

10. Molloy S, Soh C, Williams TL. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1763–5.
11. Protass LM. Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use. *Ann Intern Med*. 1971;74:738–9.
12. Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol*. 1976;33:5–14.
13. Benarroch EE. Oligodendrocytes: Susceptibility to injury and involvement in neurologic disease. *Neurology*. 2009;72:1779–85.

M. Tainta^{a,*}, P. de la Riva^a, M.Á. Urtasun^a
y J.F. Martí-Massó^{a,b,c}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^b Facultad de Medicina, Universidad País Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^c Área de Neurociencias, Instituto Bionostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikeltainta@gmail.com
(M. Tainta).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.011>
0213-4853/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Caracterización clínica, bioquímica y molecular de una paciente colombiana con enfermedad de Tay-Sachs



Clinical, biochemical, and molecular findings in a Colombian patient with Tay-Sachs disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno neurodegenerativo, autosómico recesivo, que se caracteriza por una mutación o delección en el gen de la hexosaminidasa A (HEXA), ubicado en la posición 15q23; este gen codifica para la subunidad alfa de hexosaminidasa A, una enzima lisosomal que participa en el metabolismo de los gangliósidos^{1,2}.

La enfermedad de Tay-Sachs está incluida dentro de las enfermedades de depósito lisosomal y se manifiesta generalmente después de un periodo de desarrollo neurológico normal, donde los gangliósidos (GM2), un tipo de esfingolípidos de la membrana de células del sistema nervioso central, se almacenan a causa de la carencia de la hexosaminidasa A. La acumulación de gangliósidos genera daño neurológico irreversible y la muerte del paciente a edades tempranas^{3,4}.

Presentamos el caso de una niña de 5 años, con enfermedad de Tay-Sachs caracterizada clínica, bioquímica y molecularmente.

El caso corresponde a una paciente de 5 años de edad procedente de Colombia, producto del segundo embarazo, primer hijo sin patología. Embarazo que cursó sin alteraciones, salvo percepción subjetiva de la madre de pocos movimientos fetales. A partir de los 8 días de vida, presentó emesis frecuentes sin contenido alimentario y movilización de secreciones que se volvió persistente; no hubo más hallazgos patológicos relevantes hasta los 9 meses de edad, tiempo en el cual aparecieron mioclonías inicialmente distales y posteriormente generalizadas.

Alrededor de los 10 meses, presenta involución de los hitos del desarrollo, no seguía los objetos con la mirada, no tomaba los objetos con la mano y la succión del pecho era débil. A los 11 meses de vida la paciente experimentó convulsión tónico-clónica, llegando hasta el

estatus convulsivo, por lo que fue trasladada a un servicio de urgencias donde se le realizó tomografía cerebral que no mostró ninguna alteración en ese momento, por lo que se le practicó una resonancia magnética nuclear cerebral a los 14 meses de edad (fig. 1), donde se observó alteración del patrón de mielinización, involucrando ganglios basales, principalmente putamen, globo pálido y caudado, con un componente discreto en topografía de aspecto posterior de tálamos y en topografía de tractos córtico-espinales a nivel del mesencéfalo, siendo compatible con hipomielinización.

Desde los 11 meses de edad la paciente experimentó un deterioro neurológico progresivo, neumonías aspirativas a repetición, razón por la cual decidieron realizarle una gastrostomía para disminuir los episodios broncoaspirativos. A los 3 años y medio, presenta pérdida total de la conexión con el entorno y pasó de la hipotonía a la espasticidad generalizada; a los 4 años presentó apneas centrales, por lo que se le practicó una traqueostomía con conexión a un sistema de presión positiva continua en la vía aérea.

