

Gangliosidosis gm1 juvenil como causa de regresión en el neurodesarrollo: reporte de caso

Juvenile GM1 gangliosidosis as a cause of regression in neurodevelopment: a case report

**Blair Ortiz, Claudia González, Eugenia Espinosa, Johana Guevara,
Olga Yanet Echeverri, Luis Barrera**

RESUMEN

La gangliosidosis GM1 es ocasionada por deficiencia en la actividad catalítica de la enzima lisosomal beta-galactosidasa, dando origen a la acumulación del esfingolípido conocido como gangliósido GM1. La enfermedad se manifiesta en forma generalizada, con trastornos neurológicos y visceromegalias. Reportamos un caso de presentación juvenil, masculino de 5 años con historia de pérdida de hitos del desarrollo motor, cognitivo y lenguaje en forma progresiva. Se diagnosticó gangliosidosis GM1 juvenil o tipo II luego del análisis de los estudios de laboratorio, neuroimagen y baja actividad enzimática de la beta-galactosidasa.

PALABRAS CLAVES. Gangliosidosis, GM1, Trastorno de Crecimiento, Regresión, Epilepsia, Leucoencefalopatías, Enfermedad por Depósito Lisosomal (DeCS).

(Blair Ortiz, Claudia González, Eugenia Espinosa, Johana Guevara, Olga Yanet Echeverri, Luis Barrera. Gangliosidosis gm1 juvenil como causa de regresión en el neurodesarrollo: reporte de caso. Acta Neurol Colomb 2012;28:37-41).

SUMMARY

Gangliosidosis GM1 is due a deficiency of lysosomal acid beta-galactosidase which gives sphingolipids (GM1) accumulation. It has systemic compromise, mainly neurologic disease and organomegaly. Here, We report a 5-years old child with a juvenile presentation or type II, which is characterized by regression of neurodevelopment and progression to neurodegeneration. Based in his laboratory, neuroimaging and low enzymatic activity of beta-galactosidase a diagnosis of gangliosidoses GM1 was made.

KEY WORDS. Gangliosidosis, GM1, Growth Disorders, Epilepsy, Leukoencephalopathies, Lysosomal Storage Disease (MeSH).

(Blair Ortiz, Claudia González, Eugenia Espinosa, Johana Guevara, Olga Yanet Echeverri, Luis Barrera. Juvenile GM1 gangliosidosis as a cause of neurological regression: a case report. Acta Neurol Colomb 2011;28:37-41).

Recibido: 01/11/11. Revisado: 21/01/12. Aceptado: 13/02/12.

Blair Ortiz, Servicio de Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín. **Claudia González, Eugenia Espinosa**, Posgrado de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. **Johana Guevara, Olga Yanet Echeverri, Luis Barrera**, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá..

Correo electrónico: blairortiz@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La β -galactosidasa es una enzima lisosomal involucrada en la degradación de glicoproteínas, glicosaminoglicanos como queratán sulfato y glicoesfingolípidos, principalmente el gangliósido GM1; su déficit conlleva acumulación de estos compuestos en diversos tejidos. La deficiencia de esta enzima ocasiona dos entidades clínicas diferentes según el defecto genético presente, involucrando el sistema óseo o el sistema nervioso central (SNC). La primera entidad es el síndrome de Morquio B o mucopolisacaridosis IV B, en la cual se acumula el glicosaminoglicano queratán sulfato en el sistema óseo (1-3).

La gangliosidosis GM1 es una enfermedad de depósito lisosomal polisintomática, en ella destacan los trastornos neurológicos y aparición de visceromegalias de grado variable, relacionado con el grado de actividad enzimática residual. Hay tres variantes clínicas: tipo I, infantil o de presentación neonatal: se manifiesta con trastorno de succión/deglución, hipoactividad, facies toscas, visceromegalias y encefalopatía degenerativa severa. La tipo II o juvenil: tiene inicio después de los 6 meses de edad con retardo o involución del desarrollo psicomotor, trastorno de la marcha, pérdida del lenguaje, letargia, epilepsia y cuadriplejía espástica. La tipo III o del adulto: con inicio de los síntomas entre los 3 años y edad adulta, sin deterioro del neurodesarrollo, caracterizada por trastornos de la marcha, lenguaje y signos extrapiramidales de lenta progresión (1,3,4).

