

A. Bernal Ferrer¹, E. Martí Barranco¹,
M. Tomás Vila¹, M. Oltra Benavent¹,
J. Martínez Martínez², A. Chabás³

An Esp Pediatr 1999;50:513-516.

Introducción

La gangliosidosis GM1 es una enfermedad de almacenamiento debido a un déficit de β -galactosidasa. Existen tres tipos descritos. El tipo 1, de inicio precoz, prácticamente detectable al nacimiento con importante afectación neurológica, signos típicos de enfermedad de depósito y mal pronóstico, ocurriendo la muerte sobre los dos años de vida. Su incidencia se calcula de 1:200.000 habitantes, la herencia es autosómica recesiva, y es posible realizar el diagnóstico prenatal. El gen de la β -galactosidasa se localiza en el cromosoma 3. El diagnóstico se realiza por la valoración de la actividad de la β -galactosidasa en leucocitos o fibroblastos de piel.

Además de los hallazgos típicos de la enfermedad como hipotonía marcada, succión pobre, macroglosia, visceromegalias, rasgos faciales toscos, alteraciones esqueléticas y mancha rojo cereza macular, existen otras alteraciones no neurológicas que pueden orientarnos hacia el diagnóstico, como las manchas mongólicas extensas, la hiperfosfatemia y la presencia de linfocitos vacuolados en sangre periférica.

El tipo 2 de GM1 es un cuadro exclusivamente neurológico y degenerativo que se inicia a la edad de 6-8 meses. Por último, el tipo 3 es de inicio tardío, en la adolescencia o en la vida adulta, que cursa con un cuadro de degeneración espinoceleberal o como una forma distónica.

Presentamos tres casos de gangliosidosis GM1 tipo 1 pertenecientes a una misma familia poniendo especial énfasis en los signos extraneurológicos que en algún caso fueron los que nos condujeron al diagnóstico.

Caso 1

Recién nacido, mujer, hija de padres consanguíneos (ver fig. 1, V-6), de etnia gitana que ingresa por prematuridad presentando a las 72 horas de vida un cuadro de cianosis, apneas, bradicardia e hipotonía que persiste durante 48 horas. Las analíticas realizadas son normales, exceptuando una fosfatasa alcalina de 3.648 mU/ml. En el control evolutivo a los cinco meses de vida

Signos extraneurológicos como orientación hacia el diagnóstico de gangliosidosis GM1 tipo 1. Presentación de tres casos pertenecientes a una misma familia

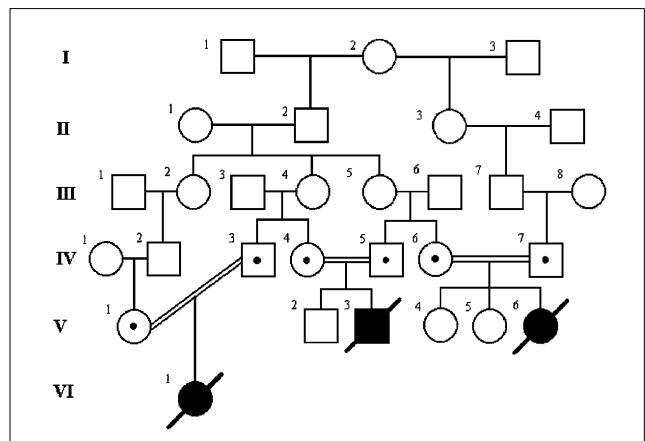


Figura 1. Arbol genealógico de las tres familias afectas de gangliosidosis GM1, donde se puede ver el patrón de herencia autosómico recesivo. Sólo se ha podido hacer estudio genético de portadores en los padres del caso V-6 (IV-6, IV-7).

se observa un retraso psicomotor, con nulo sostén cefálico y con clínica de dificultad respiratoria aguda, decidiéndose su ingreso para estudio.

A la exploración se aprecia facies tosca con raíz nasal plana, epicantus y retrognatia, hepatomegalia de 2,5 cm, esplenomegalia de 2 cm, y mancha azul muy amplia que se extiende en manchas separadas por toda la espalda, miembros inferiores y abdomen, tomándose muestra para biopsia de esa zona, observándose entre los haces de la dermis media e inferior células elongadas, algunas con procesos dendríticos, y citoplasma con pigmento parduzco disponiéndose paralelamente a la superficie epidérmica que se tiñen con la técnica de Fontana, confirmando que se trata de mancha mongólica.

