



## Reporte de caso

# Leucodistrofia metacromática. Presentación de caso



Lina María Espejo<sup>a</sup>, Ricardo de la Espriella<sup>b</sup> y José Fernando Hernández<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Clínica Nuestra Señora de La Paz, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Médico especialista en neurología, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2015

Aceptado el 3 de mayo de 2016

On-line el 16 de junio de 2016

#### Palabras clave:

Leucodistrofia metacromática

Psicosis

Enfermedad desmielinizante

### R E S U M E N

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad desmielinizante rara (prevalencia, 1:40.000), también llamada deficiencia de arilsulfatasa A (ARS-A), que puede presentarse con síntomas neurológicos y psiquiátricos y cuyo diagnóstico puede plantear dificultades para el clínico, dado lo inespecífico de los signos y síntomas. Se presenta el caso de una paciente de 16 años atendida por psiquiatría por cambios conductuales, psicosis y deterioro general del funcionamiento. Inicialmente diagnosticada como esquizofrenia, se documentaron por resonancia magnética y pruebas de laboratorio en la evolución cambios que llevaron al diagnóstico de leucodistrofia metacromática.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Metachromatic Leukodystrophy. Case Presentation

#### A B S T R A C T

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare demyelinating disease (prevalence 1:40 000), also called arylsulfatase A deficiency (ARS-A), which may present with neurological and psychiatric symptoms. Clinical assessment may be difficult, due to unspecific signs and symptoms. A case is presented of a 16 year-old female patient seen in psychiatry due to behavioural changes, psychosis, and with impaired overall performance. She was initially diagnosed with schizophrenia, but the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) scan and laboratory tests lead to the diagnosis of MLD.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Metachromatic leukodystrophy

Psychosis

Demyelinating disease

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josefernandoh@gmail.com](mailto:josefernandoh@gmail.com) (J.F. Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.05.001>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La leucodistrofia metacromática (LDM) es un trastorno genético desmielinizante que clínicamente puede cursar con síntomas neuropsiquiátricos similares a los de los pacientes con esquizofrenia, como la psicosis<sup>1,2</sup>. El inicio tardío de la LDM se ha propuesto como un modelo de esquizofrenia, debido a que ambos trastornos se caracterizan por signos de desconexión anatómica generalizada y alteración funcional secundaria que evidencia una lesión extensa en los circuitos frontales subcorticales, los cuales se manifiestan en síntomas del estado de ánimo, motivación, alteración en el comportamiento, juicio y planeación<sup>1</sup>, que hace pensar en el concepto de diasquisis acuñado por Monakow (1914), resurgido recientemente, en la cual se aprecian trastornos neurofisiológicos distantes de la lesión focal cerebral<sup>3</sup>.

Actualmente, gran parte de los pacientes no se someten a la secuenciación de gen *ARS-A*, aproximadamente el 50% de los alelos no han sido identificados y no es posible predecir la evolución clínica basándose únicamente en el análisis de las mutaciones<sup>4</sup>.

## Presentación de caso

La paciente inició a los 16 años cambios de comportamiento caracterizados por marcado aislamiento, mal desempeño y problemas de conducta en la escuela, alteración del patrón de sueño, con síntomas psicóticos: soliloquios, alucinaciones, comportamientos desorganizados (come plátanos con

cáscara) y deterioro general de su funcionamiento, sin recuperación. Se solicitó inicialmente tomografía computarizada (TC) craneal simple, electroencefalograma, hemograma y perfil tiroideo y metabólico, que se informó normales. Se diagnosticó esquizofrenia paranoide. Requirió varias hospitalizaciones en unidad de salud mental e institucionalización en hogar de cuidados crónicos por síntomas psicóticos y graves episodios de agresión a terceros.

Ante la pobre respuesta farmacológica con persistencia de síntomas, se decidió solicitar una resonancia magnética (RM), que mostró pequeñas lesiones focales, inespecíficas, en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, y en el diagnóstico diferencial se incluyó la posibilidad de lesiones isquémicas en territorios de pequeños vasos. La angiografía cerebral resultó normal y el perfil metabólico y los anticuerpos de leptospira, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr se reportaron negativos.