Presentación de caso. Escolar masculino de 5 años, hijo de padres no consanguíneos, llevado a la consulta de neurología pediátrica por presentar desde los 12 meses detención en el desarrollo psicomotor, y 6 meses más tarde pérdida progresiva de los hitos motores y del lenguaje, desinterés por el medio y dificultad para la bipedestación. A los 4 años se evidenció pobre contacto con el medio e inicio cuadro convulsivo con crisis focales secundariamente generalizadas (versión cefálica hacia la izquierda con postura tónica en extensión y movimientos clónicos de hemicuerpo izquierdo con generalización secundaria), se inició manejo con carbamazepina (CBZ), que fue remplazada posteriormente por levetiracetam (LVT) por elevación de las transaminasas.

En el examen físico se encontró sin interacción con el medio, con perímetro cefálico en el percentil 15 (normal), con mirada fija con seguimiento visual ocasional, sin sostén cefálico, cuadriparesia espástica, reflejos músculo tendinosos exaltados en las 4 extremidades (3/4), Babinski bilateral, pie equino cavo bilateral, con sensibilidad táctil, dolorosa y profunda conservadas. Dependiente para todas las actividades de la vida diaria.

Como antecedentes perinatales tuvo un embarazo y periodo perinatal sin complicaciones. Los antecedentes familiares no incluyeron enfermedades neuro-psiquiátricas ni genéticas.

Durante los años 2007 y 2009 se realizaron análisis generales y específicos para trastornos metabólicos como: gases arteriales, pruebas de función hepática y renal, estudios metabólicos incluyendo determinación de actividad enzimática de arilsulfatasa A, hexosaminidasas, β -galactosidasa y análisis de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma. Además de otros estudios como electroencefalograma (EEG), electromiografía (EMG), tomografía axial computarizada (TAC) cerebral simple, resonancia magnética cerebral (RMC), videotelemedicina EEG, potenciales evocados visuales y auditivos. La tabla 1 resume los hallazgos positivos.

En la figura 1 se observan los resultados de la Resonancia Magnética Nuclear.

DISCUSION

El enfoque diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas de origen metabólico representa un reto para el personal médico debido a la alta heterogeneidad clínica observada, en especial en las formas de presentación tardía donde las manifestaciones neurológicas no son específicas.

La sospecha clínica de gangliosidosis GM1 está relacionada con la presencia de algunas características, que son más comunes en la forma infantil clásica tipo I que en la tipo II y III, entre los que se encuentran disostosis múltiple, facies toscas (nariz bulbosa, mejillas prominentes, labios gruesos y rosados), mancha rojo cereza en el fondo de ojo, hepatoesplenomegalia e historia de regresión en el desarrollo psicomotor (1,5). En ausencia de estos

TABLA 1. HALLAZGOS POSITIVOS EN LOS ESTUDIOS SOLICITADOS. LOS RESULTADOS DE LOS DEMÁS ANÁLISIS ESTUVIERON DENTRO DE LÍMITES NORMALES.

| Estudios | Resultados |
|---|--|
| 2007: TAC cerebral simple | Atrofia cerebral y leucoencefalopatía. |
| 2008: Potenciales evocados auditivos de estado estable. | Normales |
| 2009: Videotelemetría | Trazado con desestructuración de la actividad basal, indicando encefalopatía. Frecuente actividad interictal fronto central de predominio derecho e ictal con presencia de varias crisis focales motoras tónicas posturales. |
| 2009: Glucosa, cetonas en orina y plasma, gases arteriales, amonio, azúcares reductores en orina, aminoácidos sérico y en orina, ácidos orgánicos en orina. | Valores normales |
| 2009: Ácido láctico y piruvico en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) | Valores normales. |
| 2009: Oligosacáridos en orina | Valores normales. |
| 2009: Ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) | Valores normales. |
| 2009: β – galactosidasa en leucocitos | Primera muestra: 3,96 nmol/h/mg (punto de corte: 28,24 nmol/h/mg) Segunda muestra: 0,88 nmol/h/mg (punto de corte: 6,36 nmol/h/mg) |
| 2007: RMN cerebral simple con espectroscopia | Leucoencefalopatía difusa de predominio posterior y en centros semiovais. |
| 2009: RMN cerebral simple | Atrofia cortical difusa supratentorial, leucoencefalopatía, ventriculomegalia compensatoria y acentuación de las folias del cerebelo, que sugieren un proceso neurodegenerativo. |

