

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de McLeod: Compromiso multisistémico asociado a neuroacantocitosis ligada al cromosoma X, en una familia chilena

Marcelo Miranda C¹, Claudia Castiglioni T², Carlos Regonesi L³, Pedro Aravena A^a, Lorena Villagra M^a, Ana Quiroz M^a, Rogelio Merino G^a, Ismael Mena G⁴.

McLeod syndrome: Multisystem involvement associated with neuroacanthocytosis linked to X chromosome. Report of two related cases

Neurological abnormalities associated with spiculated, "acanthocytic" red cells in blood have been described as neuroacanthocytosis. This is a heterogeneous group of conditions that can be clearly subdivided on the basis of recent genetic findings. The McLeod Syndrome, one of the core neuroacanthocytosis syndromes, is a rare X-linked disorder caused by mutations of the XK gene, an X-chromosomal gene of unknown function characterized by haemopoietic abnormalities and late-onset neurological and muscular defects. We report two Chilean brothers with the McLeod phenotype who showed important psychiatric features. The diagnosis may be elusive if the presence of acanthocytosis is not properly studied. We describe a method which allowed the diagnosis that unmasked acanthocytosis. Otherwise the condition could have remained undiagnosed as it had been for decades in this family. This syndrome must be considered when assessing a familial movement disorder, specially affecting males with relevant psychiatric features. A reliable test for acanthocytosis assessment is available (Rev Méd Chile 2006; 134: 1436-42).

(Key words: Chorea disorders; Chromosomes, human, X; KXantigen, human)

Recibido el 27 de diciembre, 2005. Aceptado el 2 de mayo, 2006.

¹Unidad de Neurología Adulto, ²Infantil, ³Laboratorio de Hematología y ⁴Unidad de Medicina Nuclear, Clínica Las Condes. Fundación Parkinson y Alzheimer, Santiago de Chile.

^aTecnólogo Médico

Correspondencia a: Dr. Marcelo Miranda. Departamento Neurología, Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441.
E mail: marcelomirandac@gmail.com

El síndrome de McLeod es un trastorno multisistémico ligado al cromosoma X con compromiso hematológico, neuromuscular y del sistema nervioso central y que pertenece al grupo de las así llamadas neuroacantocitosis. Hematológicamente se caracteriza por la ausencia de expresión del antígeno Kx del eritrocito, expresión débil de los antígenos de glicoproteínas Kell, acantocitosis, sobrevivida reducida de los eritrocitos y un estado hemolítico compensatorio¹. Los portadores asintomáticos del fenotipo McLeod de grupo sanguíneo tienen elevación de los niveles de creatinquinasa sérica, y están predispuestos a desarrollar síntomas neurológicos con una edad media de inicio entre los 30 y 40 años. Las manifestaciones del sistema nervioso central semejan a las del corea de Huntington, y comprenden trastornos del movimiento como corea, tics, anormalidades neuropsiquiátricas incluyendo psicosis esquizomorfa y crisis epilépticas². Las manifestaciones neuromusculares del síndrome de McLeod incluyen miopatía, neuropatía sensorio-motora y cardiomiopatía. La evidencia existente sugiere que la penetrancia clínica de la condición es casi completa, con una amplia variabilidad de expresión fenotípica inter e intrafamiliar.

El síndrome es causado por mutaciones del gen XK que codifica la proteína XK, una proteína de transporte de membrana de función aún desconocida y que contiene el antígeno eritrocítico Kx¹. La proteína XK está unida a la glicoproteína Kell, y ambas proteínas forman probablemente un complejo funcional. Estas proteínas se expresan principalmente en los eritrocitos, pero se encuentran también en cerebro y músculo. Aunque la función específica de este complejo XK/Kell no está aclarada, la información disponible sugiere un rol importante en la fisiología del músculo y de las neuronas de los ganglios basales. El elemento marcador de este síndrome es la presencia de acantocitos en un frotis sanguíneo, el cual no siempre es evidente y puede ser elusivo y difícil de visualizar, llevando a un subdiagnóstico de esta condición¹⁻³. Los acantocitos son glóbulos rojos con espículas, cuya presencia en un porcentaje superior a 6% en un frotis húmedo se considera anormal³.