Recibió tratamiento con haloperidol, y se presentaron efectos extrapiramidales. Posteriormente, con olanzapina presentó un marcado aumento de peso; con risperidona, amenorrea, y finalmente se la trató con aripiprazol en dosis progresivamente mayores hasta 60 mg, con lo que se logró la estabilización de los síntomas conductuales y psicóticos.

Tres años después de la primera evolución, se apreciaban lesiones focales hiperintensas en T<sub>2</sub> y FLAIR frontoparietales subcorticales bilaterales, de carácter inespecífico, más probablemente como secuelas (fig. 1).

El hemograma y las determinaciones de tirotropina, VDRL, función renal y ácido fólico se reportaron normales; los anticuerpos antinucleares y anticardiolipínicos y el perfil

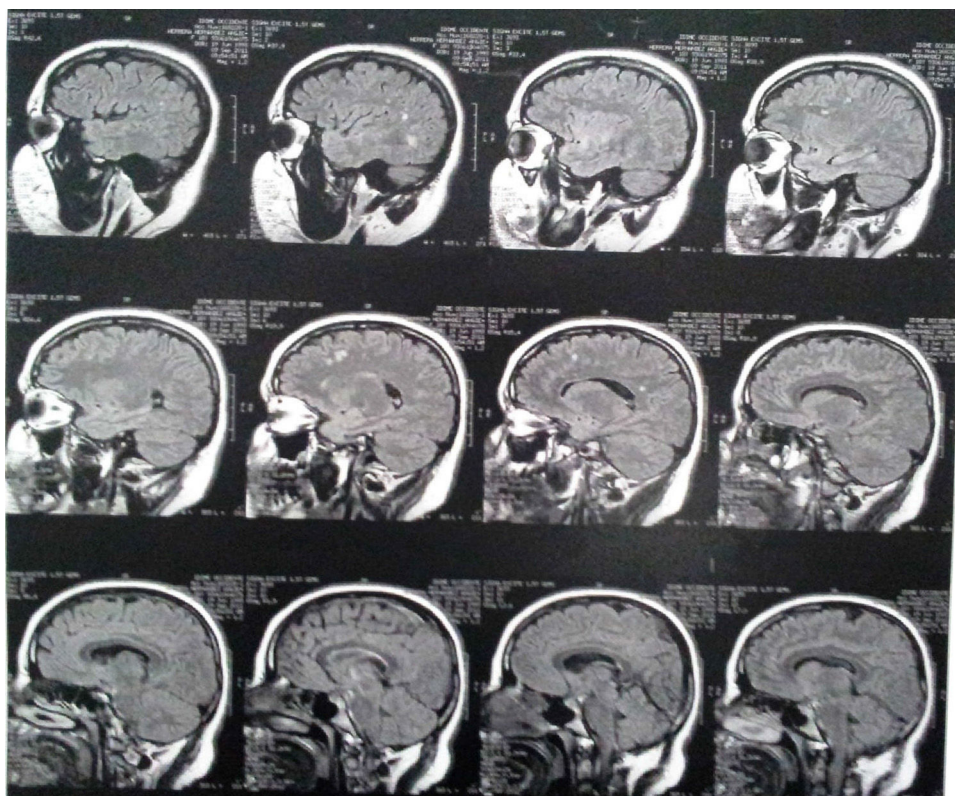


Figura 1 – Resonancia magnética cerebral del caso a los 3 años de la primera consulta por psiquiatría.

**Tabla 1 – Clasificación de la motricidad gruesa y la función del lenguaje expresivo en la leucodistrofia metacromática<sup>15</sup>**

<i>Motricidad gruesa (GMFC-MLD)</i>	
M0	Camina sin apoyo, con calidad y desempeño normales para la edad
M1	Camina sin apoyo, pero con calidad y desempeño reducidos; por ejemplo, inestabilidad al permanecer de pie o caminar
M2	Camina con apoyo, caminar sin apoyo no es posible (menos de cinco pasos)
M3	Se sienta sin apoyo, y no es posible la locomoción como rodar o arrastrarse y caminar con o sin apoyo
M4	Se sienta con apoyo, pero no es posible la locomoción o sentarse sin apoyo, pero hay locomoción tal como rodar o arrastrarse
M5	Ni locomoción ni sentarse sin apoyo, pero puede controlar la cabeza
M6	Pérdida de cualquier locomoción y pérdida de control de cabeza y tronco
<i>Lenguaje expresivo (ELFC-MLD)</i>	
E0	Se comunica con frases completas de calidad y desempeño normales para la edad
E1	Se comunica con frases completas con calidad y desempeño reducidos para la edad
E2	No puede comunicar frases completas, pero es capaz de usar dos frases cortas
E3	No puede comunicar dos frases cortas, pero es capaz de usar palabras/ideas únicas
E4	Pérdida completa del lenguaje expresivo

completo de fosfolípidos se informaron negativos. Reumatología descartó enfermedad autoinmunitaria como causa del trastorno del comportamiento.

