

**PRESENTACIÓN DE CASO**

**Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (enfermedad de Van der Knaap)**

**Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (Van der Knaap disease)**

**Dr. Hugo Hernán Abarca Barriga,<sup>I</sup> Dra. María del Carmen Castro Mujica,<sup>II</sup> Dra. Bertha Elena Gallardo Jugo<sup>I</sup>**

<sup>I</sup>Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN). Lima, Perú.

<sup>II</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

---

**RESUMEN**

La leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales es un desorden genético autosómico recesivo, debido a mutaciones en los genes *megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst 1* (MLC1) o *hepatocyte cell adhesion molecule* (HEPACAM). Esta enfermedad de la sustancia blanca se caracteriza por macrocefalia de inicio temprano, deterioro motor y mental progresivo, ataxia y crisis epilépticas. La resonancia magnética nuclear muestra edema, compromiso difuso de la sustancia blanca y quistes subcorticales frontotemporales. Se presenta el primer caso reportado en Perú, de una niña con hallazgos clínicos y de la resonancia magnética nuclear típicos, con mutaciones heterocigotas en el gen MLC1.

**Palabras clave:** leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales, enfermedad de Van der Knaap, gen MLC1.

---

**ABSTRACT**

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts is a recessive autosomal genetic disorder, due to mutations in the gen megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst 1 (MLC1) or hepatocyst cell adhesion molecule (HEPACAM). This white matter disease is characterized by macroencephaly of early onset, progressive motor or mental deterioration, ataxia and epileptic crises. Magnetic resonance

imaging shows edema, diffuse compromise of the white matter and frontotemporal subcortical cysts. Here is the first case reported in Peru; it is a girl with clinical findings and typical findings disclosed in the nuclear magnetic resonance imaging in addition to heterocytotic mutations in the gen MLC1.

**Key words:** megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, van der Knapp disease, gen MLC1.

---

## INTRODUCCIÓN

La leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (MLC), descrita por *Marjo van der Knaap* en 1995, es un desorden genético con patrón de herencia autosómico recesivo (MIM # 604004). Las manifestaciones clínicas comienzan entre los 2 meses a 10 años de edad, con una mayor incidencia durante los primeros 5 años de vida. La expectativa de vida rara vez sobrepasa la segunda década de vida.<sup>1</sup> Se caracteriza por macrocefalia de inicio temprano, predominantemente en el primer año de vida, el deterioro neurológico lento y progresivo, la ataxia, las crisis epilépticas, la espasticidad y la regresión de las funciones motoras y mentales (pérdida de la habilidad para caminar y retraso en el aprendizaje).<sup>1</sup>

En la resonancia magnética nuclear (RMN) se evidencia el compromiso difuso y simétrico de la sustancia blanca, quistes subcorticales preferentemente en la región frontotemporal, y sin compromiso de la sustancia gris.<sup>2</sup> En la biopsia cerebral de la sustancia blanca se encuentran cambios espongiiformes, relacionados con la presencia de vacuolas ubicadas entre la capa externa laminar de la vaina de mielina, provocado por un deterioro en la formación o el mantenimiento de esta.<sup>3</sup> El diagnóstico se establece con las características clínicas y los hallazgos típicos de la RMN.<sup>1</sup>

Se debe a mutaciones en cualquiera de los genes MLC1 y HEPACAM en el 75 y 20 % de los casos respectivamente.<sup>3-5</sup> Rara vez las mutaciones pueden ser bialélicas (dos alelos diferentes) en los genes MLC1 y HEPACAM. Se han observado pacientes con un patrón de herencia autosómico dominante, provocado por mutaciones monoalélicas (una de las dos copias) en el gen HEPACAM, que denominan el fenotipo MLC2B.<sup>5</sup>

La proteína MLC1 es oligomérica, y se encuentra en la membrana celular, casi exclusivamente en el encéfalo, principalmente a nivel de la unión celular astrocito-astrocito.<sup>4,6</sup> Esta proteína interactúa con los componentes del complejo de glicoproteínas asociadas a la distrofina y la caveolina.<sup>7</sup> La mutación del MLC1 podría provocar una disfunción del astrocito en el mantenimiento de la homeostasis del fluido extracelular,<sup>8</sup> así como la vacualización de los astrocitos.<sup>9,10</sup>

