

REPORTES DE CASO

Gangliosidosis G_{M1}: a propósito de un caso clínico

JUAN PABLO LONDOÑO C.¹, EUGENIA ESPINOSA GARCÍA²,
OLGA YANETH ECHEVERRI PEÑA³, YUDY ANDREA ARDILA⁴,
LUIS ALEJANDRO BARRERA A⁵

Resumen

La gangliosidosis G_{M1} es una enfermedad de depósito lisosomal en la cual se acumula gangliósido-G_{M1} y otros compuestos galactoconjugados. La enfermedad es secundaria a la deficiencia de β-galactosidasa, con una afectación multiorgánica, en que predominan las manifestaciones neurológicas progresivas y visceromegalias. Se describe el caso de un niño de 5 años de edad, quien presenta un cuadro de regresión global del neurodesarrollo. Por hallazgos clínicos, de laboratorio y neuroimágenes, se le diagnostica gangliosidosis G_{M1} tipo 2 o juvenil.

Palabras clave: gangliosidosis, G_{M1}, regresión neurológica, enfermedades por depósito lisosomal, β-galactosidasa.

-
- 1 Médico pediatra. Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada-Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
 - 2 Médica pediatra. Neuropediatra, Universidad Militar Nueva Granada-Hospital Militar Central, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, Colombia.
 - 3 PhD. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 - 4 Especialista en Inmunología Clínica, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
 - 5 PhD. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 23/09/2014

Revisado: 12/11/2014

Aprobado: 05/02/2015

Title: Gangliosidosis G_{M1} : About a Clinical Case

Abstract

Gangliosidosis G_{M1} is a lysosomal storage disease where accumulates ganglioside- G_{M1} and other compounds galacto-conjugates. The disease is secondary to beta-galactosidase deficiency; it has multiple organ compromise, with progressive neurologic manifestations and visceromegalies. This work describes 5-year-old girl, with a picture of overall regression of neurodevelopment; diagnosed by clinical findings, neuroimaging and laboratory, as G_{M1} Gangliosidosis type 2 or juvenile.

Key words: Gangliosidosis, G_{M1} , neurological regression, lysosomal storage disease.

Introducción

Los gangliósidos son lípidos complejos que se encuentran principalmente en la sustancia gris cerebral, donde se producen alteraciones graves cuando hay defectos en su degradación. La primera descripción de la gangliosidosis G_{M1} fue realizada en 1959, con un caso que semejaba enfermedad de Tay-Sachs, con afectación visceral. Posteriormente, se describieron otros casos parecidos que recibieron el nombre de *lipidosis neurovisceral familiar*. Al demostrarse el depósito de gangliósido G_{M1} en cerebro y vísceras, se denomina *gangliosidosis generalizada* y, posteriormente, gangliosidosis G_{M1} . En 1968, se asocia con deficiencia de la enzima β -galactosidasa [1].

Según la edad de presentación, se reconocen tres formas clínicas de la enfer-

medad. En la práctica, las manifestaciones representan un continuo relacionado con el grado de actividad enzimática residual. El tipo 1, o forma infantil, comienza antes de los 6 meses de edad; el tipo 2, o forma infantil tardía o juvenil, comienza entre los 6 y los 18 meses de edad, y el tipo 3, o forma adulta, se inicia entre los 3 años y la edad adulta [2].

Caso clínico

El caso corresponde a una niña en edad escolar de 5 años de edad, quien es llevada a consulta de neurología pediátrica de una institución de tercer nivel de atención con un cuadro clínico que había comenzado a los 14 meses de edad con pérdida progresiva de hitos del desarrollo. Se había iniciado con pérdida de la bipedestación, luego de la sedestación y posteriormente del sostén cefálico. Simultáneamente, había pérdida progresiva del lenguaje expresivo, agudeza visual y audición. La paciente es producto del primer embarazo de curso normal, de padres no consanguíneos.

A la edad de un año, fue hospitalizada por neumonía, con múltiples consultas posteriores por infecciones respiratorias. El neurodesarrollo había sido normal hasta el inicio de la enfermedad. A los 3 años de edad, empieza a presentar episodios convulsivos, caracterizados por movimientos tónico-clónicos de los miembros superiores con supravversión

de la mirada; los episodios son autolimitados y de duración menor a un minuto. En ese momento se manejó con ácido valproico, y se logró una buena respuesta. De forma asociada, se evidencia hipertonía generalizada progresiva y pérdida de respuesta a estímulos externos. No se documentaron antecedentes perinatales ni antecedentes familiares.

