



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ESFINGOLIPIDOSIS EN RELACIÓN CON
LEUCODISTRÓFIA METACROMÁTICA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ISELA GASPAR HERRERA

**DIRECTORA
DRA. SANTA PONCE BRAVO**

MEXICO, D.F.

Mayo 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

- **A DIOS QUE SIEMPRE LLEVA POR EL MEJOR CAMINO**

A MIS PAPAS: Por su ejemplo, por todo su esfuerzo, por su incansable fe en mi, pero sobre todo por ser mis papas **LOS QUIERO MUCHO!!!!!!!!!!**

A MIS HERMANOS: Por que siempre están dispuestos a ayudarme, por su cariño, y por que me aguantan

A MI TIA CARITO: Por su confianza, por que siempre tienes tiempo para mi y por tu presencia reconfortante

MI VINI: Por que tu sonrisa ilumina mi vida

FLOR: Por ser conciliadora, por ser la 6ta y por que eres la mamá de mi sobrino

A MIS ANGELES GUARDIANES: Que siguen pidiendo por mi, por hacerme

sentir su presencia y por que se que nos volveremos a reunir



A TODOS MIS AMIGOS, Por que con ustedes las clases fueron menos largas y las tareas menos difíciles, por que siempre corren en mi ayuda, por su paciencia, estos años no hubieran sido lo mismo sin ustedes
ARACELI, ALFREDO, ADRIANA, ERICK, CLAUDIA, CRISTINA, RUBI, ARI DOLLY: Gracias por mostrarme tu mundo alterno y perseguirme en todas mis locuras.

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA, POR PERMITIRME SER SU ALUMNA

A LA DOCTORA SANTA: GRACIAS INFINITAS POR SUS ENSEÑANZAS, POR SU VALIOSO APOYO EN LA REALIZACION DE ESTA TESINA, MI RESPETO Y MI ADMIRACION

INDICE

	Página
I. Introducción	1
II. Marco teórico	2
A. Célula	2
1. Lisosoma	2
2. Errores innatos del metabolismo	4
3. Enfermedades lisosomales	3
a) Características Generales	4
B. Tejido Nervioso	6
1. Sistema Nervioso	6
1.1 Células	7
1.1.2 Componentes de la Célula Neuronal	8
1.1.2.2 Citoplasma	8
1.1.2.3 Inclusiones	9
1.1.2.4 Dendritas	10
1.1.2.5 Axón	10
1.1.2.6 Plasmalema	11
1.1.3 Terminales Axonianos o sinápticos	11
1.1.4 Clasificación de las Neuronas	12
1.1.4.1 Neuronas sensitivas	12
1.1.4.2 Neuronas Motoras	12
1.1.4.3 Interneurona	13
1.1.5 Subclasificación	13
1.1.5.1 Neuronas Multipolares	13
1.1.5.2 Neuronas Bipolares	13
1.1.5.3 Neuronas Unipolares	13
1.1.5.4 Neuronas de axón corto	13
1.1.5.5 Neuronas de axón largo	13

1.2	Células de la Glia	14
1.2.1	Funciones	14
1.2.2	Grupo de células Gliales	14
1.2.2.1	Neuroglia	15
1.2.2.1.1	Astrocito	15
1.2.2.1.2	Oligodendrocito	15
1.2.2.1.3	Células endoteliales	16
1.2.2.1.4	Células Schwann	16
1.2.2.2	Células de Microglia	17
1.3	Mielina	17
1.4	Sinapsis	20
1.5.1	Sinapsis Química	20
1.5.2	Sinapsis Eléctrica	20
1.6	Organización del Sistema Motor	21
1.6.1	Primer Nivel de Control Motor	22
2	Haces piramidales y extrapiramidales	23
3	Sistema Límbico	24
3.1	Anatomía	24
3.2	Histología	24
3.3	Función	24
4	Fisiología del lenguaje	25
C.	Esfingolípidos	26
1.	Subclases de Esfingolípidos	26
1.1	Esfingomielinas	26
1.2	Glucolípidos	26
1.3	Gangliosidos	26
2.	Función de los esfingolípidos	27
D.	Esfingolipidosis	30
E.	Enfermedades Desmielinizantes	32
1.	Clasificación	32
2.	Otras desmielinizaciones	33
3.	Anatomía Patológica	35
F.	Leucodistrofia	34
1.	Características Generales	34
1.1	Definición	34
1.2	Anatomía Patológica	35

1.3	Diagnostico Histopatológico	36
2.	Leucodistrofia Metacromatica (LDM)	37
2.1	Sinónimos	37
2.2	Definición	37
2.3	Clasificación	38
2.3.1	Tardía temprana	38
2.3.2	Juvenil	38
2.3.3	Leucodistrofia Meacromatica forma adulta	38
3.	Diagnostico Diferencial	40
4.	Detección Génica	41
5.	Tratamiento y prevención	41
	Bibliografía	43

I. INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las células que componen el Tejido Nervioso son consideradas como células permanentes, cuando sufren alguna alteración durante el proceso de síntesis de proteínas o lípidos dan origen al surgimiento de enfermedades que afectan al sistema de relación, puede traer consigo cambios en la conducta, movimientos asincrónicos y estos pueden presentarse a cualquier edad.

Las enfermedades hereditarias son determinadas genéticamente en la estructura y función de las proteínas

Se originan por la incapacidad de degradar las macromoléculas por un defecto funcional específico. Esta disfunción provoca la acumulación de macromoléculas en el lisosoma

Los cuadros clínicos vienen determinados por la distribución del acumulo del sustrato en los tejidos que a su vez es la función de localización fisiológica del sustrato implicado

En el Sistema Nervioso la acumulación de sulfatos ocasiona cuadros de neurodegenerativos severos y en algunos casos afectación ocular hepato y esplenomegalia

El proceso de acumulación comienza en un periodo fetal, pero los síntomas clínicos se dan a lo largo del primer año de vida y en las formas juvenil y adulta los síntomas se presentan tardíamente

Estas enfermedades aunque tiene baja incidencia (1/15000) son importantes desde el punto de vista de magnitud como problema de salud, por su gravedad constituyen causa de muerte prematura , severos trastornos neurológicos, retraso mental y en general pobre calidad de vida, gastos de salud elevados

La detección de este tipo de enfermedad se apoya en una parte muy pequeña en los programas de diagnostico precoz y en realidad dependen fundamentalmente de la sospecha clínica y laboratorios de diagnostico especializado

Por ello es importante conocer parte de esas enfermedades que impiden tener una buena relación con su alrededor, la síntesis incorrecta de esfingolípidos como se verá en el presente escrito.

II. MARCO TEÓRICO

A. CÉLULA

La célula es la unidad funcional y ultraestructural del ser humano, se encuentra constituida por organelos membranosos y no membranosos. Dentro de los organelos membranosos encontramos: Núcleo, aparato de Golgi, Retículo Endoplásmico Rugoso y Liso, Mitocondrias, Lisosomas, Vacuolas y gránulos de almacenamiento, Endosomas, Peroxisomas, Membrana celular. Los no membranosos son: Citoesqueleto (microtúbulos, filamentos intermedios y microfilamentos), Ribosomas y Centriolos¹

1. LISOSOMA

Son organelos citoplasmáticos que contienen un medio ácido con enzimas que hidrolizan la mayoría de las macromoléculas. Los lisosomas primarios, estructuras originales derivadas del aparato de Golgi, se funden con otras vesículas unidas a la membrana para formar los lisosomas secundarios. Estos contienen material traído desde fuera de la célula por endocitosis, o bien desde la célula por autofagia (eliminación de componentes citoplasmáticos, en particular organelos limitados por membrana, por digestión dentro de los lisosomas)¹

La función esencial es la degradación de las macromoléculas relacionadas con el recambio metabólico normal y la remodelación de los tejidos; también son importantes en captación de moléculas como vitaminas, lipoproteínas, hormonas proteicas y factores de crecimiento ¹

Son organelos ricos en enzimas hidrolíticas como proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas, fosfolipasas, fosfatasas y sulfatasa. La membrana del lisosoma es impermeable a estas enzimas, el hecho de que las enzimas requieran un pH ácido para una actividad óptima protege al citoplasma contra las lesiones que se podrían producir en caso de fuga. Al igual que los demás orgánulos intracelulares, el lisosoma no sólo contiene una colección característica de

enzimas, sino que también tiene una membrana característica. Esta membrana permite que los productos finales de la digestión de las macromoléculas escapen al exterior, con lo que pueden ser excretados o bien, utilizados de nuevo por la célula (Fig. 1).¹