## CASO CLÍNICO

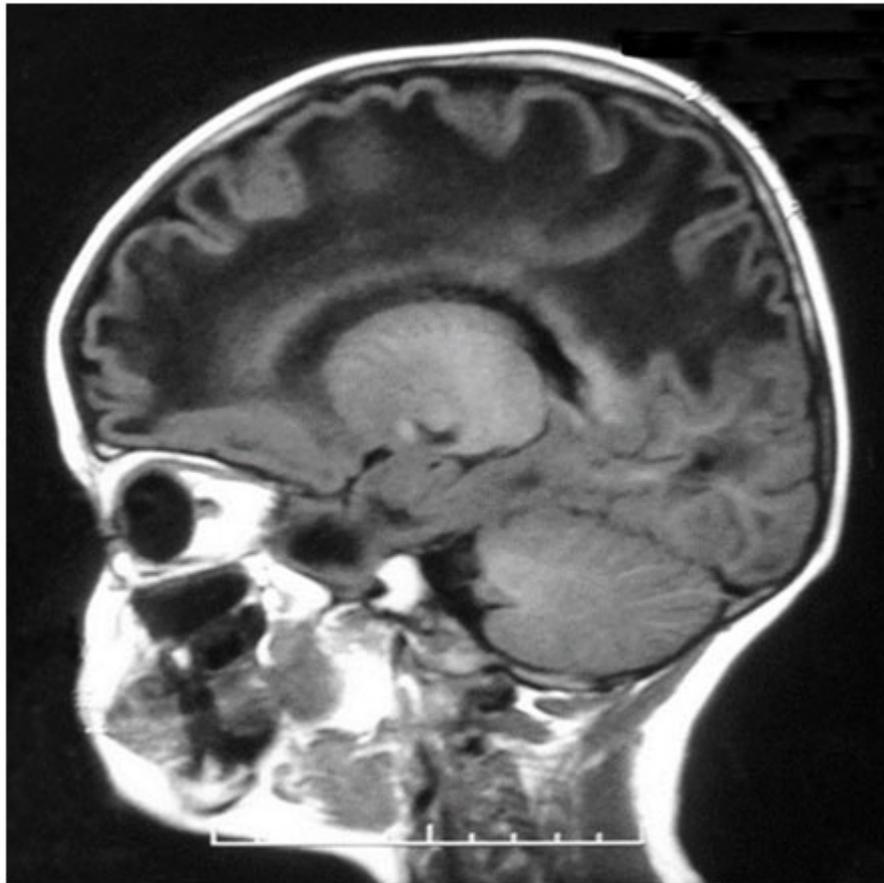
Niña de 3 años y 7 meses de edad, sin antecedentes prenatales de importancia, ni consanguinidad entre sus progenitores. Nacida de parto eutócico, con peso al nacer de 3 200 g, sin información de la talla y el perímetro cefálico (PC). Caminó a los 18 meses.

A los 2 años de edad sufre una caída y se golpea la cabeza, a partir del cual presentó convulsiones tónico-clónicas en 3 oportunidades, con intervalos de varios meses entre

