

G. Menau Martín¹, A. Chabás Bergón²,
J.I. López Gil¹, F. Fernández-Rojo³,
M.L. Girós Blasco², H. González Aparicio¹

An Esp Pediatr 1996;44:76-78.

Introducción

La sialidosis es una enfermedad de depósito lisosómico que resulta del déficit de neuraminidasa (sialidasa). Esta hidrolasa separa el ácido siálico terminal de los sialiloligosacáridos procedentes de la degradación de las glucoproteínas⁽¹⁾. En esta enfermedad los sialiloligosacáridos se excretan por la orina en grandes cantidades⁽²⁾, mientras que material rico en ácido siálico se acumula en vesículas citoplasmáticas de gran variedad de tejidos⁽³⁾.

Se han descrito dos tipos de sialidosis^(4,5):

A) La forma normosómica o tipo I que puede presentarse en la juventud o en la edad adulta con disminución de la agudeza visual, visión para el color deteriorada, ceguera nocturna, mancha rojo cereza, opacidad lenticular puntiforme, nistagmo, mioclonos, ataxia, ataques de gran mal y desarrollo mental normal.

B) El tipo dismórfico, sialidosis tipo II, incluye otras tres formas:

B.1. Congénita o hidrópica con ascitis e hidrops fetal al nacimiento. Nacen muertos o mueren al poco tiempo.

B.2. La forma infantil se reconoce en el primer año de vida y se caracteriza por un fenotipo hurleriano, con visceromegalia y disóstosis múltiples, asociado a mancha rojo cereza, mioclonos y retraso mental. De carácter lentamente progresivo, con supervivencia hasta la segunda década.

B.3. La forma juvenil se manifiesta en la infancia o adolescencia con mioclonos, ceguera, mancha rojo cereza, ligeras características dismórficas, sin hepatomegalia y deterioro neurológico progresivo. Con supervivencia hasta la edad adulta (3^a o 4^a décadas).

Presentamos el caso clínico de una niña con la forma infantil de sialidosis siendo el primero que se publica en nuestro país.

Caso clínico

Niña de 3 años, que ingresa en nuestro servicio para estudio por retraso del crecimiento, dismorfia facial y hepatoesplenomegalia (Fig. 1). Hija única de un matrimonio joven y sano.

¹Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario de León. ²Instituto Neurobiológico y de Investigación «Flor de Maig». Barcelona. ³Departamento de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de León. Complejo Hospitalario de León.

Correspondencia: Gloria Menau Martín
Fray Luis de León, 20 6^B. 24005 León.

Recibido: Junio 1994

Aceptado: Octubre 1994

Sialidosis tipo II, forma infantil. A propósito de un caso



Figura 1. Sialidosis tipo II, forma infantil.

Consanguinidad en algunos miembros de la familia. Antecedentes prenatales sin interés. Parto eutócico. Apgar 7-9. Peso al nacimiento, 3.320 g; talla, 48 cm; perímetro cefálico, 35 cm. Ictericia neonatal que precisó fototerapia. Sedestación a los 9 meses. Deambulación a los 20 meses. Vacunación correcta. Tres episodios de convulsión febril entre los 14 y 24 meses, por lo que se indicó profilaxis con fenobarbital, con la que continúa actualmente. Hepatitis por citomegalovirus a los 16 meses.

Exploración física: buen estado general. Peso, 12 kg (P₃₋₁₀). Talla, 82 cm (< P₃). Coloración normal de piel y mucosas. Rasgos faciales toscos, raíz nasal hundida, prognatismo, cuello corto, posición de la cabeza hacia atrás. Auscultación cardíaca normal. Auscultación pulmonar normal. Abdomen blando y depresible, hepatomegalia de 6 cm bajo reborde costal, esplenomegalia de 3 cm bajo reborde costal. Miembros cortos. Flexión de se-

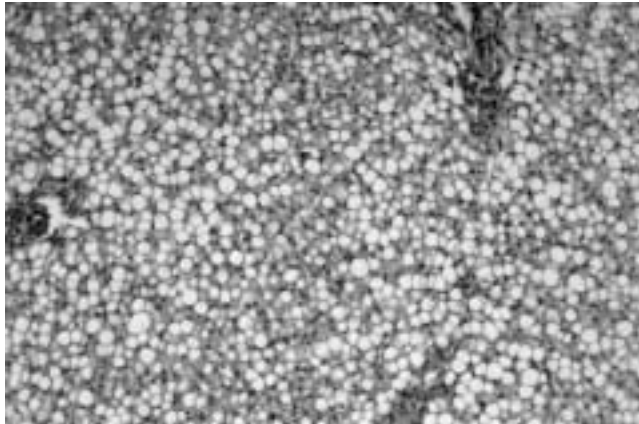


Figura 2. Tesaurismosis de vacuola grande vacía. Se tiñe un nido central y la corona periférica a la vacuola. Pas 20x.

gundo dedo de pie, bilateral.