En el momento de la evaluación, la niña se encuentra en mal estado general, con peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3; así mismo, tiene pérdida del contacto con el medio, mirada fija, sin respuesta a estímulos visuales ni auditivos, con emisión ocasional e inmotivada de gritos, sin sostén cefálico ni troncular, espasticidad generalizada, hiperreflexia músculo-tendinosa e hipotrofia muscular. En el examen visual, las pupilas están normorreactivas y el fondo del ojo derecho muestra una mancha rojo cereza. Es normal el examen cardiopulmonar y abdominal, sin presencia de organomegalias.

Durante los cuatro años de evolución del cuadro, se le habían realizado múltiples estudios, cuyo diagnóstico no había sido claro. Al comparar la serie de imágenes de resonancia magnética cerebral, tomadas desde el año de edad, se observaba hipomielinización, atrofia cerebelosa y cerebral progresivas, con afectación de la sustancia blanca y la corteza cerebral, sin alteración en los ganglios basales (figura 1).

Los exámenes de laboratorio —cuadro hemático, química sanguínea, función hepática, función renal, glucemia, hormonas tiroideas, amonio, gases arteriales, relación lactato/piruvato y perfil de aminoácidos en la sangre— están dentro de parámetros normales. El electroencefalograma no muestra actividad epileptiforme, y los potenciales evocados auditivos son compatibles con hipoacusia neurosensorial moderada bilateral. Se solicitan estudios enzimáticos para varias enzimas involucradas en trastornos con afectación de la sustancia blanca y

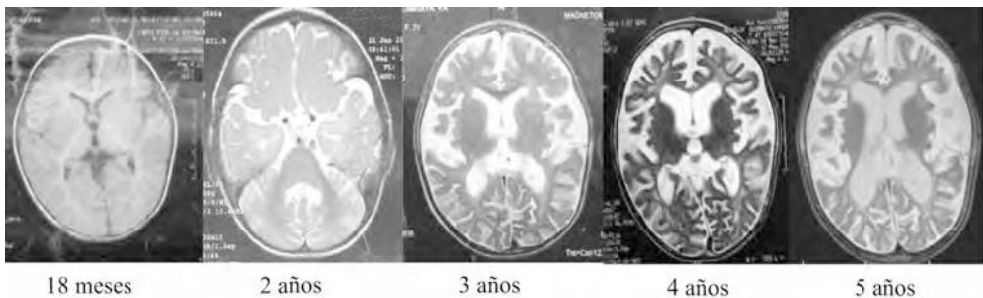


Figura 1. Progresión del daño en neuroimágenes. Serie de imágenes de resonancia magnética nuclear cerebral tomadas desde los 18 meses que muestran la progresión de la hipomielinización, atrofia cerebelosa y cerebral progresivas, con afectación de la sustancia blanca y la corteza cerebral, sin alteración de los ganglios basales

de la gris. Fueron normales los valores de hexosaminidasa total, hexosaminidasa A y arilsulfatasa A en leucocitos; mientras la β -galactosidasa presentó un valor marcadamente disminuido (1,23 nmol/h/mg) cuando se compara con el control normal (11,2 nmol/h/mg). El valor fue confirmado en un segunda muestra.

En la actualidad, la paciente continúa sin mejoría, con microcefalia y retardo mental profundo. No hay seguimiento visual, responde a los sonidos con respuesta coleoparpebral, cuadriparesia espástica y con retracciones aquilianas bilaterales. Ocasionalmente, presenta convulsiones.

Discusión

En el estudio de un paciente con regresión del neurodesarrollo se debe tener en cuenta, dentro de las posibilidades diagnósticas, la existencia de un error innato del metabolismo, en especial con las enfermedades de depósito lisosomal, las mitocondriales y las peroxisomales; así mismo, cuando el cuadro clínico se asocia con otras manifestaciones neurológicas, como epilepsia, alteraciones del tono, visuales o auditivas, y con signos o síntomas no neurológicos, que sugieren una afectación multiorgánica [3].

