etapas de la enfermedad y cada vez es más importante; se agrega ataxia y en ocasiones signos extrapiramidales como distonías, atetosis o ambas. Durante los primeros meses de la vida aparecen alteraciones del tono muscular; la hipertonia con signos piramidales evoluciona a la espasticidad y a la diplejía espástica inferior. En forma lenta y paulatina se presentan la demencia, la discapacidad motora y con relativa frecuencia la epilepsia. Puede exacerbarse el cuadro si ocurren traumatismos craneoencefálicos leves^{1,20-23}. No son frecuentes las crisis epilépticas; cuando aparecen son parciales o parciales complejas con o sin generalización; usualmente son fáciles de estabilizar. El electroencefalograma puede mostrar descargas de puntas, ondas lentas o complejos de punta-onda que con el tiempo se entremezclan con un ritmo lento de alto voltaje⁶⁻⁸.

Algunos pacientes fallecen en la segunda o tercera década de la vida; ocasionalmente sobreviven hasta la cuarta década. El tratamiento es sintomático, con antiepilépticos, terapia física y educación especial. Son importantes las medidas preventivas y paliativas en los casos avanzados^{9,22}.

La RMC muestra datos típicos; se caracterizan por: anomalías en la materia blanca, la cual luce aspecto edematoso difuso con demielinización homogénea de distribución supratentorial bilateral que suele respetar las estructuras centrales y acompañarse de quistes subcorticales, localizados en el área temporal anterior o fronto-parietal y que como en el presente caso pueden alcanzar una dimensión considerable. Con el tiempo, las

lesiones edematosas de la sustancia blanca disminuyen y se acentúa la atrofia cerebral. Ocasionalmente la intensidad de la señal de la sustancia blanca puede ser casi normal. La imagen ponderada en la difusión muestra un incremento en la capacidad de difusión de la sustancia blanca y en la espectroscopia se puede demostrar disminución del pico de n- acetil aspartato y de su relación con la colina y de la relación colina /creatinina ²⁴⁻²⁷.

En los casos típicos, los datos clínicos y las alteraciones que muestra la RMC son suficientes para el diagnóstico ^{1,6 24,25}. No es necesaria y no está indicada la biopsia cerebral con cirugía estereotáxica, más aún si se toma en cuenta que es posible realizar el estudio de genética molecular. Los estudios histológicos del encéfalo han mostrado numerosas vacuolas en la parte externa de las vainas de mielina (degeneración espongiiforme), lo que sugiere que hay una división de éstas o una compactación incompleta ²⁸⁻³⁰.

El diagnóstico diferencial es limitado: incluye a la enfermedad de Canavan, la enfermedad de Alexander, la gangliosidosis GM 2 que se inicia en la infancia, la aciduria 2 L- hidroxiglutarica, aciduria glutárica tipo 1 y la deficiencia de merosina. Sin embargo, ninguna de estas enfermedades comparte todas las características de la RMC en la LMC. Tanto las características clínicas como su evolución son diferentes. Si el perímetro cefálico es normal durante el primer año de vida y existe una leucoencefalopatía lentamente progresiva con ataxia y preservación o leve afectación de las funciones cognitivas es muy probable que no se trate de LMC, sino de un enfermedad de CACH (Cuadro 3).

TRATAMIENTO

La EVK no tiene un tratamiento específico. La prevención es fundamental evitando la consanguinidad, la endogamia y favoreciendo el diagnóstico oportuno del embarazo con riesgo de desarrollar la enfermedad ^{16,19,26}. Establecido el diagnóstico, el tratamiento debe ser interdisciplinario, integral e individualizado, cada uno de los problemas debe ser tratado, incluyendo la epilepsia, con objeto de ofrecer al paciente la mejor calidad de vida posible.

CONCLUSIONES

1. Los nuevos protocolos de estudio para el paciente con leucodistrofia han permitido diagnosticar entidades como la LMC.
2. La LMC se considera actualmente como una nueva entidad entre las leucodistrofias indeterminadas. Existe en nuestro país y por el momento su diagnóstico se realiza correlacionando los datos clínicos con los de imagen.
3. El estudio molecular es positivo en el 70% de los casos, lo que hace pensar que otros genes participan en la génesis de la enfermedad.
4. Esta enfermedad es más que una leucodistrofia, ya que afecta a los astrocitos, a las células endoteliales y ependimarias que finalmente causan la muerte prematura del oligodendrocito y sus precursores.
5. La LMC debe considerarse en el diagnóstico diferencial de niños con macrocráneo y leucoencefalopatía.