La valoración genética reveló enfermedad de carácter neurodegenerativo y trastorno de la sustancia blanca. Llama la atención el reporte de ácido láctico elevado, y se solicitó cribado metabólico para enfermedad de sustancia blanca. Los resultados reportan disminución importante de ARS-A en leucocitos que, junto con el cuadro clínico y la RM cerebral, llevó al diagnóstico de LDM.

## Definición

La LDM es una enfermedad lisosomal del grupo de las esfingoliposis, producida por una deficiencia de ARS-A, una enzima relacionada con el metabolismo de los sulfatos, abundante en la mielina (tabla 1)<sup>3</sup>. La baja concentración de esta enzima afecta al metabolismo del cerebrósido sulfato y causa la acumulación intralisosomal del sulfátido esfingolípido 3'-O-sulfogalactosilceramida en la sustancia blanca del sistema nervioso central (oligodendrocitos y glía) y periférico, especialmente en las vainas de mielina que rodean las células nerviosas y otros tejidos del organismo, como el lactosil-sulfátido de los riñones, la vejiga y la vesícula biliar<sup>1,5,6</sup>. La acumulación de este material altera la formación y degenera la mielina por un mecanismo fisiopatológico desconocido<sup>7</sup>.

La LDM se debe a una mutación autosómica recesiva del cromosoma 22q, que resulta en una deficiencia de ARS-A. Se han identificado 189 mutaciones en el gen ARS-A<sup>8</sup>, incluida la sustitución en el aminoácido 31, una sustitución en la

posición, tres delecciones, tres mutaciones en sitio de donante y tres mutaciones en sitio de unión del receptor con el donante<sup>1</sup>.

Salmon et al. reportaron el caso de una mujer de 30 años con diagnóstico de LDM confirmada enzimáticamente, con cambios cognitivos en los que se evidenciaba hipometabolismo bilateral en el tálamo, la corteza frontal medial, el polo frontal y la corteza occipital, a diferencia de los cambios mostrados en el Alzheimer: hipoperfusión en región frontal dorsolateral y temporal<sup>1</sup>.

Tamagakien informó de cambios similares en un paciente con cambios de conducta<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha cuando se encuentran gránulos metalocromáticos en biopsia de la conjuntiva o nervio sural<sup>1</sup>. El diagnóstico se confirma cuando se documentan escasa actividad de ARS-A en leucocitos o cultivo de fibroblastos<sup>1,9</sup>.

En la seudodeficiencia de ARS-A, hay un déficit parcial que no causa trastornos clínicos, lo cual puede complicar el diagnóstico y la identificación de quienes padecen LDM. Esta condición también se puede encontrar en sujetos sanos<sup>4</sup>.

El diagnóstico radica en análisis de las mutaciones, pruebas bioquímicas y evaluaciones clínicas<sup>4</sup>.

Los exámenes que se puede usar para el diagnóstico de LDM incluyen<sup>10</sup>:

- Análisis de sangre o piel para detectar si hay poca actividad de ARS-A.
- RM cerebral.
- Punción lumbar para evaluar si hay altas concentraciones de proteína.
- Análisis de orina para ver si hay altas concentraciones de sulfátidos.
- Estudios de velocidad de la conducción nerviosa.

El sulfátido en nervio y líquido cefalorraquídeo y la acumulación de lisosulfátido proveen un marcador de la gravedad en nervio periférico únicamente; no refleja la extensión de la lesión en el sistema nervioso central<sup>11</sup>.

