

Presentación atípica de la enfermedad de Alexander infantil: Reporte de caso

Atypical Presentation of Infantile Alexander Disease: A Case Report

Gelder Ramón Zaldivar Pascua*  <https://orcid.org/0009-0004-0752-551X>

DOI: <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v14i123191>

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alexander es una leucodistrofia autosómica dominante, muy rara, que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central, predominantemente en los lóbulos frontales de manera bilateral. Es causada por mutaciones en el gen *GFAP*, localizado en el cromosoma 17q21. Puede presentarse a cualquier edad y la forma infantil se caracteriza por macrocefalia, crisis convulsivas, retraso motor y cognitivo grave y espasticidad o ataxia progresiva.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino, de 4 años, evaluada por estado epiléptico, febril, macrocefalia, signos piramidales sin datos de espasticidad. En la Tomografía Cerebral (TAC) se observó hipo densidad generalizada de la sustancia blanca y la Resonancia Magnética (RM) mostró lesiones bilaterales simétricas de la sustancia blanca. Las alteraciones en la neuroimagen y la

macrocefalia hicieron sospechar en la enfermedad de Alexander, la secuenciación del gen *GFAP* reportó una mutación en el Exón c.231T>A.

Conclusiones: Los signos radiológicos en la resonancia fueron determinantes para el diagnóstico, que posteriormente se confirmó con estudio molecular. Es importante considerar que en algunas ocasiones los cuadros clínicos pueden ser atípicos, lo cual puede ocasionar retraso en el diagnóstico, pero que ante la presencia de macrocefalia con algún tipo de alteración neurológica debe de ser objeto de estudio y hacer diagnóstico diferencial de las posibles causas, entre ellas la Enfermedad de Alexander.

Palabras claves: Enfermedad neurodegenerativa, Leucodistrofia, Enfermedad de Alexander, Resonancia magnética, Gen *GFAP*, sustancia blanca

*Pediatra neurólogo asistencial en Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Recha de Recibido: 16/10/2025

Fecha de Aprobado: 08/04/2026

Correspondencia a: gelderzaldivar@yahoo.com

Como citar:

Presentación atípica de la enfermedad de Alexander infantil: Reporte de caso. (n.d.). Acta Pediátrica Hondureña, 14(1), 55-60.

<https://doi.org/10.5377/pediatrica.v14i123191>

Revista Acta Pediátrica Hondureña
San Pedro Sula, Cortés, Honduras, C. P. 21102

ABSTRACT

Introduction: Alexander disease is a rare autosomal dominant leukodystrophy that affects the white matter of the central nervous system (CNS), predominantly involving the bilateral frontal lobes. It is caused by mutations in the *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) gene located on chromosome 17q21. Although it can occur at any age, the infantile form is typically characterized by macrocephaly, seizures, severe motor and cognitive delay, and progressive spasticity or ataxia.

Case Report: A 4-year-old girl was evaluated after presenting with febrile status epilepticus. Physical examination revealed macrocephaly and pyramidal signs without spasticity. Computed tomography demonstrated diffuse hypodensity of the cerebral white matter, while magnetic resonance imaging (MRI) showed bilateral and symmetrical hyperintense white matter lesions. The neuroimaging findings, together with macrocephaly, raised suspicion of Alexander disease, which was confirmed by GFAP gene sequencing that identified a pathogenic c.231T>A mutation.

Conclusions: The characteristic MRI findings were crucial in establishing the diagnosis, which was subsequently confirmed by molecular genetic testing. Although the infantile form of Alexander disease usually presents with a characteristic clinical phenotype, atypical manifestations may delay diagnosis. Therefore, Alexander disease should be considered in the differential diagnosis of children presenting with macrocephaly and neurological manifestations.

