

# Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: un fenotipo intermedio en relación a una mutación heterocigota en EIF2B2

Belén Quintanilla-Carrillo<sup>ID</sup>, Roberto Pertusa-Mataix<sup>ID</sup>, José Salvador García-Morillo<sup>ID</sup>

Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias del Adulto, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido: 12/09/2024

Aceptado: 06/11/2024

En línea: 31/12/2024

**Citar como:** Quintanilla-Carrillo B, Pertusa-Mataix R, García-Morillo JS. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: un fenotipo intermedio en relación a una mutación heterocigota en EIF2B2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 134-136. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a9>.

**Cite this as:** Quintanilla-Carrillo B, Pertusa-Mataix R, García-Morillo JS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: an intermediate phenotype in relation to a heterozygous mutation in EIF2B2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 134-136. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a9>.

**Autora para correspondencia:** Belén Quintanilla Carrillo. [quintanillacarrilobelen@gmail.com](mailto:quintanillacarrilobelen@gmail.com)

## Palabras clave

- Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente
- EIF2B2

## Keywords

- Leukoencephalopathy with vanishing white matter
- EIF2B2

## Resumen

Presentación de un caso atípico de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (LSBE) en paciente joven con clínica compatible y mutación patogénica heterocigota en el gen EIF2B2. Este caso pone de manifiesto la importancia de la secuenciación génica en el despistaje de «enfermedades raras» como las leucoencefalopatías y presenta, por primera vez, un fenotipo intermedio de LSBE de inicio en edad adulta en relación a una mutación patogénica heterocigota en EIF2B2.

## Abstract

Presentation of an atypical case of vanishing white matter disease (VWM) in a young patient with compatible clinical features and a pathogenic heterozygous mutation in the EIF2B2 gene. This case highlights the importance of gene sequencing in the diagnosis of "rare diseases" such as leukodystrophies and present, for the first time, an intermediate phenotype of VWM with adult onset associated with a heterozygous pathogenic mutation in EIF2B2.

## Puntos destacados

- Este caso señala la importancia de un estudio genético ante una posible LSBE.
- Los detalles presentados imploran a realizar más estudios en el futuro para comprender cómo las variantes en heterocigosis pueden influir en el desarrollo de LSBE.

## Introducción

La leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (LSBE) es una afección del sistema nervioso central producida por una mutación en alguno de los genes que codifican las cinco subunidades del factor de iniciación de traducción EIF2B, esencial para la síntesis de proteínas<sup>1</sup>. Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva cuya prevalencia es desconocida<sup>1</sup>.

La forma de presentación típica es durante la infancia, con predominancia de síntomas motores (ataxia, espasticidad e hiperreflexia); mientras que, en la edad adulta, su presentación es infrecuente y se caracteriza por la aparición de cambios conductuales, deterioro cognitivo y cefaleas rebeldes al tratamiento<sup>1</sup>. Además, los pacientes con esta enfermedad pueden desarrollar atrofia óptica y/o insuficiencia ovárica en forma de amenorrea primaria o secundaria (síndrome de ovarioleucodistrofia)<sup>1,2</sup>. En la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se objetiva de manera característica una degeneración difusa y simé-

trica de la sustancia blanca que adquiere de manera gradual una intensidad de señal similar a la del líquido cefalorraquídeo (LCR) en secuencias T1, T2 y FLAIR<sup>1</sup>. El diagnóstico se establece en base a la clínica, hallazgos radiológicos y estudio genético.

El curso de la enfermedad es crónico y progresivo, con exacerbaciones y un rápido deterioro clínico ante situaciones de estrés como infecciones, traumatismos o cirugías mayores<sup>1,2</sup>. El pronóstico está fuertemente relacionado con la edad de aparición de los síntomas, con una progresión más lenta y menos agresiva de la enfermedad en las formas adultas<sup>3,4</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 36 años que acudió derivada a consultas de Medicina Interna por cuadro neurológico etiquetado como miopatía no filiada. Como único antecedente de interés los progenitores presentaban consanguinidad (primos hermanos).

