



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

ISSN: 1984-0462

Sociedade de Pediatria de São Paulo

Porciuncula, Renata; Spada, Patricia Kelly Wilmsen Dalla Santa; Goulart, Karen Olivia Bazzo  
LEUCOENCEFALOPATIA COM SUBSTÂNCIA BRANCA EVANESCENTE: UM RELATO DE CASO

Revista Paulista de Pediatria, vol. 36, núm. 4, 2018, pp. 515-518

Sociedade de Pediatria de São Paulo

DOI: 10.1590/1984-0462/2018;36;4;00001

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406057519018>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em [redalyc.org](http://redalyc.org)

UABEM  
[redalyc.org](http://redalyc.org)

Sistema de Informação Científica Redalyc

Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal

Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa  
acesso aberto

## RELATO DE CASO

<http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;4;00001>

# LEUCOENCEFALOPATIA COM SUBSTÂNCIA BRANCA EVANESCENTE: UM RELATO DE CASO

Leukoencephalopathy with evanescent white matter: a case report

Renata Porciuncula<sup>a</sup>, Patricia Kelly Wilmsen Dalla Santa Spada<sup>a</sup>,  
Karen Olivia Bazzo Goulart<sup>a,\*</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever uma criança diagnosticada com leucoencefalopatia com substância branca evanescente (LSBE), uma doença genética rara que possui padrão de herança autossômico recessivo.

**Descrição do caso:** Criança do sexo masculino, com 5 meses de idade, que mostrava recusa da amamentação e sonolência, começou a apresentar quadro de desidratação, com boca seca, aumento da temperatura corporal e adipsia. Com o passar dos dias, os sintomas agravaram-se. O lactente apresentou-se muito sonolento e foi transferido para a unidade de tratamento intensivo (UTI), onde permaneceu por uma semana. Nesse período, foi identificada, na ressonância magnética de crânio, uma alteração de sinal com predomínio hiperatenuado T2, comprometendo particularmente a substância branca, de aspecto difuso e simétrico. O lactente apresentou crises convulsivas desde então. Aos 11 meses foi diagnosticado com tonsilite, demonstrando quadros recorrentes de picos febris e sonolência excessiva. Na evolução do quadro, o lactente entrou em estado comatoso progredindo a óbito. O diagnóstico de LSBE foi confirmado em exames realizados após o óbito, e tardiamente foi identificada uma doença genética decorrente de mutações em um dos cinco genes que são responsáveis pela codificação do complexo fator de iniciação da tradução de eucariontes 2B (eIF2B), envolvido com o controle da tradução de proteínas, sendo descrita como patogênica em indivíduos com LSBE.

**Comentários:** A LSBE é uma doença cerebral hereditária com início na infância. A doença apresenta-se de maneira crônica e progressiva, com episódios adicionais de rápida deterioração, como evidenciado no presente relato de caso.

**Palavras-chave:** Leucoencefalopatia com substância branca evanescente; Genética; Sistema nervoso central; Criança.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the case of a child diagnosed with leukoencephalopathy with vanishing white matter (LVWM), a rare genetic disease with autosomal recessive inheritance pattern.

**Case description:** A 5-month-old male child started to refuse breast-feeding, showing somnolence and signs of dehydration, with dry mouth, increasing body temperature and adipsy. As days went by, the symptoms got worse. The infant was very sleepy and was transferred to the intensive care unit, where he stayed for one week. At this time, a signal alteration with hyper attenuated T2 predominance was identified in the magnetic resonance imaging, compromising the white matter, which had diffuse and symmetrical aspect. At this time, the infant started to present seizures. When the infant was 11 months old, he was diagnosed with tonsillitis and presented recurrent fever peaks and extreme sleepiness. After hospital admission, the infant progressed to a comatose state and died. The diagnosis of LVWM was confirmed in examinations performed after death. As a late diagnosis, a genetic disease was identified with a mutation in one of the five genes responsible for the codification of complex eukaryotic translation initiation factor 2B (eIF2B), involved with the control of the protein translation and which is described as pathogenic in individuals with LVWM.

**Comments:** LVWM is a hereditary brain disease that occurs primarily in children. The disease is chronic and progressive, with additional episodes of rapid deterioration, as shown in the present case report.

**Keywords:** Leukoencephalopathy with vanishing white matter; Genetics; Central nervous system; Child.

\*Autor correspondente. E-mail: [karenbazzo@gmail.com](mailto:karenbazzo@gmail.com) (K.O.B. Goulart).

<sup>a</sup>FSG Centro Universitário da Serra Gaúcha, Caxias do Sul, RS, Brasil.

Recebido em 09 de março de 2017; aprovado em 28 de julho de 2017; disponível on-line em 21 de junho de 2018.