Keywords: Neurodegenerative diseases; Leukodystrophies; Alexander disease; Magnetic resonance Imaging; GFAP gene,

White matter.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alexander es un trastorno neurodegenerativo fatal, extremadamente raro que pertenece al grupo de las leuco distrofias infantiles, fue descrita por primera vez en 1949 por W Stewart Alexander. Es causada por una mutación dominante en el gen GFAP que codifica la proteína ácida fibrilar glial (GFAP siglas en ingles), aunque en la mayoría de los casos son mutaciones de novo, la mutación está localizada en el cromosoma 17q21.¹⁻⁵

La característica patogénica más obvia es el extenso depósito de inclusiones citoplasmáticas conocida como fibras de Rosenthal en los astrocitos subpiales, subependimarios y perivasculares a lo largo del sistema nervioso central, lo cual produce daño y pérdida de la mielina.⁶⁻⁸

Tradicionalmente la enfermedad se ha dividido en 3 subtipos clínicos:

Forma Infantil: la cual inicia antes de los 2 años de edad, es la más frecuente de las formas representando el 51% de los casos. Se asocia con retraso del neurodesarrollo, convulsiones, ataxia, hiperreflexia, hidrocefalia, megalencefalia, trastorno de la deglución y espasticidad. La expectativa de vida en los 2-3 primeros años de vida.

Forma Juvenil: inicia entre los 2-12 años con un inicio más lento en comparación a la forma infantil caracterizada por signos bulbares y pseudobulbares, alteración en lenguaje y deglución, puede haber espasticidad y ataxia y no se suele observar macrocefalia. La expectativa de vida puede ser temprano en la adolescencia o hasta los 20-30 años de vida.

Forma Adulta: es la menos frecuente, la

edad de inicio suele ser después de los 12 años y se acompaña de sintomatología variable como por signos bulbares y pseudobulbares, ataxia progresiva, cuadriparesia y disautonomías. No suele haber macrocefalia y se acompaña de disfunción del tracto espinal superior y tallo cerebral.⁹⁻¹⁴

Una variante neonatal también ha sido descrita, se caracteriza por convulsiones, aumento de la presión intracraneal y compromiso motor severo. A diferencia de la forma infantil, la ataxia e hiperreflexia no están presentes. La muerte se presenta en las primeras semanas de vida o antes del año.¹¹

En el año 2011 se llevó a cabo una revisión para clasificar a la enfermedad en dos grupos según la edad de inicio, síntomas y hallazgos en la resonancia magnética cerebral.

Tipo 1: más severo, de inicio temprano (antes de los 4 años), con edad media de supervivencia a los 14 años. Caracterizada por convulsiones, macrocefalia, encefalopatía, retaso psicomotor y con los hallazgos radiológicos típicos de la enfermedad (**cuadro 1**).

Cuadro 1. Criterios radiológicos de enfermedad de Alexander

Anormalidades en los ganglios basales y tálamo
Halo hiper peri ventricular en t1 e hipo intenso en t2
Afección difusa sustancia blanca de predominio frontal
Anormalidad en el tallo cerebral
Reforzamiento con gadolinio de una o más de las siguientes estructuras: núcleo dentado, quiasma óptico, sustancia blanca frontal, tejido peri ventricular, ganglios basales, tallo cerebral, tálamo.

Fuente: Elaboración propia

Tipo 2: inicio tardío, menos severo, con expectativa de vida a los 25 años, caracterizado por disfunción autonómica íntima bulbares, anormalidades en la movilidad ocular, déficit neurocognitivo y hallazgos de resonancia atípicos.^{11, 15,16}

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas neurológicas y los hallazgos radiológicos, pero el diagnóstico definitivo en la actualidad se lleva a cabo a través del examen patológico y pruebas genéticas.

A continuación presentamos un caso de enfermedad de Alexander Infantil con manifestaciones atípicas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 4 años de edad, hija de padres no consanguíneos, sin ningún antecedentes pre, peri ni post natal de importancia. Como antecedente quirúrgico pie equino varo el cual fue corregido. En cuanto a los hitos del desarrollo discreto retraso psicomotor con predominio de lenguaje, la paciente se comunica perfectamente, entiende y obedece órdenes y realiza marcha independiente perfectamente.