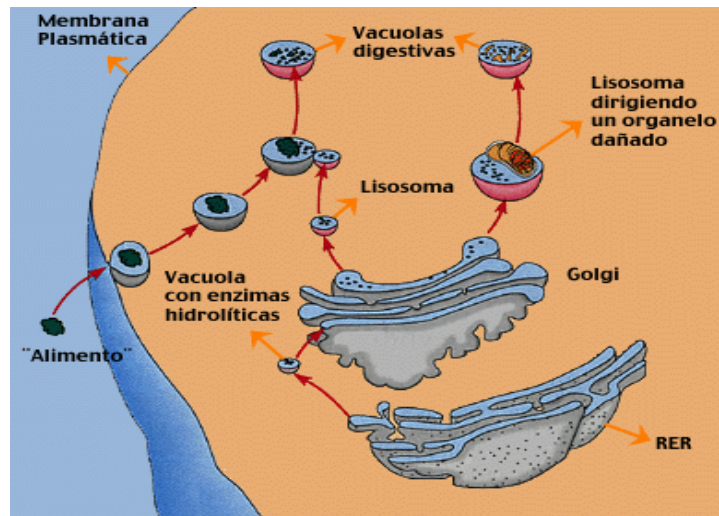


Fig. 1. Forma y funcionamiento de los lisosomas
(www.puc.cl/.../html/portadaMlval2.4.5.html)

2. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias se definen como trastornos bioquímicos determinados genéticamente en la estructura y/o función de las moléculas protéicas. El diagnóstico preciso de los errores innatos del metabolismo en edades tempranas de la vida es esencial para el éxito de los tratamientos (en los casos que sean susceptibles de éstos) y para realizar un buen cuidado médico y psicosocial de los pacientes y su familia. Además es un requisito previo para un asesoramiento genético óptimo.

Estas enfermedades aunque tienen una baja incidencia (1/15 000), son muy importantes desde el punto de vista de su magnitud como problema de salud, por su gravedad y constituyen la causa de muertes prematuras, severos trastornos neurológicos, retraso mental y en general pobre calidad de vida; dependencia de

otras personas, institucionalización, gastos de salud elevados y como consecuencia cargas familiares, sociales y económicas muy notables.

La detección de las enfermedades metabólicas hereditarias se apoya sólo en una parte muy pequeña de los programas de diagnóstico precoz y en realidad dependen fundamentalmente del índice de sospecha clínica y laboratorios de diagnóstico especializado.²

3. ENFERMEDADES LISOSOMALES.

a) CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las enfermedades lisosomales son trastornos hereditarios que se producen por la incapacidad de degradar las macromoléculas por un defecto funcional específico. Esta disfunción provoca la acumulación de macromoléculas en el lisosoma y es la causa de la enfermedad.²

En la mayoría de los casos éstas enfermedades son a causa de la deficiencia de una hidrolasa lisosomal (o de una subunidad de la enzima) implicada en la degradación de macromoléculas, pero también puede ser por la deficiencia de una proteína activadora o de un transportador de la membrana lisosomal encargada de facilitar la salida de pequeñas moléculas hacia el exterior del organelo.²

Para su descripción se acostumbra convencionalmente agrupar las enfermedades lisosomales bajo los nombres químicos de los sustratos no degradados que se acumulan como son: lipidosis, mucopolisacaridosis y glucoproteinosis.²

Este tipo de enfermedades son hereditarias y se transmiten de forma autosómica recesiva, dos de ellas se encuentran ligadas al cromosoma X y son la enfermedad de Hunter y la enfermedad de Fabry.²

Los cuadros clínicos vienen determinados por la distribución del acumulo en los tejidos, que a su vez es función de la localización fisiológica del sustrato implicado: sistema nervioso, órganos viscerales, tejido conjuntivo, entre otros. El proceso de

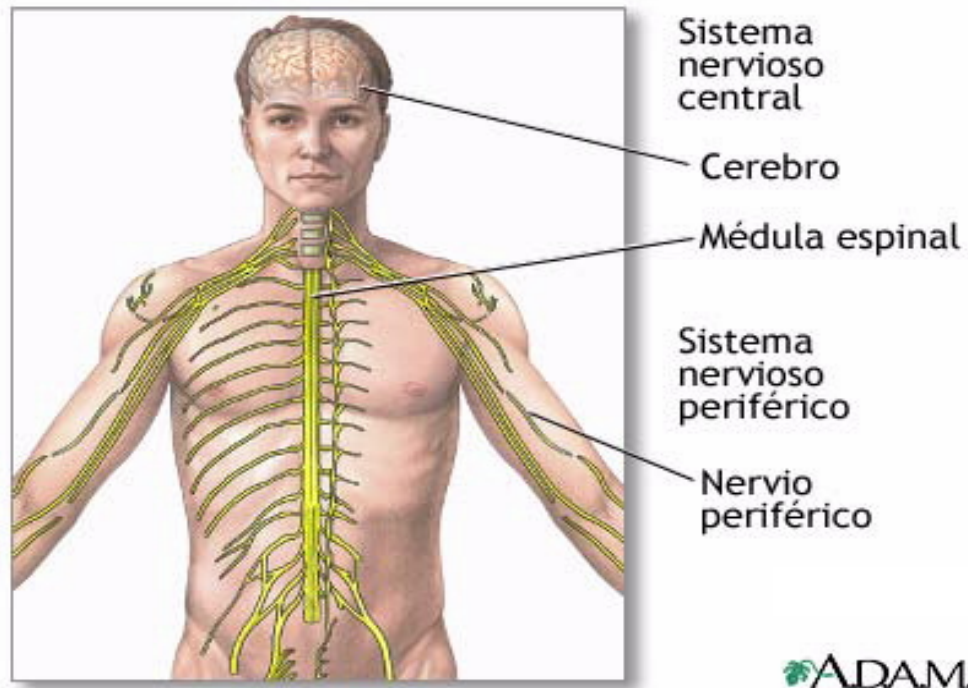
acumulación del sustrato en los lisosomas comienza en el período fetal, pero muchas enfermedades no darán síntomas clínicos hasta el primer año de vida, y en las formas juveniles y adultas los síntomas se presentan tardíamente. El espectro de síntomas es amplio y la variación de fenotipos también; no obstante la mayoría de los pacientes muestran un desarrollo fatal con cuadros neurodegenerativos severos y en algunos casos dismorfias, alteraciones óseas diversas, afectación ocular, anomalías cutáneas y organomegalia (hepato y esplenomegalia).²

B. TEJIDO NERVIOSO

1. SISTEMA NERVIOSO

El **SISTEMA NERVIOSO** esta organizado desde el punto de vista anatómico en **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**, (SNC) que incluye al cerebro y a la médula espinal, contenidos en la cavidad craneana y el conducto vertebral respectivamente y **EL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO** (SNP) este último se encuentra fuera del SNC (Fig. 2), abarca nervios craneales que surgen del encéfalo, nervios raquídeos que emergen de la médula espinal y ganglios relacionados, conducen los impulsos desde el SNC (nervios eferentes o motores) y hacia éste (nervios eferentes o sensitivos), conjunto de somas neuronales fuera del SNC llamados ganglios y terminaciones nerviosas especializadas (tanto motoras como sensitivas)³

Desde el punto de vista funcional, esta dividido en **COMPONENTE SENSITIVO** (aférente), que recibe y transmite los impulsos hacia el SNC para su procesamiento, y **COMPONENTE MOTOR** (eferente), que se origina en el SNC y transmite los impulsos hacia los órganos efectores de todo el cuerpo. El componente motor se subdivide en mayor grado aún en sistema somático y en sistema autónomo. En el sistema **SOMÁTICO** los impulsos que se originan en el SNC se transmiten directamente, a través de una sola neurona hasta los músculos esqueléticos. En el **SISTEMA AUTÓNOMO**, en contraste, los impulsos del SNC se transmiten primero a un ganglio autónomo por medio de una neurona; una segunda neurona que se origina en el ganglio autónomo transmite a continuación los impulsos hacia el músculo liso, el músculo cardíaco o las glándulas³



1.1. CÉLULAS

Las células del sistema nervioso pueden clasificarse en dos categorías: **NEURONAS** que son las encargadas de las funciones receptoras, integradoras y motoras del sistema nervioso y las **CÉLULAS DE LA NEUROGLIA** que son las encargadas de brindar sostén y protección a las neuronas.³

1.1.1. NEURONAS

En una neurona típica pueden identificarse morfológicamente 4 regiones:

- El cuerpo celular llamado **SOMA** o pericarión
- Las **DENDRITAS**
- El **AXÓN**
- Las **terminales AXÓNICOS O SINÁPTICOS**³

FUNCIÓN. La función de las neuronas es la generación de señales eléctricas y en algunos casos, de señales humorales³

El cuerpo celular constituye el centro metabólico de la neurona y contiene 3 organelas fundamentales:³

- Núcleo celular, que en las neuronas es de gran tamaño
- Retículo endoplásmico, donde se sintetizan las proteínas de membrana y secretoras
- Aparato de Golgi, donde se realiza el procesado de los componentes de membrana³

1.1.2. COMPONENTES DE LA CÉLULA NEURONAL

1.1.2.1. NUCLEO.

Está contenido dentro del cuerpo celular, es grande, esférico u ovoide, y de localización central. Contiene cromatina finamente dispersa, lo que indica una actividad sintética rica, aunque las neuronas más pequeñas pueden presentar cierta cantidad de heterocromatina inactiva condensada. También es frecuente un nucléolo bien definido³