En la literatura hispánica, sólo existen comunicaciones de la forma llamada coreoacantocitosis, incluyendo una comunicación anterior de los autores⁴. No existen comunicaciones en Hispanoaméri-

ca de este síndrome, que se manifiesta fundamentalmente en hombres y que fue diagnosticado en una familia gracias a una reciente técnica de laboratorio para desencadenar la acantocitosis desarrollada por Feinberg et al⁵ y complementada por Storch y col³ y que implementamos en nuestro medio.

Esta comunicación describe a 2 hermanos afectados por este síndrome, con importantes manifestaciones psiquiátricas, en los cuales el empleo de esta técnica permitió el diagnóstico, el cual hubiera sido imposible con un estudio habitual.

PACIENTES Y MÉTODO

Metodología. En 2 laboratorios de hematología de distintos centros de Santiago, se procedió a la búsqueda dirigida de acantocitosis según la técnica descrita por Storch et al³. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética local de Clínica Las Condes.

Luego de obtener consentimiento informado, estudiamos la familia afectada compuesta por los 2 hermanos afectados, su hermana asintomática y la madre (que sería portadora obligada de la mutación, pero asintomática) (Figura 1). El método consiste básicamente en someter a los glóbulos rojos a un estrés osmótico con solución isotónica (suero fisiológico al 0,9%). Se comparó el efecto de preparaciones en frotis seco con una preparación diluida. Las muestras de sangre se tomaron según técnica descrita por Storch et al³. Se obtuvo sangre usando una jeringa plástica y se mezclaron 3 ml con EDTA y otros 5 ml con igual cantidad de solución salina isotónica que contenía 10 U de heparina por ml. Se hicieron preparaciones en frotis seco, fijadas y teñidas con May-Grumwald Giemsa y al fresco (húmedas), de las muestras recién tomadas en EDTA y de las muestras diluidas en suero fisiológico heparinizado, incubadas y agitadas 30 min a temperatura ambiente. Para las preparaciones húmedas no fijadas se tomó una pequeña gota de sangre y se colocó entre lámina y laminilla. La investigación de acantocitos sólo se realizó en los frotis secos, fijados y teñidos con May-Grumwald Giemsa. Se utilizó el criterio del CAP (Colegio Americano de Patólogos) para definir morfológicamente un acantocito. Los frotis secos fueron observados en conjunto por cuatro tecnólogos médicos de la sección y el médico hematólogo. Se

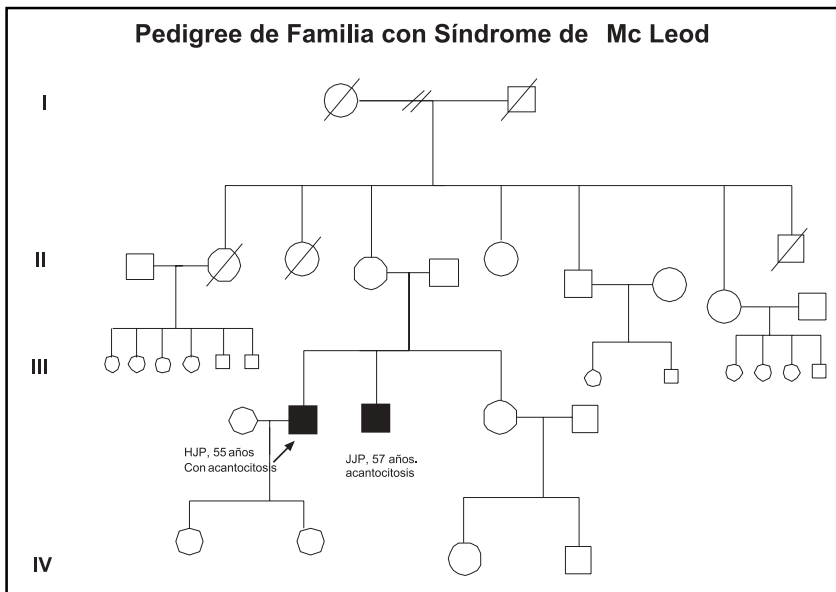


Figura 1. Pedigree de la familia afectada.