Como único antecedente patológico personal la madre relata múltiples visitas al médico por cuadros de vómitos desde el primer mes de vida manejado inicialmente como alergia a la proteína de la leche de la vaca posteriormente, a los 8 meses manejado como enfermedad por reflujo gastroesofágico sin control total ya que los vómitos cedían por periodos de varias semanas y luego reaparecían, en algunos de esos casos tan severos que requirió ingreso hospitalario.

Fue estudiada y abordada extensamente de parte del servicio de pediatría y gastroenterología por su cuadro de vómitos intermitente sin encontrar en ese momento una causa determinada. Posteriormente es captado por el servicio de Urgencias y Cuidados Intensivos ya que presentó fiebre, vómitos y debuta con estado epiléptico que no respondió a la primera línea de manejo por lo que se requirió intubar y manejar con infusión de midazolam hasta lograr su control. A la exploración física se encontró macrocefalia, hiperreflexia, Babinski positivo sin datos de espasticidad.

Se realizó Tomografía cerebral donde se observó afección de la sustancia blanca de predominio frontal bilateral y simétrico (**imagen 1**), ante todo lo anterior se plantea la posibilidad de una Leucodistrofia y entre ellas la de enfermedad de Alexander. Se realizó un estudio de resonancia magnética donde se evidenció afección de sustancia blanca difusa simétrica bilateral de predominio frontal con áreas de reforzamiento con el Gadolinio, así mismo en la espectroscopia se observó disminución del naa, aumento de la colina confirmando así la sospecha de

Enfermedad de Alexander (**imagen 2**), posteriormente se confirmó el diagnóstico a través de estudio molecular donde se encontró una variante patogénica c.231t >a (p.asn77lys), en el gen GFAP.

La paciente actualmente se encuentra seguimiento por el servicio de Rehabilitación y Neurología con manejo antiepiléptico libre de crisis.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Alexander es una Leucodistrofia descrita en 1949, su base patológica es la aparición de cuerpos de Rosenthal (inclusiones de la estirpe glial) que produce una alteración y pérdida de la mielina lo cual es la base de la enfermedad y de su cuadro radiológico característico con alteración de la sustancia blanca.^{6, 7}

Se clasifica tradicionalmente en forma infantil, juvenil o del adulto o según la nueva clasificación en tipo 1 (inicio temprano) tipo 2 (inicio tardío), con síntomas clásicos como ser retraso del neurodesarrollo, macro craneo, convulsiones, encefalopatía y afección motora.¹¹