El caso reportado corresponde a una gangliosidosis G_{MI} de tipo infantil tardío o juvenil. Al diagnóstico se llegó por el cuadro clínico de cuatro años de evolución con regresión neurológica y altera-

ciones oftalmológicas y apoyándose en las imágenes de resonancia magnética del cerebro. En estos casos, es de gran ayuda en la orientación diagnóstica demostrar la deficiencia enzimática específica en leucocitos. El caso presentado tiene pronóstico reservado y continúa con su proceso de neuroregresión.

Con permiso del tutor legal y obedeciendo los derechos de confidencialidad de la información y su uso exclusivo con fines académicos, se decide publicar el caso como ejemplo de presentación clásica y retardo en la sospecha diagnóstica. A propósito del caso, se realiza una revisión del conocimiento actual de la enfermedad.

La gangliosidosis G_{MI} es una entidad poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 100.000 a 200.000 recién nacidos vivos [4]. Es ocasionada por el defecto en la enzima lisosomal β -galactosidasa, cuya función es hidrolizar los residuos terminales de la β -galactosa de múltiples moléculas, entre ellas el gangliósido G_{MI} , componente de las membranas neuronales y principal gangliósido en el cerebro de los vertebrados. Se deposita en diferentes tejidos, principalmente en sistema nervioso central, y en menor cantidad, en vísceras y hueso de otros compuestos que contienen residuos β -galactosa, como algunos oligosacáridos y mucopolisacáridos, por ejemplo, el queratán sulfato [5,6].

La gangliosidosis G_{MI} es de herencia autosómica recesiva. El gen que codifica la enzima β -galactosidasa (GLB1) está ubicado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21.33) [7]. En la fisiopatología de la enfermedad, se describe atrofia de la sustancia gris cerebral y cerebelosa, con disminución en el número de neuronas y alteración de la arquitectura cortical, en especial en las formas de inicio temprano. No se conoce el mecanismo por el cual el gangliósido G_{MI} produce los cambios; se han propuesto posibles causas como apoptosis neuronal, interrupción en la sinapsis y mielinización deficiente. La afectación de otros tejidos como el conectivo y alteraciones esqueléticas se da por acumulación de oligosacáridos y mucopolisacáridos [5].

Manifestaciones clínicas

Tipo 1: forma infantil precoz o aguda

Es el tipo más frecuente y letal, pues afecta gravemente el sistema nervioso central. Puede manifestarse desde el nacimiento, con dificultades de la alimentación, pobre succión, retardo ponderoestatural o incluso desde el embarazo con hidrops fetal [8]. En la mayoría de los casos, empieza entre los 3 y los 6 meses de edad, con regresión psicomotora grave; hipotonía generalizada e hiperreactividad a estímulos auditivos. La hipotonía cambia a espasticidad, acompañada de espasmos y signos piramidales.

Suele acompañarse de microcefalia y afectación visual con nistagmos pendulares. La mitad de pacientes presenta una “mancha rojo cereza” en el fondo de ojo, y se observan opacidades corneales [6]. Se presenta hepatomegalia en grado variable y en un 80 % de casos, esplenomegalia. En muchos otros, hay rasgos dismórficos faciales y deformidades esqueléticas progresivas, que semejan un fenotipo hurleriano, con engrosamiento del tejido subcutáneo, frente prominente, raíz nasal ancha y deprimida, labio superior grueso, surco nasolabial amplio y macroglosia con pabellones auriculares de baja implantación [6]. La hipertrofia gingival es un signo característico [9]. A nivel esquelético se presentan disostosis múltiple, con cifoescoliosis dorsolumbar, hipoplasia de la región anterior de las vértebras lumbares, muñecas anchas con dedos cortos y gruesos y rigidez articular con contracturas múltiples.

Tipo 2: forma infantil tardía, juvenil o subaguda

Se inicia entre los 12 y 18 meses de edad. El desarrollo psicomotor suele ser normal, con posterior regresión, paraparesia espástica progresiva y convulsiones de características variables, a menudo mioclónicas. Luego aparecen signos piramidales, pérdida del lenguaje y afectación cognitiva muy severa. Se evidencia cuadriparesia espástica, disfagia y presencia ocasional de viscerome-

galias. Suele encontrarse atrofia óptica y en menor frecuencia una mancha rojo cereza, a diferencia de la forma infantil temprana. La presencia de microcefalia es infrecuente, y el dismorfismo facial es muy leve. La muerte suele darse por insuficiencia respiratoria, luego de 3 a 10 años del inicio del cuadro; en un estado de rigidez de descerebración [6,10].