Los resultados de los estudios de laboratorio son normales exceptuando una fosfatasa alcalina aumentada (3.770 U/L); se realizó radiografía de esqueleto que fue normal y TAC cerebral que muestra dilatación de la cisura de Silvio, interhemisféricas y surcos corticales. En el fondo de ojo presenta mancha rojo cereza. En el estudio enzimático se detecta un déficit de β -galactosidasa sérica, que por la evolución y la clínica orientan hacia el diagnóstico de gangliosidosis GM1, y que se confirma con el cultivo de fibroblastos de la piel, presentando una actividad β -galactosidasa disminuida al 1%, y un déficit parcial de sialidasa (21% del valor normal). Se realiza estudio en los padres,

Hospital Francesc de Borja. Servicio de Pediatría¹ Servicio de Hematología², Instituto de Bioquímica Clínica. Departamento de Errores Congénitos. Barcelona³.

Correspondencia: Dr. Miguel Tomás Vila. Hospital Francesc de Borja. Servicio de Pediatría. Paseo Germanías, 71. Gandía 46700 Valencia.

Recibido: Junio 1998
Aceptado: Enero 1999



Figura 2. Fotografía correspondiente al caso número 2, en la que se observa facies tosca con labios gruesos, boca entreabierta con macroglosia, raíz nasal ancha y plana e hipertelorismo.

encontrándose en la madre una disminución de la actividad de la β -galactosidasa en leucocitos (17% del valor normal), y valores en el límite inferior de la normalidad en el padre.

Evoluciona con deterioro neurológico, mioclonías, aumento de la hepato-esplenomegalia, anemia normocítica-normocrómica, infecciones respiratorias de repetición y éxitus a los 13 meses de edad.

Caso 2

Lactante varón, de etnia gitana, hijo de padres consanguíneos, primo hermano del caso 1 (ver fig. 1, V-3), que ingresa a los cinco meses de vida por síndrome febril, dificultad respiratoria, decaimiento y rechazo parcial de las tomas. A la exploración destaca, la existencia de un retraso psicomotor, con hipotonía axial y nulo sostén cefálico, inactividad, escasa respuesta a estímulos y escasa expresividad facial, facies tosca con hipertelorismo y epicantus, múltiples manchas mongólicas en zona sacra, espalda, abdomen y cresta ilíaca derecha, hepatomegalia de 4 cm, esplenomegalia de 2 cm y sensación de empastamiento de masas musculares.

En los estudios de laboratorio rutinarios se detecta la presencia de linfocitos vacuolados PAS negativos, que unido al ante-



Figura 3. Mancha azul extensa, perteneciente al caso 2, que se extiende en manchas separadas en zona sacra, espalda y crestas ilíacas.

cedente familiar de gangliosidosis GM1, y a la presencia de manchas mongólicas múltiples, nos alerta de la posibilidad de este diagnóstico, cursándose estudio enzimático. Así mismo presenta un aumento de fosfatasa alcalina con 6.690 mU/ml y mancha rojo cereza bilateral en el fondo de ojo.

El estudio de oligosacáridos en orina muestra un perfil alterado, análogo al observado en las GM1 tipo 1. El cultivo de fibroblastos confirma el déficit de actividad β -galactosidasa (3,5% del valor medio control).

Durante su evolución presenta infecciones respiratorias de repetición, desnutrición y deterioro neurológico severo y progresivo, detectándose aumento de la hepato-esplenomegalia, anemia microcítica-hipocrómica, macroglosia, aumento de la cifosis dorsal y estrechamiento progresivo del tórax con redondeamiento de la punta cardíaca en los controles radiológicos. Fallece a los 17 meses de edad.