Examen oftalmológico: reflejos pupilares conservados. Córneas normales. Fondo de ojo: papila pálida con atrofia parcial. Area macular blanca con fovea rojo cereza.

Exámenes complementarios

Hematología: Hemograma normal. VSG de 15 mm a la 1ª hora. Pruebas de coagulación normales. Abundantes linfocitos vacuolados en una extensión de sangre periférica. En la punción de médula ósea no se obtuvo muestra suficiente.

Histología: La biopsia hepática mostraba hepatocitos con esclerosis y macrófagos con inclusiones citoplasmáticas de un material vacuolado que les confería un hábito grande y espumoso (Fig. 2).

Bioquímica: Los valores en suero de glucosa, urea, creatinina, electrolitos, proteínas totales e inmunoglobulinas resultaron normales.

Las enzimas hepáticas estaban aumentadas a 88 UI/L para SGOT; SGPT, 223 UI/L y GGT, 143 UI/L, permaneciendo elevadas con discretas fluctuaciones durante su seguimiento.

Se detectó moderada hipercolesterolemia que se está controlando con dieta pobre en grasas.

Hormonas tiroideas normales.

En orina, el sistemático y sedimento nunca han presentado alteraciones. La función renal siempre ha sido normal.

Los mucopolisacáridos en orina fueron normales.

Estudios de imagen:

- Los estudios radiográficos de la serie ósea revelaron: coxa valga, lesión de características benignas en diáfisis de fémur izquierdo, osteopenia y retraso de la osificación que va aumentando con la edad.

- Ecografía abdominal: hepatoesplenomegalia con parénquima normal. Resto normal.

- TAC cerebral normal.

Otros estudios:

- Cariotipo normal.

- ECG normal.

Tabla I Determinación de oligosacáridos en orina

1. «Screening»: Cromatografía en capa fina.
2. Caracterización estructural: Aislamiento de la fracción oligosacárida mediante filtración en Bio-Fel P.2 y determinación de la composición en monosacáridos por cromatografía gaseosa.

Resultado	Paciente	Controles (n = 5)	Sialidosis (n = 2)
Monosacáridos*			
Fucosa	6,7	–	–
Manosa	53,4 (27%)	18,1 (12%)	31,0 -45,4 (21%)-(20%)
Galactosa	71,1	–	–
Glucosa	7,5	–	–
N Ac Gal NH ₂	6,9	–	–
N Ac Glu NH ₂	30,0 (15%)	–	–
Acido siálico	24,5 (12%)	Trazas (0%)	26,0 -33,2 (17%)-(15%)
Total oligosacáridos	200,1	131,1	150,3-222,1

* $\mu\text{M}/\text{mg}$ proteína

- EEG: los realizados al principio resultaron normales. Sin embargo, en un control se detectaron en dos ocasiones descargas generalizadas y breves de puntas y ondas de gran voltaje, lo que ha motivado continuar con el tratamiento anticonvulsivo.

- Potenciales evocados auditivos: se identificó onda v hasta una intensidad de estimulación de 50 dB. Los valores de latencia resultaron alargados, así como el intervalo I-v, siendo el registro obtenido compatible con una sordera leve de tipo neurosensorial.

- Coeficiente intelectual: inteligencia límite.

- Estudios metabólicos: ante la sospecha de una enfermedad metabólica se llevaron a cabo estudios más específicos como la realización en orina de una cromatografía en capa fina, lo que reveló un aumento de la excreción de sialiloligosacáridos respecto a los valores de control (tabla I).

Se realizó a la paciente una biopsia cutánea para análisis del contenido de oligosacáridos en los fibroblastos, que puso de manifiesto un aumento de sialiloligosacáridos a un nivel cinco veces superior a los observados en los controles, con una proporción de monosacáridos típica (tabla II).

Estos hallazgos son característicos de la sialidosis y galactosialidosis. El estudio enzimático en fibroblastos cultivados resolvió el diagnóstico al demostrarse un déficit de la actividad oligosacaridosialidasa (neuraminidasa) del 10% del valor medio normal, mientras que la actividad B-galactosialidasa era normal. Estos resultados confirmaron el diagnóstico de sialidosis.