Cuadro 3. Comparación de los datos del paciente con otras leucoencefalopatías capaces de originar degeneración espongiiforme

Característica	LMC	CACH*	Canavan	Paciente
Macrocráneo por megaencefalia	Sí	No	Sí	Sí
Ataxia	Sí	Sí	No es habitual	Leve Torpeza motora
Espasticidad	Sí	Sí	Hipotonía	Sí
Epilepsia	Sí	Sí, no es predominante	Sí	Sí
Deterioro motor	Lento	Lento	Rápido	Lento
Deterioro intelectual	Lento	Muy lento o mínimo	Severo	Lento Demencia
Atrofia óptica	No	No	Sí	No
RMC	Grandes quistes	Degeneración espongiiforme	Degeneración espongiiforme	Grandes quistes

* Mielinopatía central difusa: ataxia, hipomielinización

6. El consejo genético es importante por el riesgo potencial de que se repita el problema en la misma familia.
7. Debido a su mayor frecuencia en poblaciones endogámicas con o sin consanguinidad demostrada, el embarazo debe considerarse de alto riesgo y estudiarse con ultrasonido de alta resolución para identificar el macrocráneo in útero y planear el aborto terapéutico.

Proponemos:

La necesidad de contar con asociaciones médicas que ayuden al estudio y tratamiento de estos pacientes, creando protocolos de estudio que culminen con la identificación de estos casos considerados “raros” y que en realidad en México no se han estudiado suficientemente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Internacional Chile Neurology Association. Leukodystrophies. 1ª ed. London: Mac Keith Press; 2011.
2. Gieselmann V, Franken S, Klein D. Metachromatic leukodystrophy: Consequences of sulphatide accumulation. *Acta Paediatr* 2003;suppl 92:74-9.
3. Gieselmann V, von Figura K. Metachromatic leukodystrophy. 1ed New York: Mc Graw Hill; 2000.
4. Li R, Johnson A, Van der Knaap M, Rodriguez D, Boespflug-Tanguy O, Gorospe J, et al. Propensity for paternal inheritance of de novo mutations in Alexander disease. *Hum Genet* 2006;119:137-44.
5. www.myelin.org
6. Van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, van Nieuwenhuizen O, Arts WF, Hoogenraad F, et al. Leukoencefalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol* 1995;37:324-34.
7. Topcu M, Saatci I, Topcuoglu M. Megalencephaly and leukodystrophy with mild clinical course: a report on 12 new cases. *Brain Dev* 1998;20:142-53.
8. Resúmenes de trabajos libres en cartel de la XX Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica. *Rev Mex Neuroc* 2011;2:102-11.
9. Santos Moreno M, Campos Castello J. Leucodistrofias indeterminadas. Un nuevo caso de leucoencefalopatía vacuolizante con macrocefalia. IX Congreso anual de la AINP. Conferencia Premio Dr. Benito Yelin. *Rev Neurol* 2002;34(1):19-27.
10. Singhal BS, Gursahani RD, Udani VP, Biniwale A. Megalencephalic leukodystrophy in an Asian Indian ethnic group. *Pediatr Neurol* 1996;14:291-6.
11. Teijido O, Martínez A, Pusch M. Localization and functional analysis of the MLC1 protein involved in megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2004;13:112-17.
12. Sofroniew MV. Reactive astrocytes in neuronal repair and protection. *Neuroscientist* 2005;11:400-7.
13. Gard AL, Burrell M, Pfeiffer S, Rudge J, Williams W. Astroglial control of oligodendrocyte survival mediated by PDGF and leukemia inhibitory factor-like protein. *Development* 1995;121:2187-97.
14. Wilke S, Thomas R, Allcock N, Fern R. Mechanism of acute ischemic injury of oligodendroglia in early myelinating white matter: the importance of astrocyte injury and glutamate release. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:872-81.
15. Brucklacher RM, Vannuci R, Vannuci S. Hypoxic preconditioning increases brain glycogen and delays depletion from hypoxia-ischemia in the immature rat. *Dev Neurosci* 2002;24:411-7.
16. Duarri A, Teijido O, López-Hernández T, Scheper G, Barriere H, Boor I, et al. Molecular pathogenesis of megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts: mutations in MLC1 cause folding defects. *Human Molecular Genetics*, 2008;17:3728-39.
17. Leegwater FA, Boor P, Yuan B. Identification of novel mutations in MLC1 responsible for megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts. *Hum Genet* 2002; 110: 279-83.
18. Ben-Zeev B, Gras V, Kushnir T, Shalev R, Hoffman CH. Vacuolating megalencephalic leukoencefalopathy in 12 Israeli patients. *J Child Neurol* 2001;16:93-9.
19. Blattner R, Von Moers A, Leegwater PA, Hanefeld FA, Van Der Knaap MS, Barth P, et al. Clinical and genetic heterogeneity in megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts (MLC). *Neuropediatrics* 2003;34:215-8.
20. Boor I, Nagtegaal M, Kamphorst W, van der Valk P, Pronk J. MLC1 is associated with the dystrophin-glycoprotein complex at astrocytic endfeet. *Acta Neuropathol* 2007;114:403-10.
21. Boor PK, de Groot K, Waisfisz Q, Kamphorst W, Oudejans C. MLC1: a novel protein in distal astroglial processes. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:412-9.
22. Iija Boor PK, de Groot K, Mejaski-Bosnjak V, Brenner C, van der Knaap M. Megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts: an update and extended mutation analysis of MLC1. *Hum Mutat* 2006;27:505-12.
23. Leegwater PA, Yuan BQ, van der Steen J, Mulders J, Konst AA, Boor PK, Mejaski-Bosnjak V. Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet* 2001;68:831-8.
24. Saijo H, Nakayama H, Ezoe T, Araki K, Sone S, Hamaguchi H, et al. A case of megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts (van der Knaap disease): molecular genetic study. *Brain Dev* 2003;25:362-6.
25. Van der Knaap MS. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. *Radiology* 2006;241:510-17.
26. Chandrashekar HS, Guruprasad A, Jayakumar P, Srikanth S, Taly A. Megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts: MRI and proton spectroscopic features. *Neurol India* 2003;51:525-7
27. De Stefano N, Balestri P, Dotti MT, Grosso S, Mortilla M, Sethi P, et al. Severe metabolic abnormalities in the white matter of patients with vacuolating megalencephalic leukoencefalopathy with subcortical cysts. A proton MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001;248:403-9
28. Van der Knaap MS, Barth P, Vrensen G, Valk J. Histopathology of an infantile-onset spongiform leukoencefalopathy with a discrepantly mild clinical course. *Acta Neuropathol (Berlin)* 1996;92:206-12.