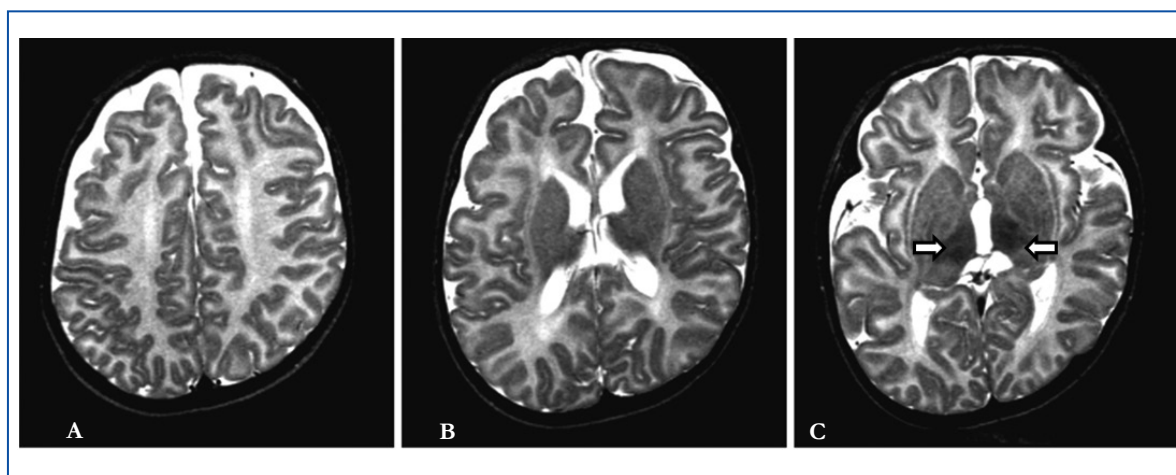


FIGURA 1.

RESULTADO RMC, CORTE AXIAL EN T2. A. COMPROMISO DIFUSO DE LA SUSTANCIA BLANCA BILATERAL Y CONFLUENTE, ATROFIA CORTICAL. B. HIPERINTENSIDAD EN SUSTANCIA BLANCA Y VENTRICULOMEGALIA COMPENSATORIA SECUNDARIA A LA ATROFIA CORTICAL. C. HIPOINTENSIDAD TALÁMICA E HIPERTINTENSIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA PERIVENTRICULAR Y SUBCORTICAL, COMPROMETIENDO LAS FIBRAS EN “U”.

signos el diagnóstico se hace más difícil, como sucede en el caso presentado.

En el abordaje diagnóstico de un cuadro clínico de inicio en el lactante caracterizado por detención y posterior regresión en el neurodesarrollo, epilepsia, cuadriparesia espástica y leucoencefalopatía debe considerarse un amplio espectro de etiologías metabólicas, entre las que se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, peroxisomales y mitocondriales (5,6) (Figura 2). La confirmación de un caso como el presentado requirió de un detallado análisis de la evolución clínica del paciente y un amplio espectro de ayudas paraclínicas dentro de las que cobran especial importancia las imágenes cerebrales y baja actividad enzimática de la beta-galactosidasa (Tabla 1).

La leucodistrofia metacromática afecta clásicamente la sustancia blanca profunda sin lesionar las fibras subcorticales o fibras en “U”; mientras la adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD) involucra la sustancia blanca profunda posterior. La determinación de la relación lactato/piruvato en plasma y LCR y de los niveles de VLCFA no mostraron

alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial ni peroxisomal, respectivamente.

La presencia de leucoencefalopatía difusa, con atrofia cortical y compromiso talámico observado en las imágenes de RMN es compatible con lo reportado en la literatura para gangliosidosis GM1 (7,8); estos hallazgos aunados a la historia clínica que sugerían una enfermedad neurodegenerativa y confirmación bioquímica de la deficiencia en la actividad de la beta-galactosidasa establecen el diagnóstico definitivo del paciente. Teniendo en cuenta el cuadro clínico y edad de presentación, se considera una variante juvenil o tipo II de gangliosidosis GM1. Los hallazgos de esta forma de presentación clínica son variables; los más frecuentemente reportados son retardo en el neurodesarrollo (96%), anomalías esqueléticas (69%), facies toscas (66%), hipotonía (50%), epilepsia (18%) e hipertensión (4%) (1,6).