## Diagnóstico prenatal y cribado del estado de portador

Antes del nacimiento, se puede determinar la actividad de la ARS-A mediante cultivo celular de líquido amniótico o de vellosidades coriónicas. El diagnóstico prenatal se indica a las parejas que tienen el antecedente de un hijo afectado. El estado de portador se puede reconocer mediando la actividad de la ARS-A, aunque existen valores que se pueden encontrar en población sana. Es indispensable diferenciar al portador de LDM de la condición benigna; para ello lo más efectivo es el análisis de las mutaciones<sup>4</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Los cambios radiológicos de la LDM se pueden distinguir de la microangiopatía por envejecimiento o la esclerosis múltiple

por su tendencia a ser lesiones simétricas y confluentes en la sustancia blanca<sup>1</sup>.

Es frecuente que, por las alteraciones en la atención, el lenguaje, el procesamiento de información y las funciones ejecutivas, a algunos pacientes se les puede diagnosticar demencia frontotemporal<sup>2</sup>; las alteraciones conductuales, asociadas a síntomas sutiles de alteraciones mnésicas y alteraciones motoras, pueden hacer pensar en el diagnóstico de demencia de inicio temprano<sup>1</sup>.

En los adolescentes, la LDM puede semejarse a una psicosis, debido a que la enfermedad altera el proceso crítico de mielinización, especialmente en la conexiones anatómicas frontotemporales, lo cual desencadena alteraciones en la estructura y la función del sistema nervioso central, lo cual conlleva que se presenten síntomas similares a los de la esquizofrenia<sup>2</sup>.

### Hallazgos imagenológicos

Entre los hallazgos en la RM, se incluyen áreas hiperintensas de desmielinización difusa, bilateral y a menudo simétrica en la sustancia blanca periventricular y del cerebelo que pueden confluir con la progresión de la enfermedad, con predominio frontal en las etapas tardías (formas juveniles y en adultos)<sup>2,7,12</sup>.

En la TC se observan hiperdensidades en sustancia blanca, particularmente en las regiones frontal y parietal. A medida que progresa, se observa atrofia cortical y subcortical, con dilatación ventricular. Las áreas de hipodensidades reflejan pérdida de la mielinización y acumulación del cerebrósido<sup>1</sup>. Se ha descrito una apariencia «tigroide» o «en piel de leopardo», con franjas de hipointensidad (materia blanca normal) dentro de áreas hiperintensas en T<sub>2</sub> de materia blanca anormal (áreas de desmielinización)<sup>7</sup>.

Hay evidencia de pérdida significativa de volumen de sustancia gris presente desde estadios tempranos de LDM; en presentación adulta, se da una atrofia cortical general más pronunciada de la sustancia tanto gris como blanca y una disminución cortical más prominente en giro cingulado y lóbulos frontales<sup>13</sup>.

La RM tiene mayor sensibilidad que la TC en la detección de lesiones en la sustancia blanca y es útil para visualizar lesiones de inicio temprano en regiones de la fosa posterior (tallo cerebral o el cerebelo); además, permite ver la gravedad y la extensión de la enfermedad<sup>1</sup>.

Se ha documentado pérdida significativa de sustancia gris cortical en los estadios tempranos de la enfermedad; en las formas adultas, se presenta mayor atrofia cortical general, más prominente en giro cingulado y lóbulos frontales<sup>13</sup>.

En la espectroscopia por RM, generalmente muestra una disminución de N-acetil aspartato y mioinositol y, ocasionalmente, aumento de lactato<sup>7</sup>.

### Epidemiología

La LDM ocurre con una frecuencia estimada de 1:40.000<sup>1,5</sup>, aunque se estima que hasta un 16% de la población general puede tener deficiencia de ARS-A<sup>1</sup>.

### Presentación y curso

Debido a que es una enfermedad rara, heterogénea, con presentación clínica diversa y falta de documentación clínica, neurofisiológica y neurorradiológica, se conoce poco acerca de los factores relacionados con la edad de aparición y el curso, por lo cual es difícil predecir la evolución de cada caso particular<sup>4</sup>.

Las diferentes formas de evolución se relacionan con la mutación existente<sup>5</sup>. Como toda enfermedad metabólica, la LDM puede producir graves daños en el sistema nervioso central, especialmente en las neuronas que son sensibles a cambios metabólicos, los cuales pueden manifestarse en alteración del desarrollo psicomotor, convulsiones y coma cuando la lesión es grave, y con síntomas sutiles como alteraciones cognitivas y conductuales cuando la lesión es leve<sup>2</sup>. Existe clasificación clínica de los trastornos motores y de lenguaje, referidos a la gravedad de los síntomas (tabla 1).