Nuestro caso es una variante infantil o una

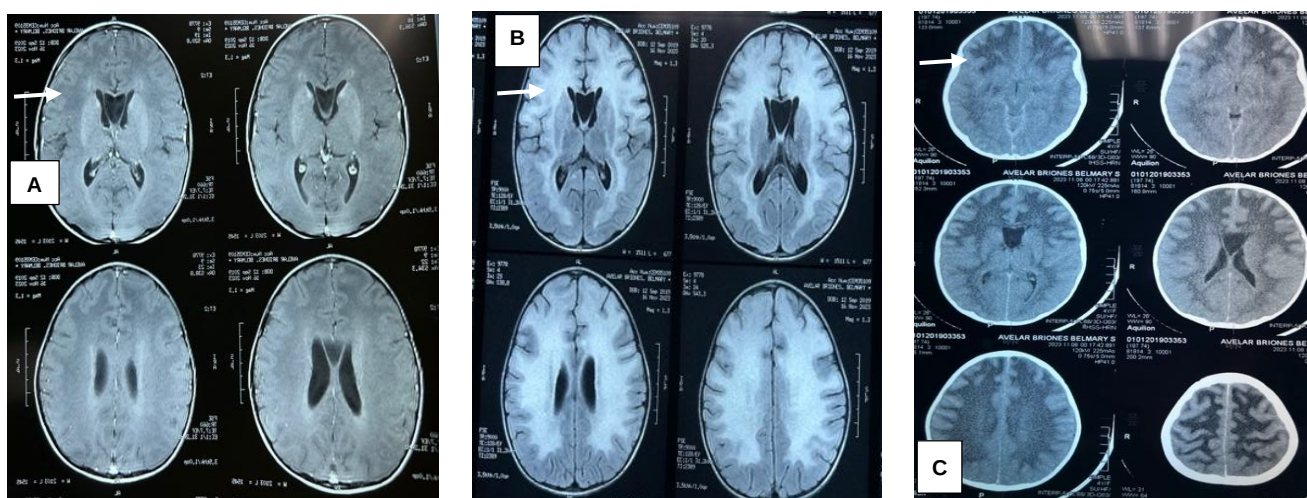


Imagen 1. A: resonancia magnética cerebral secuencia t1 afección de los putámenes bilaterales y halo hiper intenso peri ventricular (flecha). **B:** resonancia magnética cerebral secuencia flair afección de sustancia blanca difusa bilateral de predominio frontal (flecha). **C:** tomografía cerebral simple marcada hipo densidad simétrica bilateral predominio frontal (flecha).

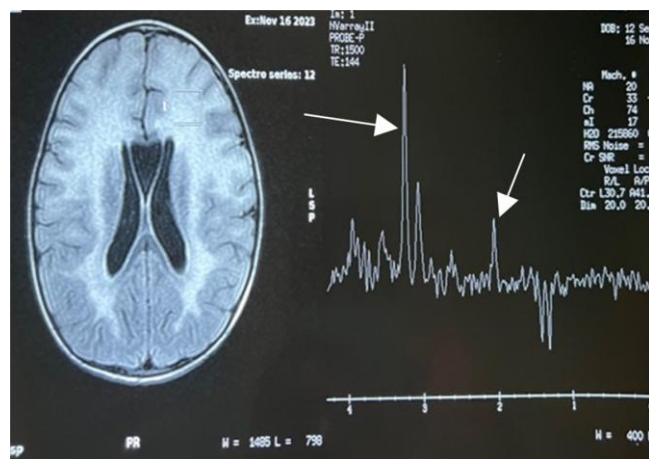


Imagen 2. Espectroscopia cerebral donde se observa disminución del pico de NAA y aumento de la colina en la zona desmielinizada (flechas).

tipo 1, la cual se manifestó a temprana edad con síntomas poco usuales, como ser vómitos intermitentes, los cuales llegaron a ser tan severos que requirieron hospitalización en algunas ocasiones, así mismo, la aparición tardía de las crisis epilépticas y lo más llamativo es que no hay afección motora y el desarrollo neurológico pese a tener un retraso en el lenguaje se consideró normal para su edad. Este cuadro no suele ser el típico en esta variante de la enfermedad, en la cual, se produce el daño más severo con peor pronóstico.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la clínica y los hallazgos radiológicos, la confirmación se realiza a través de pruebas genéticas demostrando la mutación en el gen GFAP.¹⁷

En un paciente con manifestaciones clínicas típicas de la Enfermedad de Alexander, la imagen de resonancia magnética refuerza la sospecha diagnóstica teniendo que cumplir los criterios radiológicos de la enfermedad (**ver cuadro 1**). En nuestro paciente fue difícil sospechar la enfermedad inicialmente dado lo atípico del cuadro clínico pese a tener macro cráneo y discreto retraso del lenguaje,

no fue hasta que debutó con estado epiléptico y la anormalidad en la sustancia blanca observada en los estudios de imagen que se plantea el diagnóstico de Enfermedad de Alexander y posteriormente confirmada con estudio genético.