Tipo 3: forma del adulto o crónica

La afectación del sistema nervioso central no es tan extensa y las manifestaciones sistémicas son poco evidentes, por lo que se dificulta la orientación clínica hacia este diagnóstico. Los primeros síntomas suelen aparecer en la etapa escolar o en la adolescencia. Se han reportado casos de inicio del cuadro desde los cuatro años hasta la cuarta década de la vida. Predominan manifestaciones extrapiramidales, con distonía, disartria o síntomas parkinsonianos [11]. Puede desarrollarse ataxia, y si hay compromiso cognitivo, este es leve. Es posible la aparición de una compresión medular, debida a algún grado de displasia de los cuerpos vertebrales. El curso clínico tiene evolución lenta durante décadas [12,13].

Diagnóstico

Diagnóstico imagenológico. Los hallazgos radiológicos orientan al diagnóstico en pacientes con afectación clínica importante. La edad ósea está retrasada, y los huesos largos son cortos y presentan

ensanchamiento medial con estrechamiento proximal y distal. Las costillas son anchas en forma de espátula. Hay displasia acetabular y los cuerpos vertebrales toracolumbares se observan con hipoplasia anterosuperior que origina cifoescoliosis [6,10].

En las neuroimágenes se observan cambios talámicos, con hiperintensidad en la tomografía y en las secuencias T1 de la resonancia magnética, e hipointensidad en las secuencias T2, con retraso de la mielinización, y atrofia cerebral en estadios finales. En la espectroscopia hay disminución del pico de N-acetilaspártato en región talámica, con aumento del pico de colina. En la forma juvenil, hay atrofia cerebral y cerebelosa progresivas, con aumento del tamaño del sistema ventricular e hiperintensidad talámica en T1. En la forma del adulto, puede verse atrofia cerebral difusa hasta en la tercera parte de casos [11,14].

Estudios neurofisiológicos. El electroencefalograma puede ser anormal por presencia de actividad lenta irregular de fondo o, en algunos casos, actividad epileptiforme. Los potenciales evocados visuales se alteran en la forma infantil [1].

Diagnóstico bioquímico. Hay aumento de oligosacáridos con residuos de galactosa y cantidades pequeñas de queratán sulfato en orina. El diagnóstico se confirma por determinación de la actividad de la enzima β -galactosidasa en leucocitos o fibroblastos cultivados [1,6].

Diagnóstico molecular. Existe heterogeneidad molecular sin clara relación genotipo-fenotipo. Se han descrito por lo menos 140 mutaciones del gen GLB1, distribuidas de forma diferente entre los grupos étnicos [15].

Diagnóstico prenatal. Se realiza midiendo la actividad enzimática en vellosidades coriales o en células de líquido amniótico [1].

De acuerdo con la presentación clínica, la gangliosidosis GM1 debe diferenciarse de otras causas de regresión en el neurodesarrollo. Entre ellas, se deben tener en cuenta algunas mucopolisacáridosis, oligosacáridosis, enfermedad de Niemann-Pick, algunas formas de gangliosidosis GM2, enfermedad de Farber, leucodistrofia metacromática y enfermedad de Krabbe. En la forma del adulto, por la edad de inicio y las manifestaciones predominantemente extrapiramidales, se deben incluir entre los diagnósticos diferenciales la forma juvenil del Niemann-Pick tipo C, la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Huntington y la deficiencia de pantotocinasa [1,6].

Conclusión

No existe tratamiento curativo. Solo se manejan los síntomas y las complicaciones, con apoyo nutricional, manejo de la espasticidad y la epilepsia, rehabilitación y apoyo psicológico a la familia [1,6]. Se están intentando otras estrategias, como

trasplante de médula ósea, terapia génica, chaperonas y terapia de reducción del sustrato, sin que hasta el momento haya resultados concluyentes que permitan hacer recomendaciones [16,17].