## INTRODUÇÃO

A leucoencefalopatia com substância branca evanescente (LSBE, ou LVWM – *leukoencephalopathy with vanishing white matter*) é uma doença cerebral hereditária que ocorre principalmente em crianças. A doença apresenta-se de maneira crônica e progressiva, com episódios adicionais de rápida deterioração após infecção febril ou trauma craniano leve.<sup>1</sup> Estudos demonstram que mutações nos genes que codificam a subunidade beta do fator de iniciação da tradução de eucariontes 2B eIF2B, um complexo que consiste em cinco subunidades, causa a doença na maioria dos pacientes.<sup>2</sup> Uma forma de leucoencefalopatia que se dá no início do pré-natal e no primeiro ano de vida é denominada de leucoencefalopatia de Cree (CLE), uma forma rara de desmielinização cerebral em que ocorre mutação homozigótica, resultando em substituição de histidina por arginina no gene eIF2B5.<sup>3</sup> Achados da ressonância magnética sugerem que, ao longo do tempo, há desaparecimento progressivo da substância branca anormal, que é substituída por um fluido cerebrospinal.<sup>4</sup> A fisiopatologia da doença ainda é pouco compreendida.<sup>5</sup>

Por causa da falta de relatos de casos sobre a doença no Brasil e analisando a escassez de dados epidemiológicos disponíveis, objetivou-se descrever um caso de LSBE para que seja possível maior aprimoramento do conhecimento acerca dessa entidade mórbida que confere risco de recorrência em futuras gerações.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Criança, sexo masculino, filho de casal não consanguíneo, nascido a termo (38 semanas de idade gestacional), parto cesáreo, sem intercorrências. A triagem para erros inatos do metabolismo foi normal e incluiu as seguintes doenças: fenilcetonúria e outras aminoacidopatias, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, hiperplasia adrenal congênita, fibrose cística, galactosemia, deficiência de biotinidase, toxoplasmose congênita, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, sífilis congênita, citomegalovirose congênita, doença de Chagas congênita e rubéola congênita.

Alta hospitalar após dois dias do nascimento. O lactente mostrava histórico de refluxo gastroesofágico desde o nascimento sem importância clínica, pois vinha ganhando peso normalmente. Com 5 meses, o lactente teve conjuntivite, com picos febris sequenciais, sendo tratado com colírio de tobramicina 0,3%, uma gota cinco vezes ao dia. Nessa época, lactente começou a recusar a amamentação e apresentava-se muito sonolento, tendo desenvolvido quadro de desidratação, com boca seca, aumento da temperatura corporal e adipisia. A mãe relata que procurou serviço médico, sendo prescritos cloreto de sódio 0,9% endovenoso e oxigenoterapia, pois apresentava saturação de oxigênio baixa.

Com o progredir dos dias, os sintomas foram se agravando, com piora importante da sonolência, sendo a criança transferida para a unidade de tratamento intensivo (UTI), onde permaneceu por uma semana. Nesse período foi realizada ressonância magnética de crânio, sendo identificada alteração de sinal com predomínio hiperatenuado T2, comprometendo particularmente a substância branca de aspecto difuso e simétrico. Fez-se novo exame de ressonância magnética após seis dias, com sinais de mielinização nos territórios comissurais e capsulares. Após a identificação dessas alterações, não foi estabelecido pelo corpo clínico o diagnóstico de LSBE, que necessitava ainda da confirmação por exames genéticos.

O lactente, que havia passado cinco dias dormindo, ao despertar apresentou diminuição de tônus e da força muscular, com dificuldade no sustento cervical e no movimento das mãos, sendo encaminhado para acompanhamento fisioterápico e prescrito fenobarbital duas vezes ao dia, em razão das crises convulsivas que havia tido enquanto estava na UTI.

Com 11 meses, o lactente procurou o pronto atendimento em crise convulsiva, pois havia suspenso o anticonvulsivante há menos de uma semana por orientação médica. Nesse dia mostrava saturação de oxigênio de 98%, movimentos tônico-clônicos, desvio do olhar para a direita e movimentos mastigatórios. Foi prescrito oxcarbazepina 300 mg a cada 12 horas, com alta hospitalar.

Trinta dias depois, a criança retornou ao pronto-socorro em mal convulsivo, sendo orientado o uso de clobazam. Dez dias depois, o lactente voltou ao pronto atendimento com febre, eupneico, sendo orientado paracetamol 10 mg a cada quatro horas e liberado para o domicílio. No dia seguinte, regressou ao pronto atendimento com febre alta e constante havia aproximadamente 48 horas, indisposto, prostrado, com apetite irregular, orofaringe hiperemiada e congesta, com pontos purulentos nas tonsilas palatinas. Foi internado para tratamento da tonsilite com antibiótico. Mãe relata que, após a internação, houve piora no quadro clínico do paciente, que não mais respondia ao tratamento, entrando em estado comatoso. Exame de cultura de secreção traqueal foi realizado, e o microrganismo isolado foi *Enterobacter cloacae*. Com o passar dos dias, o paciente apresentou insuficiência renal e diminuição da saturação de oxigênio e evoluiu a óbito. Como causa da morte foi atestada sepse por conta da resposta inflamatória sistêmica, crise convulsiva e doença desmielinizante. Em decorrência disso, foi dada atenção específica aos achados do exame pós-morte e ao teste genético.