1.1.2.2. CITOPLASMA

El citoplasma del cuerpo celular tiene un **retículo endoplásmico rugoso (RER)** abundante con muchas cisternas de distribución paralela, característica especialmente prominente en las grandes neuronas motoras. Los **polirribosomas** están diseminados por todo el citoplasma. Cuando las cisternas y los polirribosomas se tiñen con colorantes básicos, se manifiestan como acumulo de material básico denominados **cuerpos de Nissl**, que son visibles con el microscopio de luz, el RER en la región dendrítica de la neurona se encuentra en forma de cisternas cortas o ramificaciones diseminadas.³

La mayoría de las neuronas tiene **retículo endoplásmico liso (REL)** en todo el cuerpo celular y se extiende hasta las dendritas y el axón, y forma las cisternas hipolémicas que están directamente por debajo del plasmalema. Estas cisternas se continúan con el RER en el cuerpo celular, y se entretajan entre los cuerpos de Nissl en su camino hacia las dendritas y el axón, estas cisternas secuestran calcio y contienen proteínas.³

El **complejo de Golgi** se encuentra yuxtannuclear, es prominente, está compuesto de varias cisternas estrechamente relacionadas entre sí que se manifiestan con la periferia dilatada, lo que es característico de *las células secretoras de proteínas*.³

Las **mitocondrias** son numerosas y se encuentran diseminadas por todo el citoplasma del soma, las dendritas y el axón, pero son más abundantes a nivel de las terminaciones del axón. En general las mitocondrias de las neuronas son más delgadas que las de otras células y, se ha demostrado que las mitocondrias neuronales están moviéndose constantemente a lo largo de los microtúbulos del citoplasma.³

La mayor parte de las neuronas del adulto manifiestan solo un centriolo relacionado con un cuerpo basal (Fig. 3).³

1.1.2.3. INCLUSIONES.

Se encuentran **gránulos de melanina** de color pardo oscuro a negro en las neuronas de ciertas regiones del SNC, y en los ganglios simpáticos del SNP³

La **lipofuscina**, es un granulo de pigmento de forma irregular, es más abundante en el citoplasma neuronal de las personas ancianas, y se considera que esta constituida por residuos de la actividad enzimática lisosomal. Estos gránulos aumentan con la edad y al acumularse pueden desplazar los organitos y al núcleo hacia un lado de la célula, con lo que afectan la función celular³

1.1.2.4. DENDRITAS.

Son arborizaciones del cuerpo celular que desempeñan el papel de principal zona receptora para la neurona. El axón es un proceso tubular que puede alcanzar distancias considerables, actúa como la unidad conductiva de la neurona. Cuando

los axones son gruesos están rodeados por una vaina de mielina aislante, la mielina producida por las células de Schwann en la periferia y por la oligodendroglia en el SNC. La vaina de mielina es esencial para la conducción de alta velocidad, y se halla interrumpida en los nervios periféricos, a intervalos regulares, por los nodos de Ranvier³

1.1.2.5. AXÓN

EL axón se origina en el cuerpo celular a nivel del cono de implantación axoniana como una sola proyección delgada que se extiende a distancias más largas desde el cuerpo celular que las dendritas. El grosor del axón está relacionado directamente con su velocidad de conducción, de modo que la velocidad aumenta conforme lo hace el diámetro axoniano, aunque el grosor del axón varía, es constante para un tipo particular de neurona.³

1.1.2.6. PLASMALEMA.

Esta estructura en ciertas células de la neuroglia forma una vaina de mielina alrededor de algunos axones tanto en el SNC como en el SNP, que hace designarlos como axones mielínicos. Los axones que carecen de vainas de mielina se denominan axones amielínicos. En estado fresco, la vaina de mielina imparte una tonalidad blanca resplandeciente al axón. La presencia de mielina permite la subdivisión del SNC en sustancia blanca y sustancia gris.³

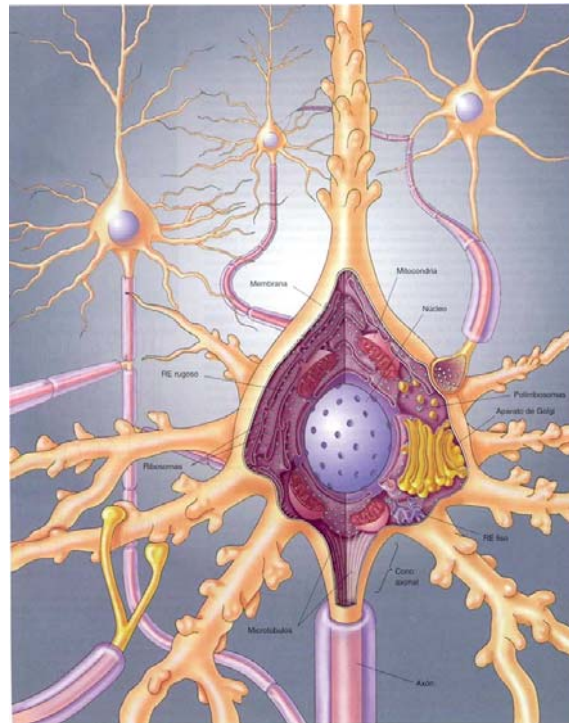


Fig. 3. Organelos de la célula neuronal y estructuras de la

célula neuronal Tomado de www.unav.es/tecnun/psicologia/basesbiologica

1.1.3. TERMINALES AXÓNICOS O SINÁPTICOS.

Constituyen los elementos de transmisión de la neurona. A través de ellos, una neurona contacta y transmite información a la zona receptiva de otra neurona, o de una célula efectora³

La zona de contacto se llama sinapsis. Cuando se trata de una neurona, la zona postsináptica se ubica comúnmente en las dendritas y, con menor frecuencia, en el cuerpo neuronal o en las porciones iniciales o finales del axón³

Las neuronas se clasifican dentro de tres categorías generales:³

1.1.4. CLASIFICACIÓN

1.1.4.1. NEURONAS SENSITIVAS.

Transmiten los impulsos desde los receptores hasta el SNC. Las prolongaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas aferentes somáticas y aferentes viscerales. Las fibras aferentes somáticas transmiten las sensaciones de dolor, temperatura, tacto y presión de la superficie corporal. Además percepción de movimientos y posición de cuerpo, para proveer al encéfalo información relacionada con la orientación del tronco y las extremidades. Las fibras aferentes viscerales transmiten los impulsos de dolor y otras sensaciones desde las membranas mucosas, las glándulas y los vasos sanguíneos.³

1.1.4.2. NEURONAS MOTORAS.

Transmiten impulsos desde el SNC o los ganglios hacia las células efectoras. Las prolongaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas eferentes somáticas y eferentes viscerales. Las neuronas eferentes somáticas envían impulsos voluntarios a los músculos esqueléticos. Las neuronas eferentes viscerales transmiten impulsos involuntarios al músculo liso, a las células del sistema cardioconector (fibras de Purkinje) y glándulas³

1.1.4.3. INTERNEURONA.

También llamadas neuronas intercalares, que forman una red integrada de comunicación entre neuronas sensitivas y neuronas motoras³

1.1.5. SUBCLASIFICACIÓN

Las neuronas se pueden clasificar según la cantidad de prolongaciones que se extienden desde el cuerpo neuronal³

1.1.5.1. Neuronas multipolares. Tienen un axón y dos dendritas o más de estas (neuronas motoras y las interneuronas)³

1.1.5.2. Neuronas bipolares. Poseen un axón y una dendrita³

1.1.5.3. Neuronas unipolares. Tiene una prolongación, el axón, se divide cerca del soma neuronal en dos largas prolongaciones. La amplia mayoría de las neuronas unipolares están ubicadas en los ganglios raquídeos y en los ganglios de los nervios craneanos³

En función de la longitud del axón, indicativa de la función que desempeñan, se distinguen dos tipos de neuronas:³

1.1.5.4. Neuronas de axón largo, o de tipo Golgi I, que median la información entre regiones cerebrales (por ejemplo, las neuronas piramidales de proyección de la corteza cerebral), o que proporcionan un tono basal de excitación a amplias áreas cerebrales (por ejemplo neuronas monoaminérgicas del tronco encefálico). La diferencia entre estos dos subgrupos, es el grado de ramificación del axón. En las neuronas de proyección, las ramificaciones se limitan a pocas zonas cerebrales mientras que las neuronas monoaminérgicas presentan una profusa arborización “en telaraña” de forma que conectan con numerosas áreas cerebrales.³

1.1.5.5. Neuronas de axón corto o de tipo Golgi II, que cumplen con la función de interneuronas en circuitos locales .³

1.2. CÉLULAS DE LA GLIA

Son células cuya función es encargan del sostén metabólico, mecánico y la protección de las neuronas, forman de manera colectiva lo que se ha llamado neuroglia. Las células de la neuroglia que residen exclusivamente en el SNC son astrocitos, oligodendrocitos, células de microglia y células ependimarias. Las células de Schwann, aunque localizadas en el SNP se consideran en la actualidad también células de neuroglia. Su número excede de 10 a 50 veces el de las neuronas y carecen de la propiedad de generar activamente señales eléctricas. Las células gliales participan en:³