De acuerdo con el cuadro clínico descrito, se sospechó enfermedad de Tay-Sachs, por lo que se cuantificó la actividad enzimática de la hexosaminidasa total en suero, reportada como normal, y además niveles de hexosaminidasa A, los cuales se encontraban críticamente disminuidos, 5,88% (con valores de referencia entre el 58 y el 68%); se demostró la presencia de lípidos en las células neuronales, a través de espectroscopia por resonancia magnética, encontrándose además reducciones importantes de N-acetil aspartato, niveles de colina conservados (la pérdida de N-acetil aspartato suele verse en patologías de tipo desmielinizante) y hallazgos en la resonancia magnética nuclear cerebral, encontrándose una mayor hiperintensidad de los tálamos y cambios involutivos secundarios a la enfermedad en comparación con la resonancia de los 14 meses (fig. 1). De acuerdo con los resultados de laboratorio arrojados, se solicitó secuenciación del gen HEXA, reportándose una mutación heterocigota patogénica en el intrón 9, con un cambio en el nucleótido c.1073+1G>A, mutación previamente reportada como patológica por Akli et al. en 1991⁵.

La enfermedad de Tay-Sachs, descrita en 1881 por Tay y en 1887 por Sachs, es una de las esfingolipidososis más estudiadas hasta el momento dentro del contexto de las enfermedades por depósito lisosomal⁶. El patrón de herencia característico de este trastorno, como la mayoría de los

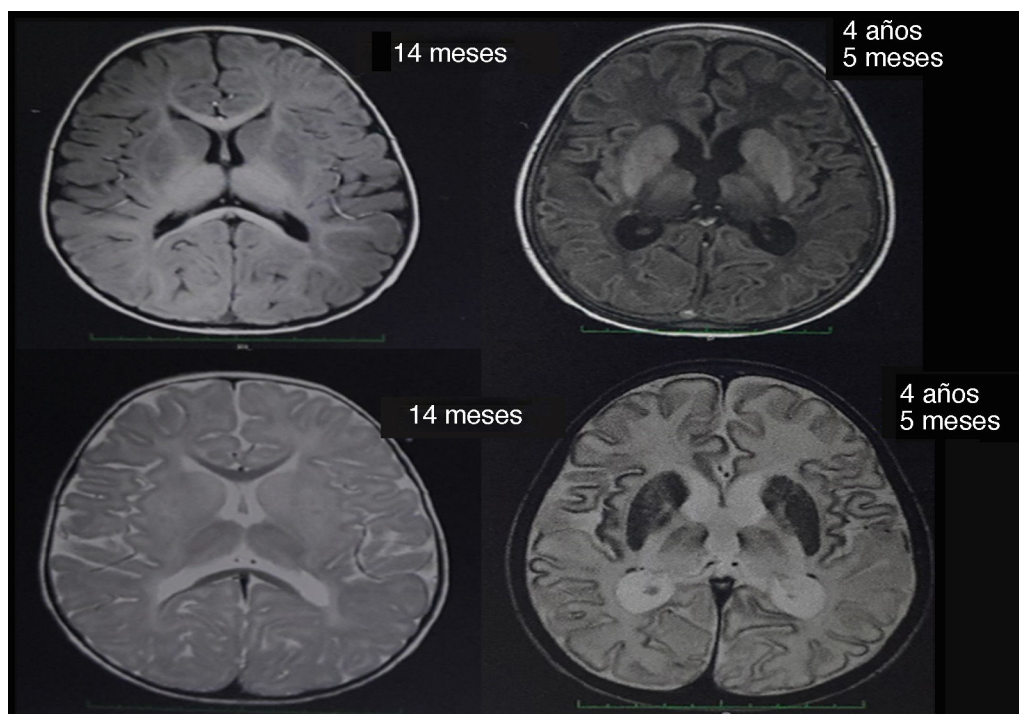


Figura 1 Hallazgos comparativos en la resonancia magnética nuclear a los 14 meses y 4 años 5 meses.

errores innatos del metabolismo, es autosómico recesivo. La mutación en el gen de la HEXA es la responsable de la patología².