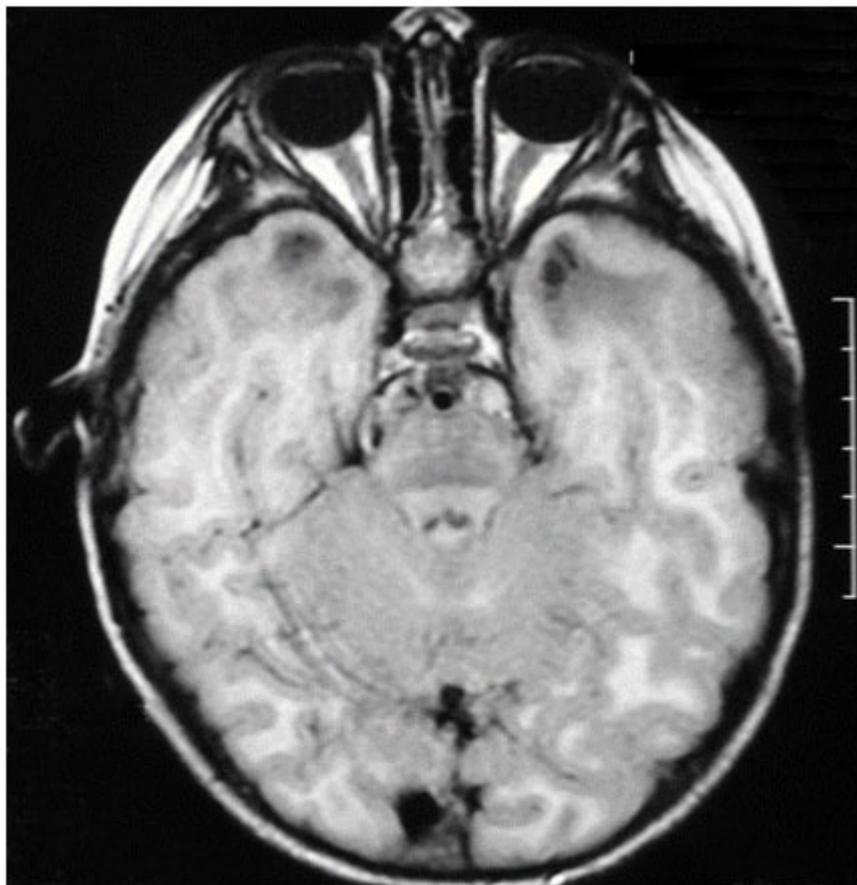
---

cada una, eventos que fueron controlados con fenitoína. Al examen clínico se observó macrocefalia (PC= 56,5 cm, > p97), facies con frente levemente protruida, epicanto bilateral y mentón cuadrado; su marcha era inestable con base de sustentación amplia y ataxia.

La RMN mostraba edema difuso de la sustancia blanca, con señal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) de forma simétrica, respetando corteza y ganglios basales. Además, se evidenciaron quistes subcorticales bilaterales en ambas regiones frontotemporales. La espectroscopia de la RMN fue normal, así como la electromiografía y los exámenes bioquímicos (figuras 1 y 2).



**Fig. 1.** Resonancia magnética nuclear (RMN) en FLAIR, corte sagital, en el que se observa edema difuso y señales hiperintensas a nivel subcortical de lóbulo temporal y parietal, que indican la presencia de quistes.



**Fig. 2.** Resonancia magnética nuclear (RMN) en T1, corte transversal, en el que se observa edema difuso y señales hipointensas, que significan la presencia de quistes subcorticales a nivel de lóbulos temporales.

El secuenciamento génico se realizó en *University Medical Center Amsterdam*, el cual reveló las mutaciones heterocigotas en el gen MLC1 siguientes: c.206C>T, p.Ser69Leu y c.629T>A, p.Val210Asp.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades de la sustancia blanca representan un grupo muy importante dentro del campo de la neurología pediátrica. La MLC es un trastorno debido a mutaciones en los genes MLC1 y/o HEPACAM, que causan el deterioro en la formación o mantenimiento de la mielina, explicando los hallazgos clínicos y de RMN presentes en los pacientes afectados. La macrocefalia, la ataxia, las crisis epilépticas, la declinación en las habilidades motoras y mentales, y el consecuente deterioro neurológico progresivo, son características clínicas típicas de la MLC, y fueron encontrados en esta paciente, así como las alteraciones en la sustancia blanca y la presencia de quistes subcorticales temporales en la RMN; ambos, la clínica y los hallazgos en la RMN, permitieron hacer el diagnóstico de esta entidad. El diagnóstico

de MLC, por los hallazgos en la RMN, se debió realizar cuando en la paciente se detecta retardo psicomotor y macrocefalia.<sup>11,12</sup>

El secuenciamiento del gen MLC1 permitió hallar 2 mutaciones heterocigotas en la paciente: c.206C>T, p.Ser69Leu y c.629T>A, p.Val210Asp, ambas previamente descritas en otros casos de MLC.<sup>12</sup> Se han descrito más de 50 mutaciones en el gen MLC1 sin poder definir una correlación genotipo-fenotipo.<sup>13</sup> La madre es portadora heterocigota para la mutación c.629T>A, p.Val210Asp. No se pudo contar con el ADN del padre y confirmar su heterocigosidad.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con la enfermedad Alexander, aciduria glutárica tipo I, gangliosidosis GM1 y GM2, enfermedad Cannavan, distrofia muscular congénita, variante por deficiencia de merosina y síndrome de ataxia infantil con hipomielinización central.<sup>14</sup>