1.2.1. FUNCIONES

- **Soporte.** Semejante al papel del tejido conjuntivo en otros órganos

- **Remoción** de productos de desecho del metabolismo neuronal o de restos celulares después de una lesión o de la muerte celular
- **Producción** de la vaina de mielina
- **Amortiguadora** espacial de K⁺ y de captación de neurotransmisores.
- **Guía** para la migración neuronal durante el desarrollo.
- **Nutrición** neuronal.³

1.2.2. GRUPO DE CÉLULAS GLIALES:³

1.2.2.1. Neuroglia. Compuesta por los astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y endotelios. Es de origen ectodérmico³

1.2.2.2. Microglia. Compuesto por los fagocitos, que son parte del sistema inmunitario.³

1.2.2.1. NEUROGLIA

1.2.2.1.1. ASTROCITOS. Son las células más grandes de la neuroglia y existen dos tipos diferentes: **astrocitos protoplásmicos** en la sustancia gris del SNC, entran en contacto con los vasos sanguíneos con el cuerpo celular en contacto con la pared vascular, y **astrocitos fibrosos** que se encuentran principalmente en la sustancia blanca del sistema nervioso central, poseen un citoplasma eucromático que contiene unos cuantos orgánulos, ribosomas libres y glucógeno.³

Funciones. Actúan como depredadores de iones y residuos del metabolismo neuronal, como iones K⁺, glutamato y ácido α -aminobutírico, que se acumulan en el microambiente de las neuronas. También contribuyen al metabolismo energético dentro de la corteza cerebral al descargar glucosa, a partir del glucógeno almacenado, cuando inducen este fenómeno los neurotransmisores noradrenalina y péptido intestinal vasoactivo. Los astrocitos localizados en la periferia del SNC forman una capa continua sobre los vasos sanguíneos y forman

y conservan la barrera hematoencefálica. Además se reclutan astrocitos en las zonas lesionadas del SNC, en las que forman el tejido cicatrizal.³

1.2.2.1.2. OLIGODENDROCITOS. Estas células son afines a las tinciones más oscuras, están localizadas en la sustancia tanto gris como blanca del SNC.³

Los ***oligodendrocitos interfasciculares***, se encuentran localizados en fila a los lados de los haces de los axones, **son los encargados de elaborar y conservar la mielina** sobre los axones del SNC, que sirve para aislarlos. Al producir la mielina los oligodendrocitos funcionan de manera semejante a las células de Schwann del SNP, salvo que un solo oligodendrocito puede envolver varios axones con segmentos de mielina, en tanto que una sola célula de Schwann envuelve un solo axón (Fig. 4)³

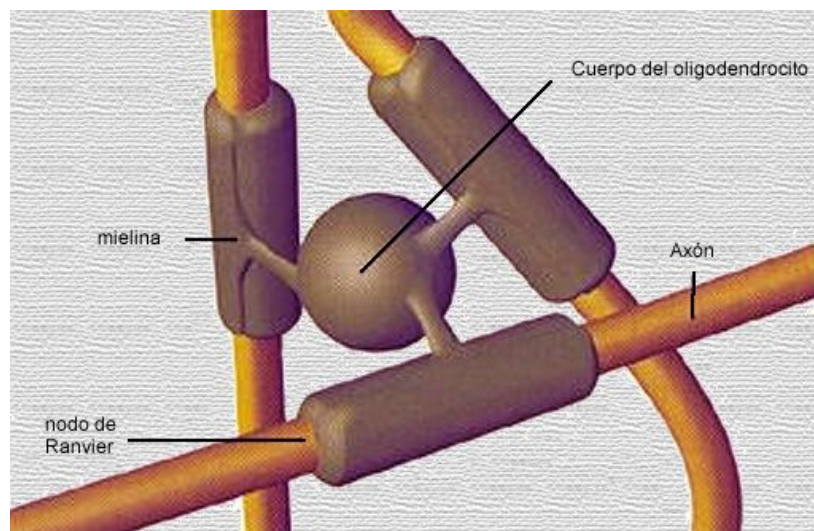


Fig. 4.

OLIGODENDROCITO (Tomado de: atlas.ucpel.tche.br/~mflessa/bi10.html)

1.2.2.1.3. CÉLULAS EPENDIMARIAS. Son células epiteliales de forma cuboidal que reviste los ventrículos cerebrales y al conducto central de la médula espinal. En algunas regiones estas células son ciliadas y por este motivo facilitan el movimiento del líquido cefalorraquídeo³

1.2.2.1.4. CÉLULAS DE SCHWANN. Están localizadas en el sistema nervioso periférico, en el cual envuelven los axones (Fig... 5). Pueden formar dos tipos de

cubiertas sobre estos axones: mielínicas y no mielínicas. Los axones que tienen mielina envuelta a su alrededor se conocen como nervios mielínicos.⁴

En la vaina de mielina se encuentran interrupciones a intervalos regulares a toda la longitud del axón, que se denominan nodos de Ranvier, sitios donde queda expuesto el axón. Los nodos de Ranvier indican una interfase entre vainas de mielina de dos células de Schwann diferentes localizadas a lo largo del axón. Cada célula de Schwann está cubierta por una lamina basal, como lo está el axón del nodo de Ranvier.⁴

Después de una lesión nerviosa, el nervio en regeneración se encuentra guiado por la lámina basal hasta que se encuentran un extremo con el otro⁴

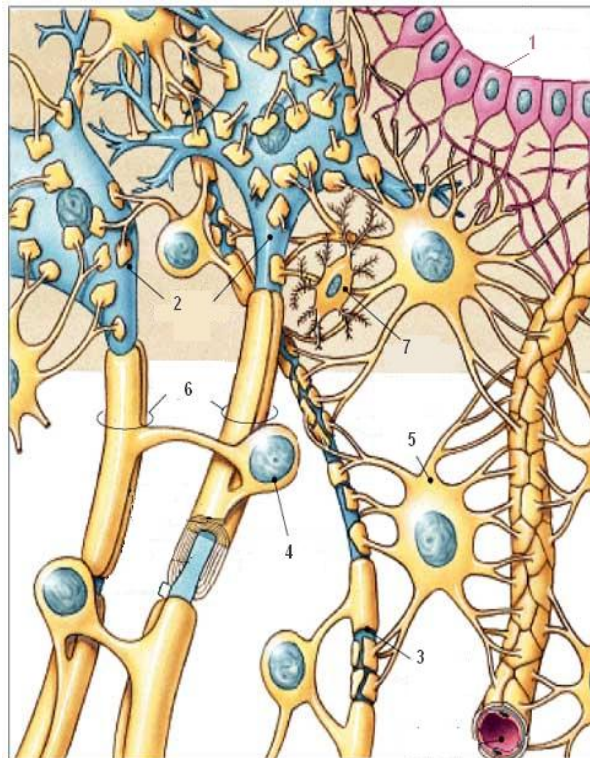


Fig. 5. Componentes celulares del Tejido nervioso: 1) células del epéndimo, 2) neurona, 3) axones, 4) oligodendrocito, 5) astrocito, 6) vaina de mielina, 7) microglia.

(web.educastur.princast.es/.../index_3eso.htm)

1.2.2.2. CÉLULAS DE MICROGLIA.

Son células pequeñas, afines a tinción oscura. Estas células funcionan como fagocitos para eliminar desechos y las estructuras lesionadas del SNC.⁴

1.3. MIELINA.

Es la sustancia proteica que recubre las neuronas con la finalidad de hacer más rápidas las conexiones entre una neurona y otras (sinapsis). Recubre una parte de las neuronas llamada axón. El nombre de "Sustancia blanca" se debe al hecho de que la mielina es de color blancuzco.⁴

La mielina es producida por las células de Schwann, que se enrollan numerosas veces alrededor del axón. Entre cada envoltorio de células queda un espacio llamado "nodo de Ranvier". Esta disposición de recubrimientos separados por pequeños espacios hace más veloz la transmisión de los impulsos nerviosos.⁴

La pérdida de la mielina por enfermedades ocasiona graves trastornos del sistema nervioso, debido a que los impulsos eléctricos no se conducen con suficiente velocidad o se detienen en mitad de los axones.⁴

La mielina la producen los oligodendrocitos en el SNC y la célula de Schwann en el SNP. La síntesis de mielina por los oligodendrocitos esta, sin embargo, bajo la regulación indirecta de los astrocitos, a través de una interacción de tipo paracrino. Aunque los oligodendrocitos y las células de Schwann están específicamente encargados de la producción de la vaina de mielina, difieren entre si en varios aspectos funcionales⁴