El inicio de los síntomas se da alrededor de los 3 a 6 meses; en nuestra paciente, la enfermedad comenzó con convulsiones tónico-clónicas generalizadas a la edad de 11 meses; posteriormente, pérdida progresiva de las funciones motoras adquiridas hasta ese momento, trastorno de la deglución importante que lleva generalmente a la nutrición enteral total por gastrostomía, espasticidad generalizada y ventilación mecánica invasiva;⁷ además de ceguera producto de la atrofia óptica, como en este caso diagnosticada a los 2 años de edad, siendo este uno de los hallazgos patológicos comunes de la enfermedad⁸.

Uno de los signos oftalmológicos descritos en este trastorno son los puntos rojo-cereza en la mácula, que corresponden a la acumulación anormal de productos metabólicos dentro de las células ganglionares de la retina⁹; sin embargo, en este caso particular, estos puntos no estaban presentes en la paciente; en el examen físico ocular se halló alteración de la fovea con aspecto de «ojo de buey», la cual puede ser secundaria a toxicidad por medicamentos o la degeneración óptica¹⁰.

El diagnóstico de la enfermedad de Tay-Sachs debe sospecharse con el inicio de los síntomas tempranos de la enfermedad, que van desde una respuesta exagerada al sonido, hasta la aparición de retraso psicomotor y pérdida de capacidades motrices adquiridas previamente, como ocurrió con nuestra paciente. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante la cuantificación de la actividad enzimática de la hexosaminidasa A¹¹, en este caso notoriamente disminuida; adicionalmente, se recomienda hacer secuenciación del gen HEXA, que en la paciente arrojó un resultado positivo para una sola mutación heterocigota,

lo que supone la presencia de otra mutación no identificada por los métodos de diagnóstico molecular utilizados.

La prevalencia estimada de la enfermedad en la población general es de 1 en 200.000 nacidos vivos¹². Sin embargo, existe una alta prevalencia entre los judíos askenazíes, aproximadamente 1 de cada 4.000 nacidos vivos¹³.

Finalmente, la enfermedad de Tay-Sachs debe considerarse como diagnóstico diferencial de las enfermedades neurológicas infantiles que causen regresión de los hitos del desarrollo; es importante tener en cuenta la utilización de pruebas moleculares como parte de los protocolos de diagnóstico de la enfermedad y el uso de asesoría genética como herramienta para prever recurrencias familiares de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Por medio de este documento, declaro que este material no ha sido publicado previamente ni se encuentra sometido para ser publicado en otra revista; certifico que este manuscrito ha sido revisado por todos los autores citados y avalado para su publicación. También declaro no poseer conflictos de interés sobre el presente artículo.

La realización de este trabajo ha sido financiada por la universidad ICESI.

Bibliografía

1. Gravel RA, Clarke JTR, Kaback MM, Mahuran D, Sandhoff K, Suzuki K. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 1995;2:2839–79.

2. Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Suzuki K, Suzuki K, et al, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3827-3876.
3. Li CM, Chung BH, Presley JB, Malek G, Zhang X, Dashti N, et al. Lipoprotein-like particles and cholesteryl esters in human Bruch's membrane: Initial characterization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:2576-86.
4. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. New York: McGraw-Hill Company; 2009. p. 721-5.
5. Akli S, Chelly J, Lacorte JM, Poenaru L, Kahn A. Seven novel Tay-Sachs. Mutations detected by chemical mismatch cleavage of PCR-amplified cDNA fragments. Genomics. 1991;11:124-34.
6. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. Biochim Biophys Acta. 2006;1758:2057-79.
7. Maegawa GH1, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F, et al. The natural history of juvenile or subacute gm2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported maegawa, et al. Pediatrics November 2006; 118:5 e1550-e1562.
8. Bunday S, Brett EM. Cerebral degenerative of childhood. En: Genetics and neurology. London: Sarah Bunday editor; 1985. p. 52-56.
9. Aragão RE, Ramos RM, Pereira FB, Bezerra AF, Fernandes DN. 'Cherry red spot' in a patient with Tay-Sachs disease: case report. Arq Bras Oftalmol. 2009;72:537-9.
10. Weise EE, Yannuzzi LA. Ring maculopathies mimicking chloroquine retinopathy. Am J Ophthalmol. 1974;78:204-10.
11. Drousiotou A, Stylianidou G, Anastasiadou V, Christopoulos G, Mavrikiou E, Georgiou T, et al. Sandhoff disease in Cyprus: Population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community. Hum Genet. 2000;107:12-7.
12. FMeikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281:249254.
13. Myerowitz R, Costigan FC. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. J Biol Chem. 1988;263:18587-9.