contaron al menos 400 glóbulos rojos para establecer el porcentaje de acantocitos, utilizando objetivo de inmersión (100x) en un microscopio Leitz, Laboriux 12. Todo glóbulo rojo con espículas, que fuera irregular en forma y orientación/distribución se contó como acantocito. Se hicieron valores de referencia en muestras basales con EDTA de sujetos sanos sin enfermedad neurológica ni sistémica potencialmente asociadas con acantocitosis (hepatopatías por ejemplo) y un caso de enfermedad de Huntington. Las preparaciones al fresco (húmedas) sólo se observaron para ver el efecto de la dilución con suero fisiológico, lo que produjo franco aumento de la espiculación de los glóbulos rojos en los 2 hermanos y en la madre (Figura 2). Este cambio no se observó en los controles ni en el paciente con enfermedad de Huntington.

Pacientes

Caso 1. Hombre de 54 años, con historia de cuadro psicótico de inicio en 1974, por lo cual se evaluó en hospital psiquiátrico. No presentó mayor exacerbación salvo en 1976 cuando recibió neurolépticos, por lo que la aparición en 1980 de movimientos coreicos se atribuyó a los fármacos. Reingresó en 2005 al hospital para reevaluación. En el examen destacaba un deterioro cognitivo de tipo subcortical con importante disfunción ejecuti-

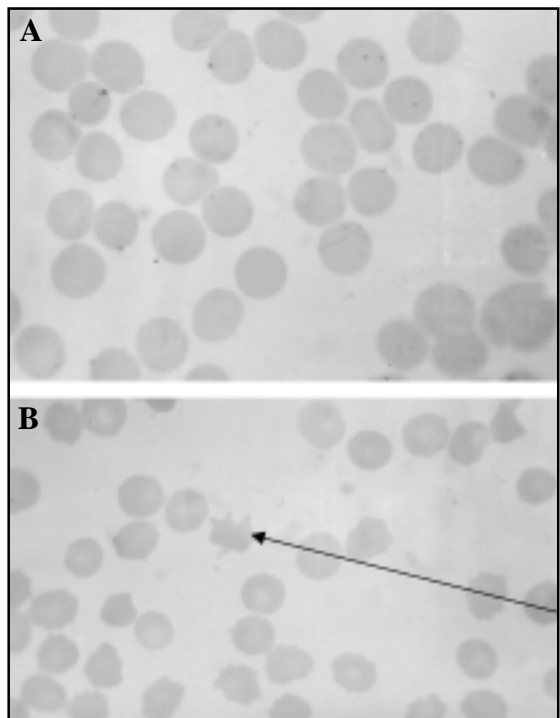


Figura 2. A) Frotis sanguíneo previo a la dilución e incubación con solución salina y B) luego de diluir e incubar 30 min, se observa aparición de acantocitosis (flecha).

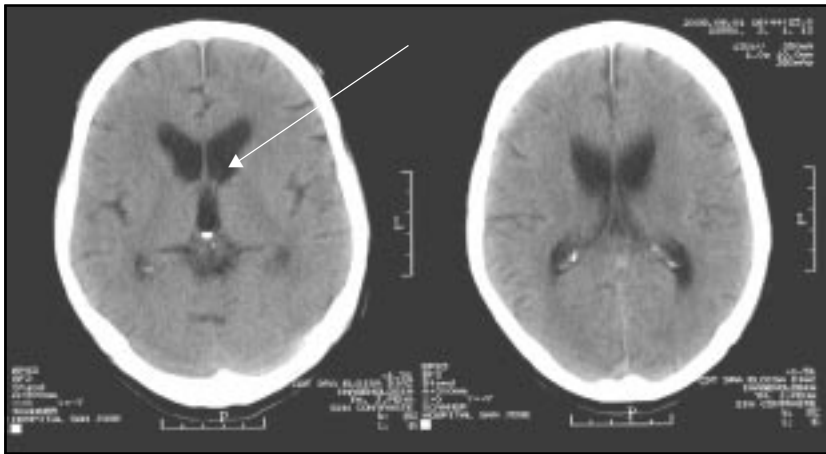


Figura 3. Scanner de cerebro de uno de los pacientes, que muestra atrofia de ambos núcleos caudados (flecha).