Según la edad de aparición, se clasifican en los subtipos infantil tardía, juvenil, juvenil tardía y adulta<sup>1,5,6,9</sup>.

#### Subtipo infantil tardío

El subtipo infantil tardío, descrito por Greenfield<sup>14</sup> en 1933, es el de mayor prevalencia. Se presenta alrededor del primer y el segundo año de vida y presenta varias etapas. En la primera, se inicia con alteraciones motoras tales como marcha atáxica o pérdida de la capacidad de caminar, hipotonía y alteración en los reflejos profundos; esta etapa tiene una duración promedio de 16 meses. En la segunda etapa, se profundiza la alteración motora, acompañada de alteraciones mentales, cuya duración es de 3 a 6 meses. Durante la tercera etapa aparece tetraplejía, parálisis bulbar, atrofia del nervio óptico y afección del sistema nervioso central, con una duración de 3 meses a 3 años, seguido de estado vegetativo que puede durar años y generalmente culmina con la muerte, alrededor de los 4-5 años de edad. Las concentraciones de ARS-A son bajas o nulas<sup>1,6</sup>.

#### Subtipo juvenil

En la forma juvenil, la edad de aparición es generalmente entre los 4 y los 6 años, se presenta con alteraciones mentales, como labilidad emocional, euforia y cambios del comportamiento, pérdida de las funciones mentales y alteración en el lenguaje que repercuten en el desarrollo intelectual y la actividad escolar. En casos de evolución lenta, predominan los síntomas motores, puede aparecer tetraplejía espástica, síntomas bulbares, ataxia, convulsiones y atrofia del nervio óptico. La duración de la enfermedad puede variar de 3 a 17 años<sup>1,6</sup>. La actividad enzimática de ARS-A es escasa, pero no tanto como en la forma infantil<sup>5</sup>.

#### Subtipo juvenil tardío

En el subtipo juvenil tardío la enfermedad comienza generalmente entre los 6 y los 16 años, con evolución lenta; se presenta generalmente con problemas de comportamiento, trastornos mentales de evolución lenta y convulsiones o alteraciones motoras. La ARS-A muestra una actividad residual<sup>1,5</sup>.

### Subtipo del adulto

En el subtipo del adulto los síntomas aparecen después de los 16 años. Puede tener dos presentaciones: una de predominio motor (síndrome cerebeloso piramidal) y otro con predominio de síntomas psiquiátricos. Esta forma tardía está fuertemente asociada con mutación de I179S<sup>1,2</sup>.

En más de la mitad de los pacientes la edad de inicio de la enfermedad se presenta entre los 10 y los 30 años, con síntomas parecidos a la psicosis, entre ellos alucinaciones auditivas, delirios, alteraciones del pensamiento y catatonía<sup>2</sup>.

La enfermedad progresa con síntomas neurológicos: convulsiones, corea y distonía que se presenta tras el inicio de los síntomas psiquiátricos<sup>2</sup>.

### Tratamiento

Actualmente no hay tratamiento específico para esta enfermedad, salvo el trasplante de médula ósea en algunos casos seleccionados.

El tratamiento indicado es sintomático y de apoyo; se indican fisioterapia, terapia respiratoria, nutrición, cuidados de enfermería, adaptación de entorno y mantener la red de apoyo y la actividad habitual<sup>4</sup>. Se ha indicado además el uso de fármacos antiepilépticos y antiespasmódicos<sup>4</sup>.

La terapia génica se ha mostrado más eficaz que el trasplante tradicional de donante sano para corregir la enfermedad<sup>4</sup>.

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) es una opción viable, aunque con limitaciones, que puede beneficiar a los fenotipos de inicio tardío en fase temprana, presintomática<sup>15</sup>.

### Discusión

Se han publicado reportes de caso, series de casos y cohortes<sup>14,16-18</sup>; el presentado es una LDM del subtipo juvenil tardío que muestra el inicio inespecífico de los síntomas, lo cual hace pensar inicialmente en trastorno psicótico; los exámenes iniciales fueron negativos, incluso las imágenes diagnósticas; el control sintomático inadecuado y el curso deteriorante llevaron a necesidad de cuidados permanentes en institución; posteriormente se evidenció la aparición de signos de tipo motor que hacían sospechar enfermedad neurodegenerativa y se realizó el diagnóstico con el concurso de psiquiatría, neurología y genética. El cuadro inicial, dados la edad y los síntomas, hizo pensar en el inicio de una enfermedad psicótica del tipo esquizofrenia, aunque su progresión y la falta de respuesta terapéutica replantearon el diagnóstico.