Se realizó un estudio familiar analizando fibroblastos cultivados de los padres, pero ambos presentaban unos valores de

Tabla II Determinación de oligosacáridos en fibroblastos

Resultado	Paciente	Controles (n = 5)	α -Sialidosis
Monosacáridos*			
Fucosa	—	—	—
Manosa	62	13,6 \pm 1,4 (11,2-15,4)	105,5
Galactosa	77,6	11,8 \pm 3,1 (7,5-16,0)	159,7
Glucosa	—	—	—
N Ac Gal NH ₂	—	—	—
N Ac Glu NH ₂	68,2	11,9 \pm 1,9 (10-15,3)	148,5
NANA	54,2	9,2 \pm 2,4 (5,2-11,7)	103,1
Total oligosacáridos	263,3	46,8 \pm 7,0 (36,4-56,3)	516,8

* μ M/mg proteína

oligosacaridosialidasa dentro de los límites normales bajos.
Comentarios

El fenotipo de la paciente junto con el hallazgo de mancha rojo cereza en el fondo de ojo, linfocitos vacuolados en sangre periférica y la biopsia hepática nos sugirieron el diagnóstico de una enfermedad de depósito lisosómico, tipo gangliosidosis.

El descubrimiento de oligosacariduria, el aumento de sialiloligosacáridos en fibroblastos y la reducida actividad de la neuraminidasa en fibroblastos condujeron al diagnóstico de sialidosis tipo II, forma infantil⁽⁵⁾.

De las características que definen esta enfermedad, nuestra paciente no tiene mioclono, que se describe en el 75% de los casos⁽⁵⁾. El uso de fenobarbital puede estar evitando su manifestación clínica. Sin embargo, en ocasiones los niveles sanguíneos no han alcanzado los valores terapéuticos y la paciente no ha presentado clínica convulsiva. De todas formas el hallazgo de un EEG patológico indicaba continuar con el tratamiento.

Las anomalías electroencefalográficas que se describen en pacientes con sialidosis⁽⁶⁾ que manifiestan mioclonías son una irregular y lenta actividad de fondo y/o espigas paroxísticas y anchos complejos, similares a los observados en nuestro caso.

Estudios realizados por Hoogeveen y cols.⁽⁷⁾ han demostrado la existencia de tres diferentes mutaciones genéticas que son

responsables del déficit de B-galactosidasa, déficit de neuraminidasa (gen localizado en 6p21.3) y déficit combinado de B-galactosidasa y neuraminidasa. En nuestro caso los valores de B-galactosidasa estaban dentro de los límites normales.

Se ha descrito para esta enfermedad una herencia autosómica recesiva. En otros casos publicados, los niveles de neuraminidasa de los padres presentan niveles intermedios de actividad⁽⁸⁾. Es de interés, por lo tanto, destacar que los padres de nuestra paciente mostraron niveles prácticamente normales de actividad neuraminidasa.

El tratamiento basado en una reposición enzimática sólo es, por el momento, una hipótesis, por lo que es de notable importancia el diagnóstico prenatal, ya sea mediante vellosidades de corion o en amniocitos cultivados.

Bibliografía

- 1 Beaudet AL, Thomas GH. Disorders of glycoprotein degradation. En: The Metabolic basis of inherited disease. Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). McGraw-Hill Inc. New York, 1989; pp. 1611-1614.
- 2 Strecker G, Peers MC, Michalski JC, Hondi-Assah T, Fournet B, Spik G, Montrevil J, Farriaux JP, Maroteaux P, Durand P. Structure of nine sialyl-oligosaccharides accumulated in urine of eleven patients with three different types of sialidosis. *Eur J Biochem* 1977;**75**:391-403.
- 3 Aylsworth AS, Thomas GH, Hood JL, Malouf N, Libert J. A severe infantile sialidosis: clinical biochemical and microscopic features. *J Pediatr* 1980;**96**:662-668.
- 4 Watts RWE, Gibbs DA. Glycoproteinoses. En: Watts RWE, Gibbs DA (eds). Lysosomal storage disease: biochemical and clinical aspects. Taylor and Francis. London, 1986; pp. 171-176.
- 5 Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1979;**31**:1-18.
- 6 Matsuo T, Egawa I, Okada S, Svetsugu M, Yamamoto K, Matanabe M. Sialidosis type II in Japan. Clinical Study in two siblings cases and review of literature. *J Neurol Sci* 1983;45-55.
- 7 Hoogeveen AT, Verheijen FW, D'Azzo A, Galjaard H. Genetic heterogeneity in human neuraminidase deficiency. *Nature* 1980;**285**:500-502.
- 8 King M, Cockburn F, MacPhee GB, Logan RW. Infantile type II sialidosis in a Pakistani Family. A clinical and biochemical study. *J Inher*