A análise genômica por sequenciamento de exoma feita em ácido desoxirribonucleico (DNA) extraído do sangue periférico foi realizada para investigar se o lactente apresentava variantes genéticas que poderiam estar associadas à regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e à leucoencefalopatia com cavitação. Foi identificada a variante c.896 G>A (ENST0000273783) em homozigose (duas cópias) no gene eIF2B5, promovendo a substituição do aminoácido arginina presente na posição 299 por histidina

(p.Arg299His). Os pais do lactente submeteram-se ao mesmo teste genético e foi identificada a mesma variante em heterozigose, indicando assim que eles são portadores do gene relacionado à LSBE.

## DISCUSSÃO

A LSBE é uma doença cerebral hereditária que ocorre principalmente em crianças. A doença apresenta-se de maneira crônica e progressiva, com episódios adicionais de rápida deterioração após infecção febril ou trauma craniano leve.<sup>1</sup> Estudos demonstram que mutações nos genes que codificam a subunidade beta do fator de iniciação da tradução de eucariontes 2B e eIF2B, um complexo que consiste em cinco subunidades, causa a doença na maioria dos pacientes.<sup>2</sup> A CLE, uma variante grave de LSBE, é causada por uma mutação homozigótica no gene eIF2B5.<sup>3</sup>

Em 1988, um estudo realizado na América do Norte com 14 crianças com a variante de Cree mostrou que os afetados demonstravam ligeiro atraso motor seguido de convulsões, hipotonia ou espasticidade. A causa proposta é um atraso no desenvolvimento ou volume anormal de substância branca do sistema nervoso central. O início da encefalopatia de Cree dá-se entre 3 e 9 meses, e a morte ocorre antes dos 2 anos.<sup>6</sup> Essa doença tem uma variação fenotípica extremamente ampla e pode afetar pessoas de todas as idades, incluindo pacientes no período pré-natal, infantil, juvenil e adulto.<sup>7,8</sup>

A fisiopatologia da doença envolve uma deficiência na maturação dos astrócitos, acarretando maior suscetibilidade da substância branca ao estresse celular. Não existe tratamento específico, exceto a “prevenção” do estresse celular. Os corticosteroides, por vezes, provaram ser úteis em fases agudas. O prognóstico parece estar correlacionado com a idade de início, sendo as formas precoces mais graves.<sup>9</sup>

A maioria das mutações encontradas nos genes eIF2B é “suave” e leva à substituição de um único aminoácido.<sup>10</sup> O eIF2B (fator de iniciação de eucariontes 2B) é um GEF (fator de troca de nucleotídeos) que desempenha, com o seu substrato eIF2, papel-chave na regulação da fase de iniciação da tradução da síntese de proteínas. A importância do controle correto de eIF2 e eIF2B para a fisiologia normal é sublinhada pelo recente envolvimento dos cinco genes que codificam as cinco subunidades eIF2B em uma doença neurodegenerativa autossômica recessiva grave, descrita em crianças jovens.<sup>11</sup> Os sintomas clínicos incluem ataxia lentamente progressiva cerebelar, espasticidade, atrofia óptica variável e capacidades mentais relativamente preservadas. Achados da ressonância magnética sugerem que, ao longo do tempo, há o desaparecimento progressivo da substância branca anormal, que é substituída por fluido cerebrospinal.<sup>4</sup>

A LSBE é uma forma de leucoencefalopatia identificada pela primeira vez em 1993. Os autores descreveram três crianças

com afecção neurológica rapidamente progressiva, caracterizada por ataxia e espasticidade, seguida por sinais pseudobulbares e epilepsia, levando à grande incapacidade motora no prazo de dois anos.<sup>12</sup> Posteriormente, em 1995, Van Der Knaap et al.<sup>13</sup> apontaram a probabilidade de a entidade contar com herança recessiva geneticamente determinada, uma vez que, em sua série, ambos os sexos se encontravam representados e, algumas vezes, mais de um irmão era afetado. Em 1997, Van Der Knaap et al.<sup>14</sup> publicaram nova série com nove indivíduos acometidos e introduziram a denominação atualmente mais empregada, LSBE. A fisiopatologia da doença ainda é pouco compreendida.<sup>5</sup>

Estudos realizados entre os anos de 2001 e 2002 identificaram 5 genes causais e mais de 250 pacientes, e 150 mutações foram relatadas.<sup>1,2</sup> Em estudos anteriores de pacientes caucasianos, as mutações mais frequentes estavam no eIF2B5 (que contém 57% de todas as mutações), seguida por mutações nos genes eIF2B4 e eIF2B2, com 16%. Também ocorrem mutações em eIF2B3 e eIF2B1, porém em menor frequência.<sup>14-16</sup> Com base em estudos realizados por Van Der Knaap et al.,<sup>17</sup> observou-se elevação consistente e moderada do aminoácido glicina no fluido cerebrospinal dos cinco pacientes analisados. O aumento do teor de glicina no cérebro está relacionado ao aparecimento de crises epiléticas, porém não há possíveis mecanismos estabelecidos.