La paciente refería cuadro de astenia, debilidad generalizada, artralgiás, episodios de cefaleas frecuentes, temblor en las cuatro extremidades e inestabilidad en la marcha de siete años de evolución, con un deterioro clínico progresivo e

importante limitación funcional en el momento de nuestra valoración en consultas, precisando muletas para caminar y silla de ruedas para movilizaciones largas. El cuadro se inició tras un episodio de mononucleosis infecciosa con serología positiva para virus Epstein-Barr.

### Exploración física y pruebas complementarias

Se realizó autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti antígeno nuclear extraíble, antineuronales, antitiroideos, anti receptor acetilcolina, anti canales de calcio, antifosfolípidos), estudio de miopatías (analítica completa con enzimas musculares, metabolismo del cobre, screening de enfermedad de Fabry y Pompe, electroneurograma y electromiograma, RMN de cráneo y columna, biopsia muscular), ecografía abdominal y exploración oftalmológica sin hallazgos patológicos.

### Evolución y diagnóstico

Finalmente, ante la sospecha de una posible leucoencefalopatía, se solicitó un panel genético de leucodistrofias en el que se evidenció una mutación en heterocigosis c.638A>G en el gen EIF2B2 (p.Glu213Gly), descrita en la *Gene Mutation Database* (HGMD®) asociada a LSBE. Además, se realizó un estudio de secuenciación de ADN mitocondrial y un exoma clínico dirigido a fenotipo en el que no se objetivaron otras mutaciones.

A los 38 años la paciente consultó en la unidad de reproducción asistida por dificultad para la gestación, con malos resultados tras la estimulación ovárica que podrían traducir un fallo ovárico. Tras explicar a la paciente las opciones reproductivas a las que podía optar, teniendo en cuenta sus condicionantes reproductivas y genéticas, la paciente optó por ser madre mediante donación de gameto femenino.

### Discusión

La escasa prevalencia, alta variabilidad fenotípica y ausencia de marcadores específicos convierte a la LSBE en un auténtico reto diagnóstico para el clínico. En este sentido, el estudio genético se convierte en una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico, prevenir exacerbaciones y favorecer un correcto asesoramiento genético en vistas a una posible descendencia.

La LSBE es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Hasta ahora, se han documentado casos de clínica compatible en pacientes con mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en alguno de los genes que codifican las subunidades del factor EIF2B, mientras que los casos con mutaciones en heterocigosis son mucho más raros.

En este artículo, presentamos el primer caso descrito en la literatura de LSBE de inicio en edad adulta en relación a una mutación en heterocigosis en el gen EIF2B2 (c.638A>G). Los casos publicados con esta mutación en homocigosis se habían presentado durante la infancia, con una alta variabilidad fenotípica y un curso más agresivo que el de nuestra paciente (tabla 1)<sup>2,3,6</sup>. Nuestro caso clínico, similar al presentado por Tian Y *et al.*<sup>5</sup>, plantea la posibilidad de que mutaciones en heterocigosis en los genes que codifican las subunidades de EIF2B podrían disminuir la actividad del complejo EIF2B, alterando su función fisiológica. Esta disminución de la actividad llevaría a una insuficiencia parcial de la proteína necesaria para el funcionamiento normal del sistema nervioso central, dando lugar a fenotipos intermedios de LSBE, fenómeno conocido como haploinsuficiencia.

Asimismo, la relación genotipo-fenotipo en la LSBE no está del todo bien definida. Esto podría deberse a la influencia de modificadores genéticos que afectan a la gravedad y manifestación clínica de la enfermedad, incluso en pacientes con la misma mutación. Se ha observado que la severidad de la enfermedad está estrechamente vinculada con la edad de aparición; y que, situaciones de estrés, pueden ocasionar un empeoramiento rápido y brusco de la sintomatología. Esto sugiere que la variabilidad fenotípica podría ser el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales<sup>1-4</sup>.