va, corea discreto generalizado, vocalizaciones, y una amiotrofia arrefléctica generalizada. La creatinquinasa fue de 400 UI. Un hemograma de rutina mostró <2% de acantocitos, diluyendo con solución salina isotónica 1:1 con heparina e incubando por 30 min y visión al microscopio en fresco entre lámina y laminilla, la proporción de acantocitos se elevó a cifras anormales de 23% (Figura 2). En sujetos controles no se observó dicho cambio, al igual que en un paciente con corea de Huntington. La electromiografía mostró una polineuropatía axonal, la evaluación cardiológica, incluyendo ecocardiograma, no evidenció miocardiopatía. La tomografía axial computada de cerebro mostró una evidente atrofia de núcleos caudados (Figura 3). El estudio inmunohematológico confirmó la ausencia de expresión de los antígenos Kell y KX (Figura 4).

Caso 2. Hombre, 57 años, ingeniero, consultó por historia de 9 años de evolución de corea, cambios de carácter, incapacidad de realizar normalmente su trabajo. En el examen era evidente un deterioro de tipo subcortical con perseveración importante, impulsividad y sintomatología obsesiva compulsiva. En el examen destacaba un corea generalizado, vocalizaciones y una amiotrofia arrefléctica generalizada. Un primer frotis al fresco sin dilución mostró 2% de acantocitos el que llegó a 29% con la dilución. El estudio inmunohematológico al igual que en su hermano evidenció la ausencia de los antígenos Kell y KX (Figura 4). La evaluación cardiológica fue normal. La resonancia nuclear

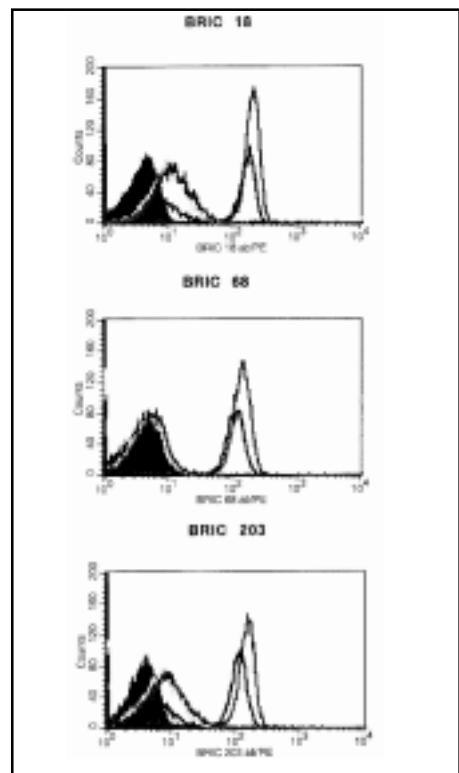


Figura 4. Expresión de antígenos Kell BRIC 18,68,203 en citometría de flujo. En azul: control negativo (sin antígenos), en verde control positivo (normal). En rojo madre de los pacientes; en celeste: JJP, uno de los hijos, en amarillo: HJP, otro de los hijos afectados. Estos resultados indican que la madre presenta valores intermedios a lo normal y patológico como sus hijos que carecen de estos antígenos completamente.