Si bien se han comunicado casos de LDM en familiares<sup>18</sup>, la mayoría de los casos, como el presentado aquí, corresponden a solo una persona afectada en el genograma. Los hallazgos inicialmente negativos en la imagenología diagnóstica y posteriormente la presencia de lesiones en la RM evidencian la progresión clínica.

Los psiquiatras deben ser conscientes de su papel en diagnosticar precozmente la LDM, dado que los síntomas iniciales pueden llevar a la consulta por psiquiatría; si bien su prevalencia es baja, la aparición puede ser similar a la de la

esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Un seguimiento adecuado supone la posibilidad de un diagnóstico y manejo más tempranos.

Aunque no hay evidencia de tratamiento adecuado de la condición y se supone que el tratamiento sintomático y las medidas de apoyo sean clave, es necesario evitar al máximo los efectos secundarios de la medicación.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Black DN, Taber KH, Hurley RA. Metachromatic leukodystrophy: a model for the study of psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:3.
2. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2013;36:687-702.
3. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain.* 2014;137:2408-22.
4. Fumagalli F, Fumagalli AI, Biffi A, Cesani M, Corea F, Sessa M, et al. Leucodistrofia metacromática: del diagnóstico a la terapia génica como perspectiva terapéutica. *Anuario Fundación Villavicencio.* 2004;12:49-54.
5. Monaga-Castillo M, De León-Ojeda NE, Alonso-Jiménez E. Leucodistrofia metacromática neonatal: Primer caso reportado en Cuba. *Arch Med.* 2008;4:2.
6. Hidalgo R, Villaruel M. Leucodistrofia metacromática infantil tardía. *Rev Chil Pediatr.* 1985;56:176-80.
7. Velakoulis D, Ting A, Winton-Brown T, Walterfang M, Gaillard F. Metachromatic leukodystrophy presenting as bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48:1171-2.
8. Han M, Jun SH, Lee YJ, Eun BL, Lee SJ, Seong MW, et al. Biochemical and genetic analysis of seven Korean individuals with suspected metachromatic leukodystrophy. *Ann Lab Med.* 2015;35:458-62.
9. Aracena M, Valenzuela E, Sclman E, Milos C. Leucodistrofia metacromática. *Rev Chil Pediatr.* 1984;55:411-3.
10. National Marrow Donor Program. Trastornos metabólicos hereditarios por acumulación [internet] [citado 23 Mar 2016]. Disponible en: <https://bethematch.org/workarea/downloadasset.aspx?id=1953>
11. Dali C, Barton NW, Farah MH, Moldovan M, Mansson JE, Nair N, et al. Sulfatide levels correlate with severity of neuropathy in metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Translat Neurol.* 2015;2:518-33.
12. Baumann N, Turpin JC, Lefevre M, Colsch B. Motor and psycho-cognitive clinical types in adult metachromatic leukodystrophy: genotype/phenotype relationships. *J Physiol (Paris).* 2002;96:301-6.

13. Tillema JM, Derks M, Pouwela P, De Graaf P, Van Rappard D, Barkhof F, et al. Volumetric MRI data correlate to disease severity in metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Translat Neurol.* 2015.
14. Nascimento OJ, Freitas M, Alencar A, Couto B. Leucodistrofia metacromatica. Registro de um caso. *Arq Neuro-psiquiatria (Sao Paulo).* 1980;38.
15. Boucher AA, Miller W, Shanley B, Ziegler R, Lund T, Raymond G. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:94.
16. Liaw HR, Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Late infantile metachromatic leukodystrophy: clinical manifestations of five Taiwanese patients and genetic features in Asia. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:144.
17. Santiesteban NJ, Merayo RJ, Montoto A, Carnejo Z. Leucodistrofia metacromática: reporte de un caso de debut en el adulto. *Rev Mex Neuroci.* 2012;13:220-2.
18. De Queiroz Ribeiro E, Mantins Ribeiro MF. Leucodistrofia metacromática: relato de caso de dois irmãos consanguíneos. *Rev Neuroci.* 2013;21:580-6.