29. Yalcinkaya C, Yuksel A, Comu S, Kilic G, Cokar O, Halaton R, et al. Epilepsy in vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Seizure* 2003;12:388-96.
30. Cavalcanti C, Nogueira A. Síndrome de Van der Knaap Megalencefalia com leucodistrofia a respeito de dois casos na mesma família. *Arq Neuropsiquiatr (Brasil)* 2000;58(1):157-61.



*Una enfermedad
del cuerpo y de
la mente*

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON IAP

La Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington (AMEH) es la primera y única institución que brinda apoyo y asistencia a pacientes y familiares que viven con este padecimiento.

¿Sabe qué servicios asistenciales brinda la AMEH?

- | | | |
|----------------------|------------------|---------------------|
| *Terapia ocupacional | *Fisioterapia | *Psicoterapia |
| *Terapia de lenguaje | *Terapia musical | *Terapia espiritual |
| *Servicio médico | *Terapia de yoga | *Cuidador |

- * Alimentación a los que asistan a terapias a la AMEH
- * Distribución de medicamentos, pañales y suplementos alimenticios
- * Apoyo con equipo (camas de hospital, colchones de agua, etc.)
- * Información, orientación y apoyo psicológico sobre la enfermedad de Huntington
- * Ayuda con pasajes para asistir a terapias en la Asociación
- * Entrega de una despensa mensual por paciente

Informes:

Tesoreros 97 esquina Cuauhtémoc,
Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, CP 14050
Tel.: (55) 5424-3325. Fax: (55) 5424-3189