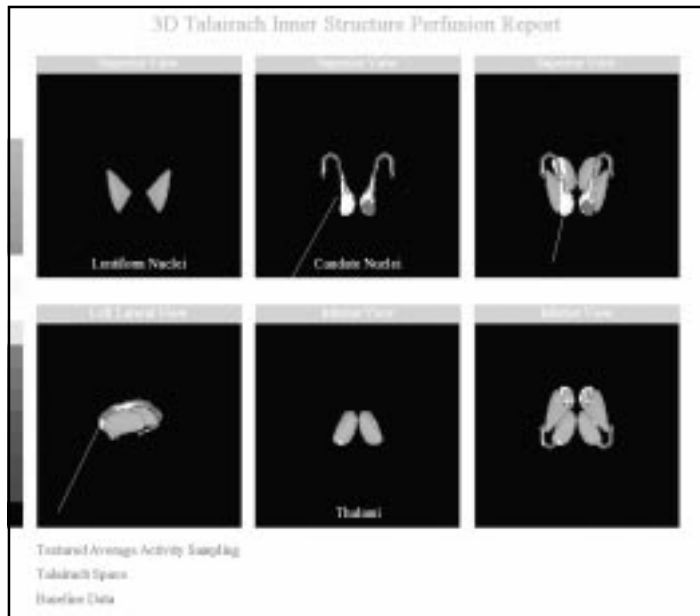


Figura 5. SPECT cerebral del segundo enfermo que muestra una severa hipoperfusión de los núcleos caudados (indicados con una flecha), los colores indican que mientras más azul hay mayor hipoperfusión.

magnética mostró leve atrofia de núcleos caudados y el SPECT cerebral confirmó una severa hipoperfusión de estos núcleos estriales (Figura 5).

El estudio de la mutación del gen XK mostró la presencia de una delección en el exón 2 (938-942delCTCTA) en la madre y los 2 afectados. Esta mutación ya ha sido descrita por Danek y col¹ en Alemania. Esto es explicable porque la familia estudiada es de ascendencia germánica. Los resultados de la biopsia muscular se comunicarán durante el año en curso, como parte de un estudio colaborativo internacional dirigido por el Dr. Hans Jung en relación a esta enfermedad.

DISCUSIÓN

Nuestra comunicación describe por primera vez, según nuestro conocimiento, la presentación de esta enfermedad en literatura hispánica. Si bien es una enfermedad infrecuente, 150 casos comunicados en la literatura, es probable un subdiagnóstico por las dificultades que implica su correcta identificación (Hans Jung, comunicación personal). Uno de nuestros pacientes se diagnosticó inicialmente como una

psicosis paranoidea y luego de 30 años se logra un diagnóstico correcto, su hermano había sido diagnosticado inicialmente como portador de corea de Huntington, pero sin estudio genético adecuado.

Este trastorno debe considerarse en el diagnóstico diferencial del corea de Huntington⁶, pero claramente el tipo de herencia es distinta; Huntington es autosómico dominante y el McLeod se expresa sólo en hombres, en el examen es evidente en la mayoría de los pacientes una amiotrofia de extremidades con arreflexia, lo que hizo sospechar la enfermedad en nuestros casos. Así, el encontrar evidencias de compromiso neurológico periférico en un paciente que presenta corea sin etiología aclarada, y en el cual no haya una explicación precisa para este compromiso periférico, debe hacer pensar en una neuroacantocitosis. El estudio con neuroimágenes es muy similar también al de la enfermedad de Huntington, en ambos cuadros se observa atrofia de los núcleos caudados. La presencia de la mutación XK confirmó el diagnóstico correcto en esta familia.

Es especialmente importante considerarla en el estudio de cuadros psicóticos o con importantes manifestaciones neuropsiquiátricas de presenta-

ción exclusivamente en hombres, como en esta familia. De hecho, hay comunicación reciente de presentación del síndrome de McLeod como una psicosis esquizomorfa⁷.

Este cuadro forma parte del grupo de neuroacantocitosis que incluye la coreoacantocitosis de herencia autosómica dominante, la enfermedad llamada Huntington tipo 2 y la neurodegeneración con depósito de hierro y déficit de pantotenatoquinasa (PKAN)². Todas las proteínas identificadas en estos trastornos de neuroacantocitosis; chorein en la coreoacantocitosis, XK en McLeod, pantotenatoquinasa en PKAN, etc., parecen tener un rol importante en la estructura de la membrana celular. Se ha especulado que son importantes en estos cuadros anormalidades de la proteína de membrana banda 3, el transportador aniónico eritrocitario. Una explicación plausible para la presencia de acantocitosis y neurodegeneración es el desarrollo de una progresiva inestabilidad de membrana².

La mayoría de los pacientes con el síndrome de McLeod desarrollan manifestaciones cardiológicas, incluyendo miocardiopatía dilatada y fibrilación auricular, las que pueden ser la causa de muerte de estos pacientes, por lo que deberían ser estrechamente vigilados ya que estas condiciones pueden ser tratables².