## Agradecimientos

A la Profesora Dra. *M.S. van der Knaap* y su equipo de investigadores del Departamento de Neurología Infantil de la *Vrije Universiteit (VU), University Medical Center Amsterdam*, quienes realizaron el estudio molecular del gen MLC1.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, van Nieuwenhuizen O, Arts WF, Hoogenraad F, et al. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol.* 1995;37:324-34.
2. Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A, Filocamo M, Tortori-Donati P. Genetic Disorders Affecting White Matter in the Pediatric Age. *American Journal of Medical Genetics.* 2004;129B:85-93.
3. Leegwater P, Qiang Yuan B, van der Steen Y, Mulders J, Könst A, Boor I, et al. Mutations of MLC1 (K1AA0027), Encoding a Putative Membrane Protein, Cause Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts. *Am J Hum Genet.* 2001;68:831-8.
4. Leegwater FA, Boor PK, Yuan BQ, van der Steen J, Visser A, Konst AA, et al. Identification of novel mutations in MLC1 responsible for megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Genet.* 2002;110:279-83.
5. López-Hernández T, Ridder MC, Montolio M, Capdevila-Nortes X, Polder E, Sirisi S, et al. Mutant GlialCAM causes megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, benign familial macrocephaly, and macrocephaly with retardation and autism. *Am J Hum Genet.* 2011 Apr 8;88(4):422-32.
6. Teijido O, Casaroli-Marano R, Kharkovets T, Aguado F, Zorzano A, Palacín M, et al. Expression patterns of MLC1 protein in the central and peripheral nervous systems. *Neurobiology of disease.* 2007;26:532-45.

7. Lanciotti A, Brignone M, Camerini S, Serafini B, Macchia G, Raggi C, et al. MLC1 trafficking and membrane expression in astrocytes: Role of caveolin-1 and phosphorylation. *Neurobiology of Disease*. 2010;37:581-95.
8. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience*. 2004;129:877-96.
9. Duarri D, Lopez de Heredia M, Capdevila-Nortes X, Ridder M, Montolio M, López-Hernández T, et al. Knockdown of MLC1 in primary astrocytes causes cell vacuolation: a MLC disease cell model. *Neurobiology of Disease*. 2011;43:228-38.
10. López-Hernández T, Sirisi S, Capdevila-Nortes X, Montolio M, Fernández-Dueñas V, Scheper GC, et al. Molecular mechanisms of MLC1 and GLIALCAM mutations in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet*. 2011 Aug 15;20(16):3266-77.
11. Griffiths PD, Batty R, Warren D, Hart A, Sharrard M, Mordekar SR, et al. The use of MR imaging and spectroscopy of the brain in children investigated for developmental delay: what is the most appropriate imaging strategy? *Eur Radiol*. 2011 Sep;21(9):1820-30.
12. Widjaja E, Nilsson D, Blaser S, Raybaud C. White matter abnormalities in children with idiopathic developmental delay. *Acta Radiol*. 2008 Jun;49(5):589-95.
13. Ilja Boor PK, de Groot K, Mejaski-Bosnjak V, Brenner C, van der Knaap MS, Scheper GC, et al. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: an update and extended mutation analysis of MLC1. *Hum Mutat*. 2006;27:505-12.
14. Delmonaco AG, Gaidolfi E, Scheper GC, Girardo E, Molinatto C, Belligni E, et al. A child with macrocephaly: case report of a patient with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts and a compound heterozygosity for two mutations in the MLC1 gene. *Minerva Pediatr*. 2011 Apr;63(2):125-9.

Recibido: 6 de agosto de 2012.

Aprobado: 17 de agosto de 2012.

*Hugo Hernán Abarca Barriga*. Instituto Nacional de Salud del Niño. Avenida Brasil # 600. Breña. Lima, Perú. Correo electrónico: [habarca@wgenes.org](mailto:habarca@wgenes.org)