Por otro lado, mutaciones en los genes que codifican las subunidades del factor EIF2B se han relacionado con la aparición de atrofia óptica e insuficiencia ovárica en forma de amenorrea primaria o secundaria (síndrome de ovario-leucodistrofia)<sup>1,2</sup>. En concreto, la mutación c.638A>G en EIF2B2 parece estar fuertemente relacionada con el desarrollo de insuficiencia ovárica (tabla 1)<sup>2,3,6</sup>.

### Conclusiones

Nuestro caso clínico pone de manifiesto la importancia del estudio genético ante una posible LSBE, especialmente en aquellos pacientes con clínica compatible, agregación familiar y/o antecedentes familiares de consanguinidad; y,

Artículo	Tipo mutación	Sexo	Edad presentación (años)	Edad en la evaluación (años)	Síntomas neurológicos	Deterioro cognitivo	Atrofia óptica	Insuf. ovárica	Hallazgos RMN	Score discapacidad
Flogi A <i>et al.</i> <sup>2</sup>	Heterocigosis compuesta	F	10	16	Espasticidad, inestabilidad marcha, disartria	-	-	+	+	2
Mierzewska H <i>et al.</i> <sup>3</sup>	Homocigosis	F	4	17	Ataxia, disartria, temblor, espasticidad	+	+	+	+	2
Mierzewska H <i>et al.</i> <sup>3</sup>	Homocigosis	F	2	10	Ataxia, disartria, temblor, tetraparesia espástica	+	+	-	+	3
Mierzewska H <i>et al.</i> <sup>3</sup>	Homocigosis	F	6	7	Ataxia, hipotonía	+	-	-	+	1
Sambati L <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Homocigosis	F	1.5	37	Ataxia, tetraparesia espástica, disartria, pérdida control esfínteres.	+	-	+	+	3
Nuestro caso	Heterocigosis	F	27	36	Temblor, inestabilidad marcha, cefalea disfagia	-	-	+	-	2

**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes con la mutación c.638A>G en EIF2B2 (p.Glu213Gly). Score discapacidad: 1. Camina sin ayuda, 2. Camina con ayuda, 3. Se moviliza en silla ruedas.

plantea la posibilidad de fenotipos intermedios de LSBE en pacientes portadores de una mutación patogénica en heterocigosis en alguno de los genes que codifican las cinco subunidades del factor EIF2B2. Sin embargo, son necesarios más estudios en el futuro para comprender cómo las variantes en heterocigosis pueden influir en el desarrollo de LSBE.

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

## Bibliografía

1. Van der Knaap MS, Fogli A, Boespflug-Tanguy O, Abbink TEM, Schiffmann R. Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination / vanishing white matter. 2003. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Accesible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/pdf/Bookshelf\\_NBK1258.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/pdf/Bookshelf_NBK1258.pdf) (último acceso nov. 2024).
2. Fogli A, Rodríguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(6): 1544-50. doi: <https://doi.org/10.1086/375404> (último acceso nov. 2024).
3. Mierzewska H, van der Knaap M, Scheper G, Jurkiewicz E, Schmidt-Sidor B, Szymańska K. Case report leukoencephalopathy with vanishing white matter due to homozygous EIF2B2 gene mutation. First Polish cases. *Folia Neuropathologica.* 2006; 44(2): 144-148. Accesible en: <https://www.termedia.pl/Case-report-Leukoencephalopathy-with-vanishing-white-matter-due-to-homozygous-EIF2B2-gene-mutation-First-Polish-cases,20,6223,1,1.html>. (último acceso nov. 2024).
4. Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology.* 2004; 62(9): 1509-17. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000123259.67815.db> (último acceso nov. 2024).
5. Tian Y, Liu Q, Zhou Y, Chen XY, Pan Y, Xu H, et al. Identification of a novel heterozygous mutation in the EIF2B4 gene associated with vanishing white matter disease. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 901452. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.901452> (último acceso nov. 2024).
6. Sambati L, Agati R, Bacci A, Bianchi S, Capellari S. Vanishing white matter disease: an Italian case with A638G mutation in exon 5 of EIF2B2 gene, an unusual early onset and a long course. *Neurol Sci.* 2013; 4(7): 1235-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1129-3> (último acceso nov. 2024).