Actualmente no hay un tratamiento que replazca la enzima deficiente ni que supla por vía alterna la degradación del gangliósido GM1. El abordaje terapéutico consiste en el manejo de las complicaciones

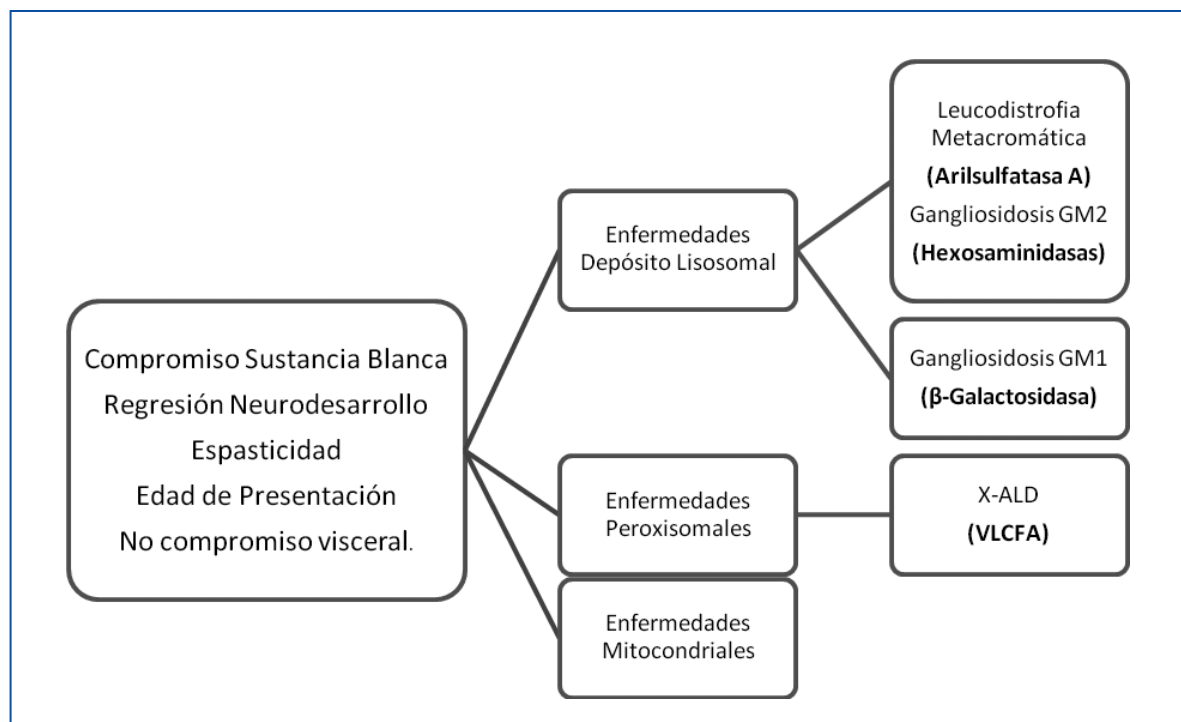


FIGURA 2.

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES BASADOS EN LA CLÍNICA DEL PACIENTE. EN NEGRILLA SE ENCUENTRA EL ESTUDIO ENZIMÁTICO EMPLEADO PARA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA.

que presentan los pacientes, como el manejo de la espasticidad, epilepsia, postura, deambulaci3n y los relacionados con la ingest3n de l3quidos y alimentos (1,3).

La gangliosidosis GM1 y los errores cong3nitos del metabolismo que ocasionan detenci3n y regresi3n del neurodesarrollo son un reto para la comunidad cient3fica porque requieren de un diagn3stico oportuno para informar y orientar adecuadamente a la familia.

REFERENCIAS

1. BRUNETTI-PIERRI N, SCAGLIA F. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94: 391–396.
2. MORITA M, SAITO S, IKEDA K, ET AL. Structural bases of GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. *J Hum Genet.* 2009;54:510-515.
3. SUZUKI Y, NANBA E, MATSUDA J, HIGAKI K, OSHIMA A. β -Galactosidase Deficiency (β -Galactosidosis): GM1 Gangliosidosis and Morquio B Disease Part 16: LYSOSOMAL DISORDERS. Cap 151. En: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, KINZLER K, ANTONARAKIS S, BALLABIO A. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Mc Graw Hill. 2011. (<http://www.ommbid.com/>).
4. MUTHANE U, CHICKABASAVIAH Y, KANESKI C, ET AL. Clinical features of adult GM1 gangliosidosis: report of three Indian patients and review of 40 cases. *Mov Disord.* 2004;19:1334-1341.
5. GASCON GG, OZAND PT, ERWIN RE. GM1 gangliosidosis type 2 in two siblings. *J Child Neurol.* 1992;7 Suppl:S41-50.
6. ROZE E, PASCHKE E, LOPEZ N, ET AL. Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis. *Mov Disord.* 2005;20:1366-1369.
7. DE GRANDIS E, DI ROCCO M, PESSAGNO A, VENESELLI E, ROSSI A. MR imaging findings in 2 cases of late infantile GM1 gangliosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;30:1325-1327.
8. EROL I, ALEHAN F, POURBAGHER MA, CANAN O, VEFA YILDIRIM S. Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10:245-248.