Para producir la mielina cada célula de Schwann se enrolla en espiral alrededor de un corto segmento del axón. Mientras se enrolla alrededor del axón, el citoplasma es exprimido de entre las membranas de las capas concéntricas de la célula de Schwann. Las hojuelas internas de la membrana plasmática entonces se fusionan. En el microscopio electrónico de transmisión se observan estas hojuelas

internas fusionadas, se ven electrodensas y reciben el nombre líneas densas mayores de la mielina. Estas laminillas densas concéntricas alternan con líneas intraperiódicas, apenas menos densas, que se forman por fusión de hojuelas externas de la membrana.⁴

La vaina de mielina esta segmentada por que la forman muchas células de Schwann dispuestas secuencialmente a lo largo del axón. La región donde se encuentra dos células de Schwann contiguas carece de mielina y este sitio se denomina **nodo de Ranvier**. En consecuencia la extensión de mielina que hay entre dos nodos de Ranvier se conoce como **segmento intermodal**.⁴

Durante la formación de la vaina de mielina el axón se ubica al principio en un surco de la superficie de la célula de Schwann. La fusión en los bordes del surco para encerrar el axón produce el mesaxón interno, el estrecho espacio intercelular de los anillos más internos. Las primeras laminillas no se organizan en forma compacta; es decir que en las primeras capas concéntricas queda un poco de citoplasma. De modo similar la capa más externa contiene un poco de citoplasma lo mismo que el núcleo de la célula de Schwann. La yuxtaposición de la membrana plasmática de la última capa sobre si misma conforme cierra el anillo produce el mesaxón externo, el angosto espacio intercelular adyacente a la lámina externa⁴

La mielina es rica en lípidos por que mientras la célula de Schwann se enrolla alrededor del axón su citoplasma es expulsado de las capas opuestas de la membrana plasmática.⁴

Los nervios no se mielinizan de manera simultanea durante el desarrollo. En realidad la iniciación y la terminación de este proceso varían considerablemente en las diversas partes del Sistema Nervioso. Los **nervios motores** se encuentran casi totalmente mielinizados al nacer, en tanto que las raíces sensitivas no están mielinizadas durante varios meses después (Fig. 6).⁴

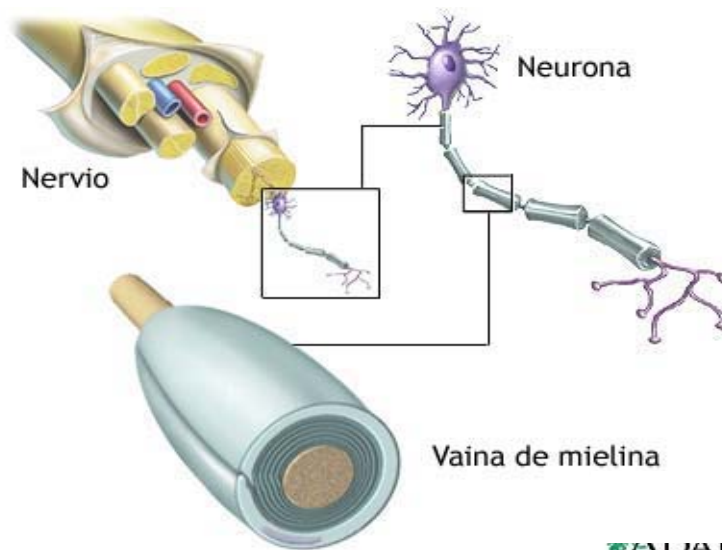


Fig. 6. Esquema de la VAINA DE MIELINA (Tomado de: www.nlm.nih.gov/medlineplus/.../002261.htm)

1.4. SINAPSIS

La comunicación entre neuronas dentro del SN y entre células externas a este, tales como células sensoriales primarias o células ectoras, depende de zonas específicas en las que se establecen contactos muy estrechos, morfológicamente especializados, que se conocen como **SINAPSIS**. Las sinapsis permiten la organización de las neuronas en sistemas funcionales⁴

Se podría decir que la neurona es una célula conectada a otra célula mediante sinapsis que median las señales específicas involucradas en las funciones del sistema nervioso tales como: **las respuestas reflejas, el aprendizaje o el comportamiento.**⁴

La transmisión sináptica es una forma de comunicación de una neurona a otra célula ubicada en estrecho contacto con la primera. Según cual sea el mecanismo de la transmisión distinguimos **sinapsis eléctricas y químicas**⁴

1.5.1. Sinapsis química. En este tipo de sinapsis participa un neurotransmisor liberado por el elemento presináptico, que se difunde por el espacio sináptico y

excita el elemento postsináptico. Esta transmisión es unidireccional y más lenta que la transmisión eléctrica.⁴

1.5.2. Sinapsis eléctrica. En ella el cambio de potencial de la membrana de una célula es conducido a la otra por una vía de baja resistencia, la unión estrecha. Éste es un tipo de transmisión rápida, y puede ser bidireccional ⁴

C. ESFINGOLIPIDOS

Los esfingolípidos no contienen glicerol y están formados por una molécula de alcohol aminada de cadena larga que es la esfingosina unida en el Carbono 2 que lleva un grupo amino que está unido a un ácido graso saturado y el Carbono 1 puede estar unido a un grupo fosfato y al alcohol colina o a uno o más azúcares. Cuando se une un ácido graso en el enlace amina al -NH₂, el compuesto que se obtiene es una ceramida, la que es la unidad estructural fundamental de todos los esfingolípidos.⁸

1. SUBCLASES DE ESFINGOLÍPIDOS (Fig. 9):

- 1.1. Esfingomielinas: contienen fosfocolina o fosfoetanolamina como grupo de cabeza polar, se encuentra en las membranas plasmáticas de las células animales; principalmente **en la vaina de mielina.**⁸
- 1.2. Glucolípidos o glucoesfingolípidos: son neutros y están asociados a un azúcar (o más) se ubican principalmente en la cara externa de la membrana celular. Existen los cerebrósidos que tienen un solo azúcar unido a la ceramida, denominados así por su ubicación en el Sistema Nervioso, en las membranas plasmáticas de los tejidos nerviosos, cuando se unen a una galactosa. Cuando se unen a una glucosa, pertenecen a las membranas plasmáticas de las células no nerviosas.⁸
- 1.3. Glangliósidos: formados por una cabeza polar muy grande que contiene varias unidades glucídicas (Fig. 10).⁸

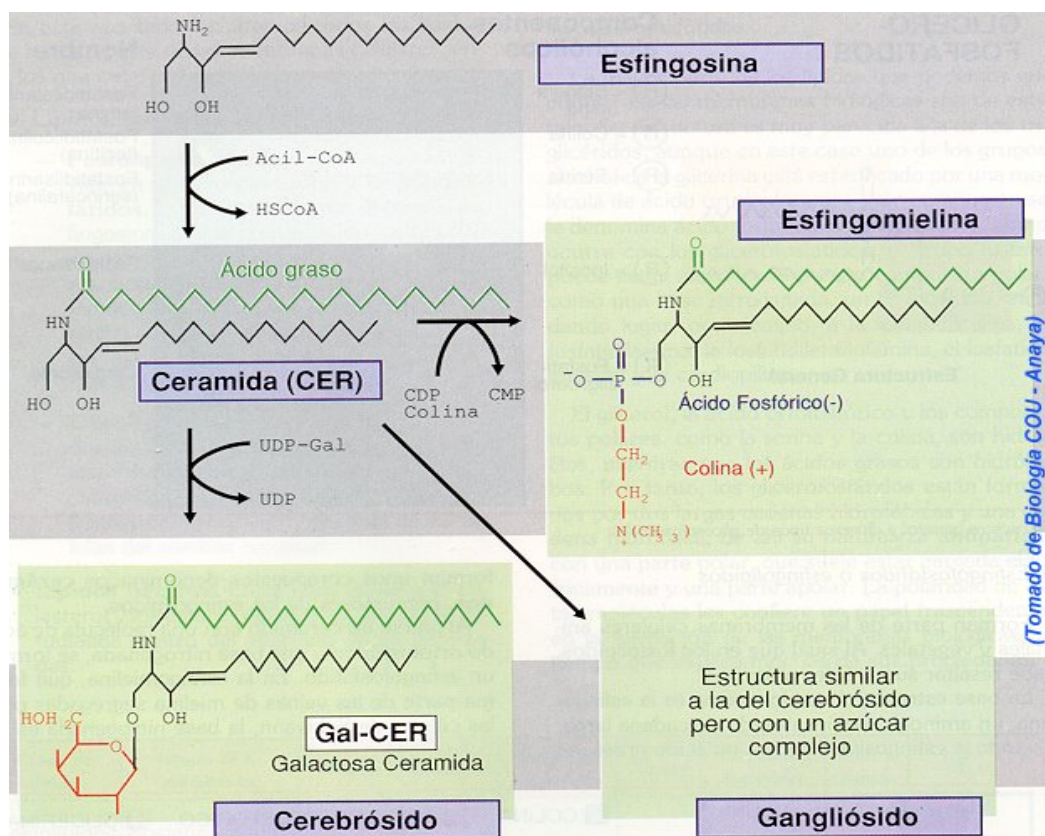


Fig. 9. Estructura química de los esfingolípidos. (Tomado derakion.blogspot.com)