El tratamiento es de soporte a través de un equipo multidisciplinario para manejar las complicaciones que se vayan presentando. En el caso de nuestra paciente se encuentra en terapias de lenguaje y física (pese a que no hay compromiso motor por el momento) y manejo anti epiléptico con levetiracetam libre de crisis convulsivas hasta el momento.

CONCLUSIÓN

Los signos radiológicos en la resonancia fueron determinantes para el diagnóstico, que posteriormente se confirmó con estudio molecular. Es importante considerar que en algunas ocasiones los cuadros clínicos pueden ser atípicos lo cual puede ocasionar retraso en el diagnóstico, pero que ante la presencia de macrocefalia con algún tipo de alteración neurológica debe de ser objeto de estudio y hacer diagnóstico diferencial de las posibles causas entre ellas la Enfermedad de Alexander.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esmer AC, Villegas-Aguilera M, Morales-Ibarra JJ, Bravo Oro A. Presentación atípica de la enfermedad de Alexander infantil sin macrocefalia. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2016;73(3):196-201.2) I.

2. Hagemann TL. Alexander disease: models, mechanisms, and medicine. *Curr Opin Neurobiol*. 2022 Feb;72:140-147.
3. Gómez-Pinedo U, Durán-Moreno M, Sirerol-Piquer S, Matía-Guiu J. La alteración de la mielina en la enfermedad de Alexander. *Neurología*. 2018;33(8):526-533.
4. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, Kameli R, Nilipour Y, Heidari M, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(1):65-84.
5. Ceravolo G, Zhelcheska K, Squadrito V, Pellerin D, Gitto E, Hartley L, et al. Update on leukodystrophies and developing trials. *J Neurol*. 2024;271(1):593-605.
6. Sarret C. Leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies in children. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(1-2):10-19.
7. Ullah R, Wazir M, Gul A, et al. Juvenile Alexander disease: a rare leukodystrophy. *Cureus*. 2022;14(5):e24892.
8. Saito K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Kobayashi K, Parajuli B, Kubota Y, et al. Microglia sense astrocyte dysfunction and prevent disease progression in an Alexander disease model. *Brain*. 2024;147(2):698-716.
9. Pajares MA, Hernández-Gerez E, Pekny M, Pérez-Sala D. Alexander disease: the road ahead. *Neural Regen Res*. 2023;18(10):2156-2160.
10. Paprocka J, Rzepka-Migut B, Rzepka N, Jezela-Stanek A, Morava E. Infantile Alexander disease with late onset infantile spasms and hypsarrhythmia. *Balkan J Med Genet*. 2019;22(2):77-82.
11. Kuhn J, Cascella M. Alexander disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Updated 2023 Sep 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562242/>
12. Song X, Jiang J, Tian W, Zhan F, Zhu Z, Li B, et al. A report of two cases of bulbospinal form Alexander disease and preliminary exploration of the disease. *Mol Med Rep*. 2021;24(2):572.
13. Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol*. 2011;258(11):1998-2008.
14. Yoshida T, Nakagawa M. Clinical aspects and pathology of Alexander disease, and morphological and functional alteration of astrocytes induced by GFAP mutation. *Neuropathology*. 2012;32(4):440-446.
15. Kirsch AC, McCall DM, Lange H, Renaud D, Brown T, Zaccariello MJ. Neuropsychological functioning in Alexander disease: a case series. *Child Neurol Open*. 2021;8:1-6.
16. Dlamini N, Du Plessis V. MRI diagnosis of infantile Alexander disease in a 14-month-old African boy. *J Radiol Case Rep*. 2016;10(10):7-14.
17. Song X, Jiang J, Tian W, Zhan F, Zhu Z, Li B, et al. A report of two cases of bulbospinal form Alexander disease and preliminary exploration of the disease. *Mol Med Rep*. 2021;24(2):572.