Caso 3

Recién nacida, mujer, prima segunda de los casos anteriores (ver fig. 1, VI-1), cuyos padres son consanguíneos, que ingresa al nacimiento por edemas palpebrales y edemas con fovea pretibiales y en dorso de manos y pies. Por la sospecha de

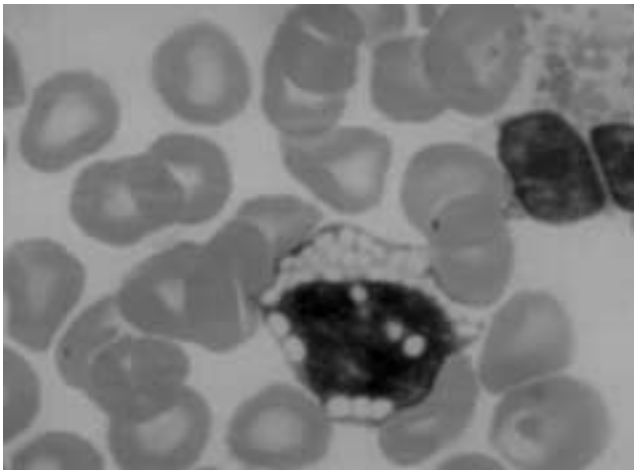


Figura 4. Extensión de sangre periférica de paciente afecto de GM1 tipo 1 (caso 2), en la que se observa linfocito con numerosas vacuolas citoplasmáticas.

síndrome de Turner se solicitó cariotipo que resultó normal. En el control evolutivo a los 4 meses se detecta retraso psicomotor, con nulo sostén cefálico, facies tosca, edemas palpebrales, empastamiento de la piel y deformidad de la caja torácica. Ingresa a los 5 meses de vida por cuadro neumónico, presentando en la exploración, hepato-esplenomegalia y mancha azul extensa en sacro.

En las analíticas de rutina realizadas se observó la existencia de linfocitos vacuolados, niveles de fosfatasa alcalina elevados (hasta 1.886 U/L) y anemia microcítica. Por los hallazgos clínicos y analíticos y la relación de parentesco con los dos casos anteriores se realiza estudio de excreción de oligosacáridos en orina y análisis enzimático, confirmándose el diagnóstico de gangliosidosis GM 1 tipo 1 por la disminución de β -galactosidasa leucocitaria (12% del valor normal).

En el estudio de fondo de ojo, se detecta mancha rojo cereza.

Como en los otros dos casos ha presentado infecciones respiratorias de repetición, desnutrición importante y deterioro neurológico, observándose, en controles posteriores cifosis, macroglosia, hipertensión arterial y miocardiopatía hipertrófica. Fallece a los 16 meses de edad.

Discusión

Los tres casos descritos corresponden a pacientes afectados de gangliosidosis GM 1 (infantil), tipo 1, con afectación generalizada. Los tres pertenecen a una misma familia de consanguíneos, lo que explica, dado el patrón de herencia autosómico recesivo, que se hayan agrupado tres casos entre la población que atendemos, que es de unos 150.000 habitantes, incidencia bastante más elevada que la que se describe en la literatura⁽¹⁾.

En la familia del caso número 1 se pudo realizar el estudio de portadores en los padres, lo que permite ilustrar el patrón de herencia autosómico recesivo. También esta familia ha realiza-

do diagnóstico prenatal en dos gestaciones sucesivas, descartándose la enfermedad en ambos casos.

El diagnóstico definitivo se basa en la demostración del defecto enzimático en leucocitos o fibroblastos^(1-3,10). No obstante, es fundamental conocer los hallazgos clínicos y analíticos típicos de la enfermedad, para poder seleccionar los casos susceptibles de estudio bioquímico.

Los casos presentados tienen en común, además de las manifestaciones neurológicas típicas de las enfermedades de depósito, otras no neurológicas como anemia, visceromegalias, facies tosca, y en los casos 2 y 3 cifosis, macroglosia, sensación de empastamiento de la piel y masas musculares, deformidad de la caja torácica y en la silueta cardíaca se observó redondeamiento de la punta cardíaca. El caso 3 presentaba un ECG con signos de hipertrofia ventricular izquierda.