L.J. Posso Gomez^a, J.F. Gomez^b, V. Botero^b
y H. Pachajoa^{a,b,*}

^a Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad ICESI, Cali, Colombia

^b Fundación Clínica Valle de Lili, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hmpachajoa@icesi.edu.co
(H. Pachajoa).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.016>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Retraso psicomotor, hipotonía y alteraciones del comportamiento: un caso de deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa

Psychomotor delay, hypotonia, and behavioural disorders: A case of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency

Sr. Editor:

La aciduria gammahidroxibutírica es una enfermedad rara, autosómica recesiva, producida por el déficit del enzima succínico semialdehído deshidrogenasa, implicado en la degradación del ácido gamma-aminobutírico (GABA). La afectación es neurológica, con sintomatología inespecífica, sin existir actualmente ningún tratamiento eficaz.

Presentamos el caso de un niño de 5 años sin antecedentes de interés, seguido en la consulta de neuropediatría por retraso psicomotor. Había presentado retraso en la adquisición de hitos motores, sostén cefálico a los 6 meses, sedestación a los 9 meses y deambulación autónoma a los 24 meses. Referían emisión de primeros bisílabos referenciales al año. Valorado inicialmente a los 11 meses, objetivándose en la exploración hipotonía con reflejos hipoactivos en miembros inferiores. Se realizaron electromiograma y estudio analítico, incluyendo CPK y hormonas tiroideas, sin alteraciones. Posteriormente fue seguido en otro centro hospitalario, donde se hizo cariotipo y estudio de

X frágil, electroencefalograma (EEG) y potenciales evocados auditivos dentro de la normalidad.

A los 4 años de vida acude de nuevo a nuestra consulta. Destacaba un retraso madurativo, más acusado en el área del lenguaje expresivo y en la comunicación, que era predominantemente simbólica. Se repitieron el EEG y la evaluación por otorrinolaringología, nuevamente sin hallazgos. Posteriormente presenta alteraciones de la conducta tipo oposicionista y estereotipias motoras de manos. En la resonancia magnética (RM) (fig. 1) realizada se objetivaba afectación selectiva bilateral y simétrica de núcleos pálidos. Por ello se solicitó estudio metabólico en sangre y orina, encontrándose excreción aumentada de ácido 4-OH-butírico y de las lactonas treó y eritro del ácido 4,5-dihidroxi-hexanoico en orina. Ante la sospecha de deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa, se estudiaron las mutaciones del gen ALDH5A1, en el paciente, encontrándose 2 mutaciones conocidas en heterocigosis: p.Trp204Ter (c.612G>A) y p.Gly268Glu (c.803G>A). Los progenitores resultaron portadores. Se ofreció tratamiento con vigabatrina que los padres rechazaron.

A los pocos meses del diagnóstico presenta cuadro de aparición brusca de debilidad en extremidades de hemi-cuerpo izquierdo, con predominio en miembro superior con impotencia funcional, que evoluciona a los 4 días a hemiparesia distónica. Se encontraba en tratamiento con risperidona y, además, asociaba decaimiento y episodios de desconexión del medio, de segundos de duración, sin movimientos anormales asociados. Se realizó TAC craneal sin cambios significativos respecto a la imagen previa y el EEG con actividad epileptiforme focal sincrónica e independiente en la región temporal de ambos lados, de predominio