Las enfermedades de tipo metabólico siempre deben ser tenerse en cuenta como posibilidad diagnóstica en el abordaje de un paciente con regresión del neurodesarrollo, asociada o no a otras manifestaciones no neurológicas. Su diagnóstico representa un reto importante, pero es fundamental lograr un diagnóstico temprano, a fin de iniciar un tratamiento que pueda detener o, incluso, revertir la evolución del cuadro clínico o, por lo menos, permitir el manejo oportuno de las complicaciones y brindar información adecuada a las familias acerca del pronóstico de la enfermedad.

Referencias

1. Suzuki Y, Oshima A, Namba, E. β -Galactosidase deficiency (β -galactosidosis): G_{M1} gangliosidosis and Morquio B disease. G_{M1} gangliosidosis and Morquio B disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3775-809.
2. Sperb F, Vairo F, Burin M, Quoos F. Genotypic and phenotypic characterization of Brazilian patients with G_{M1} gangliosidosis. Gene. 2013;512:113-6.
3. Roze E, Paschke E, Lopez N. Dystonia and parkinsonism in G_{M1} type 3 gangliosidosis. Mov Disord. 2005;20:1366-69.

4. Sinigerska D, Chandler V, Vaghjiani I, Hassanova R, Gooding A, Morrone A. Founder mutation causing infantile G_{M1} -gangliosidosis in the Gypsy population. *Mol Genet Metab*. 2006;88:93-5.
5. Charria-Ortiz GA. The G_{M1} gangliosidosis. En: Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, editores. *Lysosomal storage disorders*. New York: Springer; 2007. P. 217-28.
6. Brunetti-Pierrin N, Scaglia F. G_{M1} gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab*. 2008;94:391-6.
7. Başak Ç, Halil İbrahim A, Serap S, Müjgan S, Meral T, Hatice A. Four novel mutations in the β -galactosidase gene identified in infantile type of G_{M1} gangliosidosis. *Clin Biochem*. 2012;45:571-4.
8. Sinelli MT, Motta M, Cattarelli D, Cardone ML, Chirico G. Fetal hydrops in G_{M1} gangliosidosis: a case report. *Acta Paediatr*. 2005;94:1847-9.
9. Álvarez N, López S, Duque R. Lactante con deterioro psicomotor a propósito de un caso. *Can Paediatr*. 2011;35(3):179-83.
10. Muthane U, Chickabasaviah Y, Kaneshi C, Shankar SK, Narayanappa G, Christopher R, et al. Clinical features of adult G_{M1} gangliosidosis: Report of three Indian patients and review of 40 cases. *Mov Disord*. 2004;19:1334-41.
11. Gururaj A, Sztrihai L, Hertecant J, Johansen JG, Georgiou T, Campos Y, et al. Magnetic resonance imaging findings and novel mutations in G_{M1} gangliosidosis. *J Child Neurol*. 2005;20:57-60.
12. Rozze E, Paschke E, Lopez N, Eck T, Yoshida K, Maurel Ollivier A, et al. Dystonia and parkinsonism in G_{M1} type 3 gangliosidosis. *Mov Disord*. 2005;20(10):1366-9.
13. Vieira JP, Conceicao C, Scortenschi E. G_{M1} Gangliosidosis, late infantile onset dystonia, and T2 hypointensity in the globus pallidus and substantia nigra. *Pediatr Neurol*. 2013;49:195-7.
14. Erol I, Alehan F, Pourbagher MA, Canan O, Vefa S. Neuroimaging findings in infantile G_{M1} gangliosidosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10:245-8.
15. Poplawski NK, Clarke TR. G_{M1} y G_{M2} gangliosidoses. En: Zimram A, editor. *Glycolipid storage disorders*. Abingdon: Adis International; 2004. p. 49-62.
16. Shield JP, Stone J, Steward CG. Bone marrow transplantation correcting beta-galactosidase activity does not influence neurological outcome in juvenile G_{M1} gangliosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:797-8.
17. Suzuki Y. Chaperone therapy update: Fabry disease, G_{M1} gangliosidosis, and Gaucher disease. *Brain and Development*. 2013;35(6):515-23.

Correspondencia

Olga Yaneth Echeverri Peña
 Instituto de Errores Innatos del
 Metabolismo, Pontificia Universidad
 Javeriana
 Cra. 7 # 43-82, edificio 53,
 laboratorio 305A
 Bogotá, Colombia
 oyecheve@javeriana.edu.co