Não há estudos detalhados sobre a taxa de sobrevivência nem sobre o tempo de vida dos pacientes com LSBE. Há relatos de que os pacientes diagnosticados na primeira infância morreriam na segunda década de evolução da doença.<sup>18</sup> Em um estudo realizado na China, no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2015, foram selecionados 49 pacientes diagnosticados com leucoencefalopatia, nos quais a idade de início dos sintomas variou de 20 dias a 7 anos e a idade média de início foi de 1,2 ano. A principal queixa neurológica desses pacientes incluiu atraso/regressão do desenvolvimento (27/49 — 55,1%), epilepsia (15/49 — 30,6%), fraqueza (7/49 — 14,3%), ataxia (5/49 — 10,3%), e distonia (5/49 — 10,3%).<sup>19</sup> Esses dados mostram a compatibilidade da clínica pregressa no lactente relatado no presente caso com o diagnóstico efetuado.

Em conclusão, a LSBE é uma condição rara. Os achados da literatura são compatíveis com o quadro clínico do paciente aqui descrito. A elucidação da patogênese da LSBE será útil para entender melhor o processo de tradução de proteínas em células eucarióticas e fornecer subsídios para possíveis alvos terapêuticos e estratégias de tratamento no futuro.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Leegwater PA, Vermeulen G, Könst AA, Naidu S, Mulders J, Visser A, et al. Subunits of the translation initiation factor Eif2b are mutated in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet.* 2001;29:383-8.
2. Knaap MS, Leegwater PA, Könst AA, Visser A, Naidu S, Oudejans CB, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor Eif2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol.* 2002;51:264-70.
3. Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, Wenger J, Bouffard JP, Goldin E, et al. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the EIF2B5 locus. *Ann Neurol.* 2002;52:506-10.
4. Leegwater PA, Pronk JC, Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing White matter: from magnetic resonance imaging pattern to five genes. *J Child Neurol.* 2003;18:639-45.
5. Pronk JC, Kollenburb B, Scheper GC, Knaap MS. Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics. *Ment Retard Dev Disabil Res Ver.* 2006;12:123-8.
6. Black DN, Booth F, Watters GV, Andermann E, Dumont C, Halliday WC, et al. Leukoencephalopathy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. *Ann Neurol.* 1988;24:490-6.
7. Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 1998;51:540-7.
8. Knaap MS, Berkel CG, Herms J, Coster R, Baethmann M, Naidu S, et al. eIF2B related disorders: antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1199-207.
9. Labauge P, Fogli A, Niel F, Rodriguez D, Boespflug-Tanguy O. CACH/VWM syndrome and leucodystrophies related to EIF2B mutations. *Rev Neurol (Paris).* 2007;163:793-9.
10. Pronk JC, Leegwater PA, Knaap MS. From gene to disease; a defect. In the regulation of protein production leading to vanishing White matter. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:1933-6.
11. Fogli A, Boespflug-Tanguy O. The large spectrum of Eif2B-related diseases. *Biochem Soc Trans.* 2006;34:22-9.
12. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse White matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics.* 1993;24:244-8.
13. Knaap MS, Barth PG, Stroink H, 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.
14. Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 1997;48:845-55.
15. Scali O, Di Perri C, Federico A. The spectrum of mutations for the diagnosis of vanishing White matter disease. *Neurol Sci.* 2006;27:271-7.
16. Kantor L, Harding HP, Ron D, Schiffmann R, Kaneski CR, Kimball SR, et al. Heightened stress response in primary fibroblasts expressing mutant eIF2B genes from CACH/VWM leukodystrophy patients. *Hum Genet.* 2005;118:99-106.
17. Knaap MS, Wevers RA, Kure S, Gabreëls FJ, Verhoeven NM, Raaij-Selten B, et al. Increased cerebrospinal fluid glycine: a biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. *J Child Neurol.* 1999;14:728-31.
18. Knaap, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:413-23.
19. Wang X, He F, Yin F, Chen C, Wu L, Yang L, et al. The use of targeted genomic capture and massively parallel sequencing in diagnosis of Chinese Leukoencephalopathies. *Sci Rep.* 2016;6:35936.