Igualmente, el clínico, al diagnosticar esta condición, debe estar alerta de potenciales reacciones al recibir transfusiones de sangre, con hemólisis resultante de la producción de anticuerpos anti-Kell, el antígeno que ellos carecen, por lo que sangre autóloga debería conservarse para la necesidad de una transfusión segura.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas muy relevantes en este síndrome se explican, al igual que en la enfermedad de Huntington, por el compromiso del núcleo caudado, que forma parte

de circuitos estriatales-lóbulo frontal importantes en la función ejecutiva y planificación de rutinas. La desinhibición de conexiones estriatales-límbicas y frontales, también explica la sintomatología obsesiva de algunos enfermos².

En el diagnóstico de esta condición es muy importante el alto grado de sospecha clínica y la insistencia en la búsqueda de acantocitosis que puede no ser evidente en un frotis de rutina, siendo fundamental el test de estrés osmótico con solución salina. En sujetos controles y con otra variedad de trastornos del movimiento, Storch y cols no obtuvieron acantocitosis en rango superior a 6%, lo que sí aconteció con los enfermos portadores de neuroacantocitosis³. Nuestro estudio se hizo en 2 laboratorios de hematología, usando 20 controles sanos y se obtuvieron en ambos el mismo resultando, lo que apoya la utilidad de este método de estudio y diagnóstico.

En cuanto al manejo terapéutico, éste es sólo sintomático, puede usarse neuropépticos e inhibidores de la recaptación de serotonina para el control del corea y manifestaciones psiquiátricas, respectivamente. Una de las medidas más importantes, ya que el manejo es sintomático, es el consejo genético. Las hijas de estos pacientes son portadoras obligadas de la mutación, y los hijos varones de estos descendientes presentan 50% de riesgo de ser portadores de la enfermedad. Información muy importante que es necesario dar a conocer a la familia.

En conclusión, este síndrome debe considerarse al estudiar un trastorno del movimiento de presentación familiar, afectando hombres y especialmente si hay marcada sintomatología psiquiátrica. La solicitud dirigida al laboratorio de hematología para la búsqueda de acantocitosis con el método descrito, incrementará la certeza diagnóstica de esta condición en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. DANEK A, JUNG HH, MELONE MA, RAMPOLDI L, BROCCOLI V, WALKER RH. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. *J Neurol Sci* 2005; 229: 171-86.
2. DANEK A, WALTER R. Neuroacanthocytosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 386-92.
3. STORCH A, KORNHASS M, SCHWARZ J. Testing for acanthocytosis: a prospective reader-blinded study in movement disorders patients. *J Neurol* 2005; 252: 84-90.

4. MIRANDA M, CAMPERO M, TENHAMM E, VILLAGRA R. Neuroacantocitosis. Comunicación de 3 pacientes. *Rev Méd Chile* 1993; 21: 176-9.
5. FEINBERG TE, CIANCI CD, MORROW JS, PEHTA JC, REDMAN CM, HUIMA T ET AL. Diagnostic tests for choreoacanthocytosis. *Neurology* 1991; 41: 1000-6.
6. MEENAKSHI-SUNDARAM S, ARUN KUMAR MJ, SRIDHAR R, RANI U, SUNDAR B. Neuroacanthocytosis misdiagnosed as Huntington's disease: a case report. *J Neurol Sci* 2004; 219: 163-6.
7. JUNG H, HAKER H. Schizophrenia as a manifestation of X-linked McLeod neuroacanthocytosis syndrome. *J Clin Psychiatry* 2004; 66: 722-3.

Agradecimientos

A los Dres. Hans Jung, Hospital Universitario de Zurich, Suiza, y Adrian Danek, de la Universidad Ludwig-Maximilians, Munich, Alemania por su ayuda en el estudio de estos pacientes. A los Dres. Sonia Kuntsmann y Patricio Venegas, de Clínica Las Condes, por el estudio cardiológico realizado; a la Dra. Violeta Díaz por derivar uno de los enfermos y la Dra. Marianne Kagi por su colaboración.