2. FUNCIÓN DE LOS ESFINGOLÍPIDOS.

Los glicerofosfolípidos de las membranas son constantemente renovadas ya que son degradadas y reemplazadas por las fosfolipasas, que rompen específicamente los distintos tipos de uniones. **Las fosfolipasas A remueven los ácidos grasos del Carbono 1 y Carbono 2, dejando un lisofosfolípido libre que es degradado por lisofosfolipasas para remover el fosfolípido.** La degradación de fosfolípidos permite la expresión de señales extracelulares que activan a una fosfolipasa C que rompe los fosfatidilinositoles, liberando diacilglicerol e inositol

fosfato, los que actúan como mensajeros intracelulares. Otros estímulos extracelulares activan a algunas fosfolipasas A que liberan ácido araquidónico que sirve para la síntesis de prostaglandinas, que también son segundos mensajeros.⁸

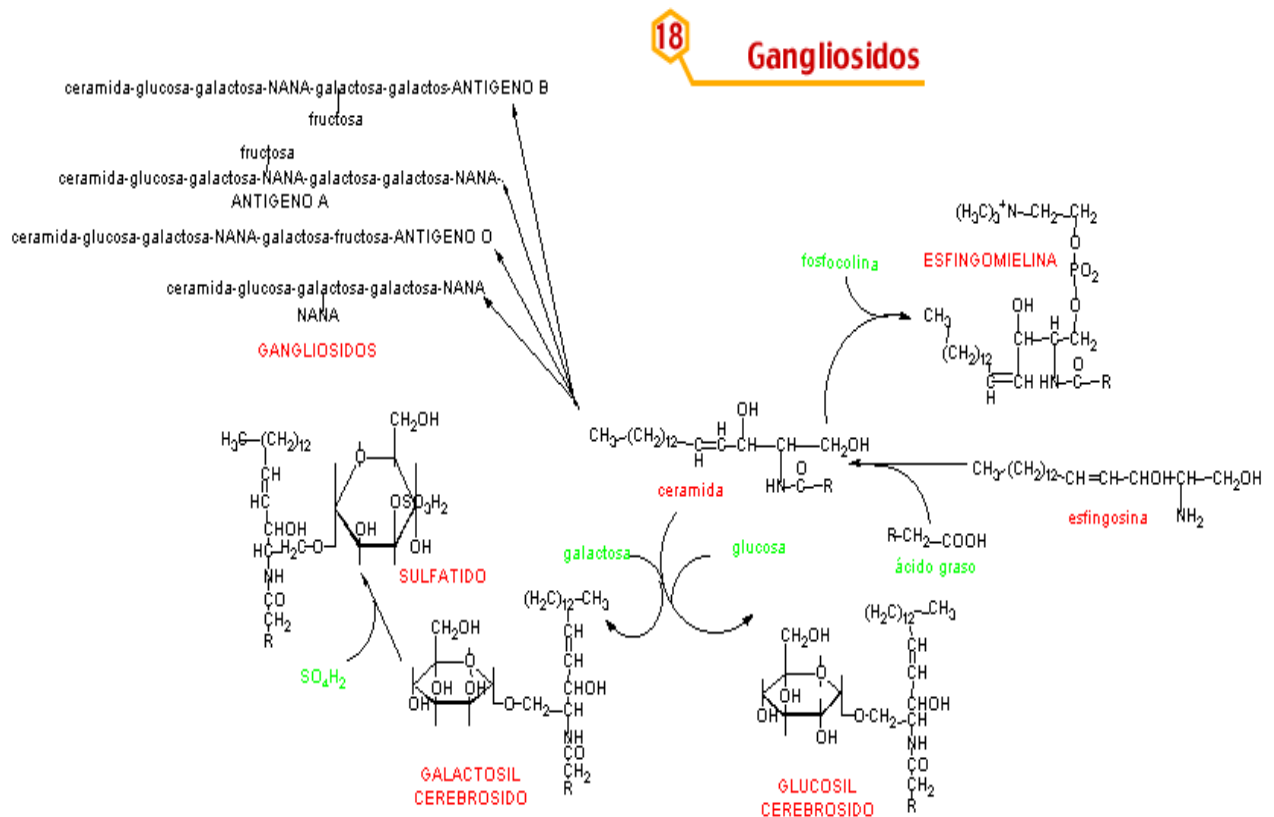


Fig. 10. Estructura química de los gangliosidos.
(<http://www.biopsicologia.net/rutas/r18.html>)

Formación de grupos sulfátidos en cerebro. La actividad de la enzima arilsulfatasa A es esencial en el metabolismo de la mielina, ya que participa en su degradación normal e impide la acumulación de grupos sulfátidos que son neurotóxicos. Cuando la actividad de la enzima arilsulfatasa A es inferior al 10%, se produce acumulación de los grupos sulfátidos, generándose una leucoencefalopatía.⁹

Los sulfátidos son los ésteres sulfatados de los galactocerebrósidos, moléculas formadas por una base de esfingosina, ácido graso y galactosa. Estos sulfátidos se encuentran presentes en la sustancia blanca cerebral y en la capa de mielina de los nervios periféricos, aunque también se encuentran en riñón, bazo, granulocitos, eritrocitos, plaquetas, estómago e intestino.⁹

D. ESFINGOLIPIDOSIS

Se caracterizan por el depósito intralisosomal excesivo de glicoesfingolípidos y fosfoesfingolípidos en el SNC y, con grado variable, en las estructuras viscerales. Las características clínicas varían con el subtipo específico de la enfermedad, pero las características comunes incluyen deterioro progresivo en la función psicomotora y visual ¹⁰

Los esfingolípidos se degradan normalmente dentro de los lisosomas de las células fagocíticas, particularmente los macrófagos del sistema reticuloendotelial localizados principalmente en el hígado, bazo y médula ósea. ¹⁰

La degradación comienza con el englobamiento de las membranas de las células blancas y de eritrocitos que son ricos en lactosilceramida. En el cerebro, la mayoría de los lípidos del tipo de cerebrosidos son los gangliosidos. Particularmente durante el período neonatal, el recambio de gangliosidos en el SNC es extenso de modo tal que los glicoesfingolípidos son rápidamente degradados y resintetizados. ¹⁰

Cuando la actividad de alguna de estas enzimas se reduce marcadamente debido a un error genético, entonces el sustrato de la enzima deficiente o faltante se acumula y se deposita dentro de los lisosomas. Estas enfermedades se llaman esfingolipidosis y están caracterizadas por: ¹⁰

- a) Generalmente solo se acumula un esfingolípidico en los órganos involucrados.
- b) La velocidad de síntesis del lípido que se almacena es normal.
- c) Una enzima catabólica falta en cada uno de estos desordenes.
- d) La extensión de la deficiencia enzimática es la misma en todos los tejidos. ¹⁰

El diagnóstico puede hacerse por medio de una biopsia del órgano involucrado, generalmente de médula ósea, hígado o sobre la base morfológica del órgano por la apariencia altamente característica de los lisosomas con lípidos acumulados (Tabla 1).¹⁰

TABLA 1. ESFINGOLIPIDOSIS DE MAYOR FRECUENCIA

ENFERMEDAD	SIGNOS Y SÍNTOMAS	SUSTANCIA ALMACENADA	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA
Tay-Sachs	Retardo mental, ceguera, muerte en el segundo o tercer año de vida	Gangliosido	Hexosaminidasa
Gaucher	Hepato y esplenomegalia, erosión de huesos largos y pelvis, retardo mental en formas infantiles	Glucocerebrosido	Glucocerebrosidasa
Fabry	Salpullido, dolores de extremidades inferiores, problemas renales.	Ceramida-trihexosidasa	Galactosidasa
Niemann-Pick	Hepato y esplenomegalia, retardo mental.	Esfingomielina	Esfingomielinasa
Krabbe	Retardo mental, ausencia de mielina	Galactocerebrosido	Galactocerebrosidasa
Gangliosidosis generalizada	Retardo mental, hepatomegalia	Gangliosidos	Galactosidasa
Leucodistrofia metacromática	Retardo mental	Sulfatido	Sulfatidasa

Tomada

de:

<http://www.asoleuco.org/leucos.html>

E. ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

En general las enfermedades desmielinizantes se caracterizan por una lesión preferencial de la vaina de mielina, esta no se tiñe adecuadamente al utilizar tinciones especiales. Por lo tanto se entiende como enfermedades desmielinizantes aquellas en que este hallazgo histológico constituye el dato más sobresaliente o predominante del cuadro neuropatológico. Los signos y síntomas clínicos de estas enfermedades están relacionadas con una disminución o pérdida de la capacidad de transmitir impulsos eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas.¹¹