Además, en los tres casos observamos hallazgos ya descritos como relacionados con la gangliosidosis GM 1 tipo 1, como la existencia de mancha azul extensa, descrita por primera vez por Weissbluth et al. en 1981 y posteriormente por otros autores^(4,5), existiendo en 1992 seis casos descritos de GM1 que asocian una mancha mongólica extensa. Alguno de estos casos han sido biopsiados y los hallazgos no difieren de los encontrados en cualquier mancha mongólica, es decir, acúmulo de melancitos en la dermis media. Que nosotros sepamos la GM1 tipo 1 es la única causa conocida de manchas mongólicas extensas por lo que la presencia de éstas debe alertar sobre la existencia de esta enfermedad. Se podría discutir la conveniencia de realizar estudio bioquímico en aquellos recién nacidos con manchas mongólicas muy extensas, nuestra opinión es que, en ausencia de sintomatología o antecedentes familiares, no está indicado realizar el estudio, máxime si se tiene en cuenta que existe una mancha mongólica extensa en un 5% de la población en la época neonatal, cifra que aumenta a 90% en países orientales.

También la elevación de la fosfatasa alcalina se ha relacionado con esta enfermedad. Su elevación en etapas precoces y su permanencia en el tiempo podría ser un marcador precoz de las GM1^(7,11). Habrá que tener en cuenta, por lo tanto, la GM1 en el diagnóstico diferencial de la hiperfosfatasaemia.

La existencia de vacuolas linfocíticas es un hallazgo clásico de muchas enfermedades de depósito^(1,2,8,9). En el caso número 2, fue el hallazgo determinante, junto con los antecedentes familiares, para iniciar el estudio bioquímico. Es destacable, que dichas vacuolas fueron detectadas en una analítica rutinaria practicadas en el curso de un proceso intercurrente.

En fin, la gangliosidosis GM1 es una enfermedad en la que por su baja incidencia y ausencia de tratamiento efectivo no está indicado realizar un cribaje de la enfermedad; por ello, creemos que es importante conocer el perfil clínico de la enfermedad y, sobre todo algunas claves clínicas y analíticas que nos pueden conducir al diagnóstico.

Bibliografía

- 1 Swaiman KF. Enfermedades lisosómicas. En: Swaiman KF. Neurología pediátrica. 2ª edición. Madrid: Mosby, 1996: tomo II, 1295-1355.

- 2 Ortega JJ. Enfermedades por depósito del sistema mononuclear fagocítico. En: Enciclopedia Iberoamericana de hematología. Ed Universal Salamanca 1992: tomo II,197-211.
- 3 Dyce Gordon E, Castro Marrero J, Menéndez Alejo I, Quirce García R. Análisis clínico, bioquímico y genético de un paciente con Gangliosidosis generalizada. *Rev Esp Pediatr* 1993; **49**:545-547.
- 4 Battie RM, Harvey D. Extensive and unusual mongolian blue spots in a child with GM1 gangliosidosis type one. *J R Soc Med* 1992; **85**:574-575.
- 5 Leung AKC, Robson WMLM. Mongolian spots and GM1 gangliosidosis type one. *J R Soc Med* 1993; **86**:120-121.
- 6 Palencia R, Martín C, Tresierra F, Guerra A. Gangliosidosis GM1 tipo 1 (enfermedad de Norman-Landing). *Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr* 1986; **XXVII**:233-237.
- 7 Denis R, Wayemberg JL, Vermeulen M, Gorus F, Liebaers I, Vamos E. Hyperphosphatasemia in GM1 gangliosidosis. *J Pediatr* 1992; **120**:164.
- 8 Pérez R, Cuesta JM, Haro de los Monteros N, Hernando Mayor y Montes JC. Gangliosidosis GM1 generalizada. Aportación de un caso y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 1984; **20**:783-788.
- 9 Alonso Falcón F, López-Herce J. Gangliosidosis GM1 tipo I, enfermedad de Landing. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 1984; **20**:139-145.
- 10 Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A. β -Galactosidasa Deficiency (β -Galactosidosis): GM1 Gangliosidosis and Morquio B Disease. En: Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7ª edición. Mc Grau- Hill, INC. 1995. Vol II. 2785-2823.
- 11 Mogilner BM, Barak Y, Amitay M, Zlotogora J. Hyperphosphatasemia in infantile GM1 Gangliosidosis: Possible association with microscopic bone marrow osteoblastosis. *J Pediatr* 1990; **117**:758-761.