1. CLASIFICACIÓN

Se han clasificado en dos grandes grupos¹¹

- 1.1. Las Leucodistrofias en las cuales la formación de mielina se ve afectada por la existencia de un trastorno metabólico genéticamente determinado.¹¹
- 1.2. Las Enfermedades mielino-clásicas en las que la mielina normalmente formada se desintegra. Esta destrucción puede afectar tanto a la mielina del SNC como a la de los nervios periféricos.¹¹

2. OTRAS DESMIELINIZACIONES.

2.1. Desmielinizaciones secundarias a procesos de otra *naturaleza*. Autoinmune, infecciosos, tóxicos o vasculares, como lo es la Distrofia muscular congénita.¹¹

2.2. Desmielinizaciones que tienen lugar de forma no predominante en otros procesos: Encefalopatías mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber¹¹

2.3. Desmielinizaciones que se presentan en el SNP: neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, poliradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, entre otras.¹¹

3. Anatomía patológica.

No es el cuadro típico de una enfermedad tesarismótica (enfermedad en la que existe un defecto enzimático que conduce a la acumulación o almacenamiento anormal de sustancias cuyo catabolismo se ve impedido) sino que esta dominado por fenómenos destructivos que afectan sobre todo la sustancia blanca del encéfalo, con la desmielinización difusa de la misma. Por ello se les denomina leucodistrofia.¹¹

Como ya se ha mencionado, las neurolipidosis constituyen un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la acumulación de productos metabólicos lipídicos en el sistema nervioso y a menudo también en otros órganos.¹¹

La mayoría de las neurolipidosis de interés neurológico son las esfingolipidosis¹¹

F. LEUCODISTROFIA

Son un grupo de enfermedades transmitidas por vía genética que tienen por rasgo patológico común la presencia de una desintegración de la sustancia blanca con preservación relativa de la sustancia gris cortical. A menudo. La mielina de los nervios periféricos se afecta a la par que la de la sustancia blanca cerebral. En varias de estas enfermedades ya se conoce el trastorno bioquímico heredado y por lo tanto puede incluirse también dentro de las neurolipidosis. El cuadro clínico común a todas ellas es la demencia progresiva y la disfunción de tractos largos (sobre todo las vías piramidales).¹¹

Las Leucodistrofias, han sido clasificadas, de acuerdo con la neuropatología, tomando en cuenta esencialmente las características tintoriales de los productos de la destrucción de la mielina. Más tarde, la introducción de análisis bioquímicos, ha permitido clasificar cada una de ellas de acuerdo con el defecto enzimático.¹¹

El diagnóstico definitivo reside en estudios enzimáticos y genético-moleculares

1. Características generales.

El nombre genérico de Leucodistrofia comprende unos quince tipos distintos de enfermedades de transmisión genética que en el 95% de los casos padecen niños menores de 10 años, a los cuales les afecta al SNC perdiendo la mayor parte de los sentidos e impidiéndoles valerse por si mismos.¹¹

1.1. Definición.

El término de Leucodistrofia se reserva a las enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina del SNC, aunque en alguna de ellas se afecta además al SNP, producida por déficit enzimático y de origen genético hereditario.¹²

Las Leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: La enfermedad de Krabbe y la Leucodistrofia Metacromática son esfingolipidosis; la anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las Leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria. ¹²

1.2. Anatomía Patológica.

La reacción macrofágica de las Leucodistrofias se diferencia de la que se observa en otras desmielinizaciones secundarias a procesos vasculares, inflamatorios, tóxicos o infecciosas en su intensidad, mucho menor de lo esperado a la vista de las lesiones mielínicas, en su *localización difusa* y no perivascular y en la *sustancia acumulada*: sulfátidos en la Leucodistrofia Metacromática (LM). ¹²

Tabla 2. Comparación del SC con las seis Leucodistrofias más importantes

	LDM	Krabbe	ALD	Alex	Canavans	PM	CACH
Diplejía Progresiva	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Desarrollo intelectual	↓	↓	Normal	↑	↑	↓	Normal
Demencia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Atrofia óptica	Temprano	Temprano	Temprano	Temprano	Temprano	Tarde	Tarde
SNP	Afectado	Afectado	Afectado	Normal	Normal	Normal	Normal
Proteína LCF	↑	↑	↑	Normal	Normal	Normal	Normal
Patología	DML	DML	DML	DML	VAC	HML	HML

LDM: Leucodistrofia metacromática; ALD: Adrenoleucodistrofia; ALEX: Enfermedad de Alexander; PM: Enfermedad de Pelizaeus- Merzbacher; SNP: Sistema Nervioso periférico. DML: Desmielinización; ML: Hipomielinización; VAC: Vacuolización. (Tomado de Annals of Neurology 1994;35:332.)¹²

Desde el punto de vista anatomopatológico todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes:¹²

- a) Reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no perivascular, con acumulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia.¹²
- b) Aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal.¹²
- c) Afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.¹²

1.3. **DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO**

La cromatografía de capa fina del sedimento urinario muestra un aumento de sulfátidos, importante para descartar seudodeficiencias.¹³

La actividad enzimática de la arilsulfatasa (AS), usando cerebroside sulfato como sustrato, en leucocitos o fibroblastos está severamente disminuida o ausente. En raros casos la actividad es normal, estando disminuida la proteína activadora, confirmándose con anticuerpos específicos.¹³ En los casos de discrepancia entre signos clínicos y bioquímicos o en nuestro medio donde el diagnóstico bioquímico se retrasa habitualmente, es útil la observación de los depósitos de sulfátidos en las células de Schwann y macrófagos en biopsia de nervio o de tejido conjuntival. La biopsia de nervio, además de confirmar el diagnóstico, tiene el interés adicional de permitir el diagnóstico de otros procesos, que como las formas tardías de la leucodistrofia de Krabbe pueden simular esta entidad, con la que

debe hacerse el diagnóstico diferencial. Debe medirse la actividad enzimática de la AS en leucocitos o fibroblastos de los familiares del enfermo para detectar casos presintomáticos o heterocigotos y en vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal. El diagnóstico genético-molecular es esencial para el screening familiar y el diagnóstico prenatal. Se han identificado varios defectos moleculares en enfermos de LDM. El alelo I se asocia a la forma infantil, con ausencia de actividad enzimática. El alelo A permite generar pequeñas cantidades de enzima, asociándose a la forma juvenil o del adulto. ¹³

2. LEUCODISTROFIA METACROMATICA (LDM).

2.1. SINÓNIMOS.

También conocida como: Enfermedad de Greenfield, Forma Cerebral Metacromática Difusa, Déficit de Arilsulfatasa A, Esclerosis Difusa Cerebral, Déficit de Cerebrósido Sulfatasa, Leucoencefalopatía Metacromática, Lipidosis Sulfatida Leucodistrofia Metacromática de Comienzo Tardío. ¹⁴

2.2. DEFINICIÓN

La leucodistrofia metacromatica (LDM). Es una alteración genéticamente, autosómica recesiva, caracterizada por una degeneración mielínica en el SNC y SNP. Es una enfermedad metabólica debida a una actividad reducida de la enzima lisomal cerebrosidossulfatasa. La actividad enzimática deficiente lleva a la acumulación en varios tejidos del organismo. Las características patológicas incluyen desmielinización difusa y gránulos con coloración metacromática dentro de las células gliales, macrófagos, y libres en los tejidos. ¹⁴

El gen de la arilsulfatasa A se encuentra próximo al final del brazo largo del cromosoma 22q13-31, identificándose varias mutaciones relacionadas con diferentes evoluciones clínicas. ¹⁴

2.3. CLASIFICACIÓN

La LDM se clasifica en **infantil tardía, juvenil, y formas adultas.** ¹⁴

2.3.1. INFANTIL TARDIA

De las formas de LDM, esta es la que se ha descrito más detalladamente. Fue descrita por primera vez por Greenfiel en 1933. Comienza con debilidad, flacidez e hipotonía, pérdida de la capacidad de caminar, o bien, aparición de marcha atáxica con pérdida de reflejos profundos. En la segunda etapa la alteración motora se hace más severa y en tres a seis meses se evidencia retraso mental. La tercera etapa se caracteriza por tetraparecia y parálisis bulbar, haciéndose el deterioro mental más severo, pudiendo evidenciarse atrofia óptica. La duración promedio es de tres años, siguiendo una etapa en estado vegetativo que puede durar años. ¹⁵

2.3.2. JUVENIL

Se relaciona con alteraciones mentales: labilidad emocional y euforia. La edad promedio es de ocho años. El síntoma más precoz es una falla motora. Los hallazgos neurológicos propios del curso de la enfermedad son: retardo mental severo, trastornos del lenguaje, tetraparesia espástica, ataxia y convulsiones, con menos frecuencia se encuentran temblores. En el estudio de EEG patológico, demostró, atrofia cortical verificada por neumocencefalografía, disminución en la conducción nerviosa, atrofia óptica, cambios en la región macular con potenciales visuales evocados patológicos. La duración de la enfermedad varía de 3 a 17 años. ¹⁵

2.3.3. LEUCODISTROFIA METACROMATICA FORMA ADULTA:

Inicia entre los 19 y 46 años de edad. Los síntomas tempranos son usualmente en las áreas emocional e intelectual. Son más prominentes los hallazgos cortico-espinales y extrapiramidales. También es común la ataxia de tronco, temblor de intención y nistagmus. Las convulsiones pueden ocurrir en los estadios más tardíos. ¹⁶

El diagnóstico puede realizarse por la presentación clínica y se confirma por el hallazgo de actividad disminuida de la Arilsulfatasa A en suero, orina, leucocitos, cultivo de fibroblastos de la dermis o cultivo de células de líquido amniótico. También se presenta disminución de la velocidad de conducción de los nervios periféricos, disfunción vesical, proteínas del LCR elevadas. Acumulación de glicolípidos con propiedades metacromáticas en los tejidos, preferiblemente en el nervio periférico. ¹⁶

Antes de establecer un diagnóstico definitivo una o más de las siguientes pruebas deben ser positivas¹⁶

- Estudios de velocidad de conducción del nervio
- Tomografía computarizada
- Punción lumbar para examinar el LCR, el cual muestra un incremento de la proteína total.
- Biopsia del nervio: se tiñe el tejido para buscar un color particular o un patrón metacromático
- Química de la orina para buscar niveles de sulfátido elevados.
- Cultivo de fibroblastos de la dermis o de glóbulos blancos para verificar la disminución de la actividad de la arilsulfatasa A.
- Examen de sangre para buscar niveles bajos de la enzima arilsulfatasa A. ¹⁶

Las investigaciones para estudiar técnicas con el fin de reemplazar la deficiente enzima arilsulfatasa A están en curso.¹⁶ Se han realizado trasplantes de médula ósea en un pequeño número de pacientes.¹⁶

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el síndrome de Sjögren-Larson, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular congénita, la condrodisplasia punctata rizomiélica y las encefalitis adquiridas¹⁷

Para el diagnóstico de una LDM, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones como son:¹⁷

- a) Debidas a distrofia muscular congénita.
- b) Secundarias a procesos de otra naturaleza.
- c) Enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber.
- d) Que afectan exclusiva o predominantemente al SNP: neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, entre otras.¹⁷

3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas iniciales son típicos de la neuropatía desmielinizante con que se presenta la enfermedad, por lo que debe distinguirse de otras neuropatías desmielinizantes que se manifiestan a esta edad como la NSMH tipo III o enfermedad de Dejerine-Sottas, formas tardías de la Leucodistrofia de Krabbe y raramente distrofias musculares congénitas con desmielinización central y periférica.¹⁷

Otros procesos que deben considerarse son: miopatías congénitas, atrofia espinal, distrofia neuroaxonal, paraplejia espástica de Strumpell-Lorrain,

deficiencia múltiple de sulfatasas o diplejia espástica de origen hipoxico perinatal, que se descartan facilmente con el estudio EMG. ¹⁷

En el diagnóstico prenatal es importante conocer si alguno de los padres porta el gen de la pseudodeficiencia porque si el feto hereda el gen de la pseudodeficiencia junto con el gen de la LDM puede tener bajos niveles de arilsulfatasa A. Todo individuo con una actividad de AS entre 10-15%, sin sulfatiduria, en principio debe ser considerado como portador del gen de la Pd y confirmarse por análisis del DNA o con la prueba de sobrecarga de sulfátidos con C14 en cultivo de fibroblastos, amniocitos o vellosidad corionica. ¹⁷

4. Detección de la lesión génica

El desarrollo de técnicas sencillas para la detección de mutaciones a nivel de ADN ha facilitado la identificación de muchos trastornos monogénicos. Sin embargo la tecnología del ADN no es necesaria para el diagnóstico de los homocigotos afectados de enfermedades de depósito lisosomal. En casos concretos se emplea para obtener información sobre las diferentes mutaciones que causan el trastorno y su epidemiología, para la diferenciación entre formas de una misma enfermedad, para mejorar la detección del estado de heterocigoto en las enfermedades ligadas al cromosoma, en casos aislados de diagnóstico prenatal, en las familias con pseudodéficit (LDM) y en general teniendo como objetivo la investigación. ¹⁷

Con escasas excepciones se ha clonado la mayoría de los genes o fragmentos de ADN que codifican las enzimas y proteínas implicadas en los trastornos lisosomales. La mayor esperanza en este campo sería su utilización para algún tipo de tratamiento de sustitución génica. ¹⁶

5. Tratamiento y prevención

Desde los primeros intentos terapéuticos de sustitución enzimática en la enfermedad de Pompe, se han descrito diversas aproximaciones para corregir la

lesión metabólica en las enfermedades de origen lisosomal, con la inclusión de la administración de plasma no fraccionado o de leucocitos, el empleo de inyecciones de la enzima purificada de plasma, placenta o bazo y la implantación de una fuente de producción enzimática (trasplante de fibroblastos, de células amnióticas epiteliales y trasplante de riñón, hígado y bazo).¹⁶

Si bien algunos de estos tratamientos han resultado eficaces para reducir determinadas manifestaciones clínicas, no han aportado ninguna mejoría en aquellas enfermedades que afectan el SNC. El trasplante de médula ósea (TMO) ha sido considerado, sin embargo, beneficioso por lo menos en algunas veces, no siempre tuvieron mejoría de la capacidad corneal y de la visceromegalia, aunque no modificó las anomalías óseas.¹⁶

El TMO se puede considerar el prelude para la terapia génica, pues si un nivel continuamente incrementado de la enzima, tal como el que suministra el TMO, resultase en una mejoría clínica, se facilitaría con ello el desarrollo de nuevas tecnologías que permitirían la introducción del gen deficitario en las propias células del paciente.¹⁷

En ausencia de un tratamiento eficaz o definitivo, el cuidado de estas enfermedades es básicamente sintomático.¹⁸

Dada la gravedad de las enfermedades lisosomales y la limitación de recursos terapéuticos, es importante la prevención de nuevos casos en las familias afectadas, a través del consejo genético. Para ello es preciso haber llegado al diagnóstico bioquímico exacto y se estará entonces en condiciones de ofrecer la información necesaria sobre el tipo de herencia, riesgo de recurrencia, desarrollo clínico más probable y disponibilidad de metodología para detectar heterocigotos portadores y para el diagnóstico prenatal, para lo cual se emplean células de líquido amniótico cultivadas o biopsia de vellocidades de coriónicas.¹⁸

BIBLIOGRAFÍA.

1. ROSS, KAYE, PAWLINA Histología Texto y atlas en color editorial médica Panamericana 4ta edición, Buenos Aires 2005.
2. Menendez S, Zaldivar M y González-Quevedo M. Errores innatos del metabolismo: Enfermedades lisosomales. *Rev Cubana Pediatra*, ene.-mar. 2002, 74 (1): p.68-76
3. Junqueira L, Carneiro. "Histología básica" Ed. Salvat 1995
4. Gartner L, Hiatt J. "Histología Texto y Atlas " Editorial McGraw-Hill Internamerica 1997
5. Guyton A, Hall E., " Tratado de Fisiología Médica" 10 ed. México. Ed. McGraw-hill Interamericana, 2001
6. Snell R. Neuroanatomía clínica. Ed. Médica Panamericana. Argentina 1994.
7. Ganong F. "Fisiología Médica". Ed. El Manual Moderno, 12 ed, 2000
8. Mathews C. Bioquímica. Ed. Addisson Wesley, España 2003
9. Lehninger N. "Principios de Bioquímica". Ed. Omega 1993
10. Isselbacher, Braunwald. Principios de Medicina Interna. Ed. Interamericana McGraw- Hill, vol. II, 13 ed. Madrid 1995
11. Alvarez I, Castillo S, Perez Z ACTIVIDAD DE LA ENZIMA ARIL SULFATASA A EN PACIENTES CON DESORDENES ESQUIZOFRENICOS *Rev Invest Clin* 1995 Sep-Oct 47 (5)

12. Hidalgo R, Villarroel M. Leucodistrofia Metacromática Infantil Tardía, Rev. Chilena de Pediatría 1999, 56 (3): 176-180.
13. Aracena M, Valenzuela E, Milos C. Leucodistrofia Metacromática. Revista Chilena de Pediatría 2000, 67(16): 45 -48.
14. Isasi J, Bautista D, Vilchi D. Leukodystrophy Metachromatic. Annals of Neurology 1994, 35:332.
15. Marcao A, Roland W, Kaspar S. Adult onset Metachromatic Leukodystrophy without electroclinical peripheral nervous system involvement. Arch Neurol 200, 62:309-313.
16. Bostantinojopolou S, Katsarou H. Seizures as a presenting feature of late onset Metachromatic Leukodystrophy. Acta Neurol Scand 2000, 102:192-195
17. La Asociación Española contra la Leucodistrofia (A.L.E) se une a la Asociación Europea contra las Leucodistrofias (E.L.A), y pasará a ser desde este momento **ELA - España**. <http://www.elaespana.com>
18. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español <http://iier.isciii.es/er/prg/er>