

## GANGLIOSIDOSIS GM1 TIPO I: A PROPOSITO DE UN CASO

Dres. Leonel Cestari, Vanesa Fauda, Natalia Salazar

### INTRODUCCION

La gangliosidosis GM1 es un trastorno infrecuente del metabolismo lisosomal, secundario a la deficiencia de la enzima  $\beta$ -galactosidasa, cuya función es hidrolizar los residuos terminales de la  $\beta$ -galactosa de múltiples moléculas, entre ellas el gangliósido GM1, resultando en su almacenamiento particularmente a nivel del sistema nervioso central.<sup>1,2</sup>

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 100.000 a 200.000 recién nacidos vivos<sup>1,3,4</sup>. Se ha encontrado una mayor prevalencia en Brasil, en la población romaní, en las Islas Maltesas y en Chipre<sup>1</sup>. La forma adulta/crónica prevalece en Japón<sup>5</sup>.

Según la edad de presentación, se reconocen tres formas clínicas. El tipo 1, forma infantil precoz o aguda, es la más frecuente y grave. Comienza antes de los 6 meses de vida y cursa con alteración neurológica progresiva, visceromegalias, "mácula rojo cereza", anomalías faciales y esqueléticas. El tipo 2 o forma infantil tardía o juvenil, comienza entre los 7 meses y 3 años con retraso del desarrollo motor y déficit cognitivo lentamente progresivos, debilidad muscular, y mayor incidencia de convulsiones. Las dismorfias esqueléticas son menos severas y

no tienen la característica mácula rojo cereza del tipo 1. El tipo 3 o forma adulta, es el fenotipo más leve, se manifiesta entre los 3 y 30 años con signos extrapiramidales, distonía o ataxia. Puede ser erróneamente diagnosticado como enfermedad de Parkinson. Asocia dificultad en el habla, deterioro intelectual progresivo y afectación esquelética que incluye baja estatura y deformidades vertebrales que generalmente no requieren intervenciones quirúrgicas<sup>1-4</sup>.

Si bien existen hallazgos sugestivos a nivel clínico, en el laboratorio y en las neuroimágenes, aún no se han establecido criterios formales de diagnóstico<sup>6</sup>. El mismo se confirma mediante la demostración del déficit de actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos en cultivo, o mediante un estudio genético con mutación del gen GLB1 encargado de codificar la enzima<sup>1,7</sup>.

El tratamiento es sintomático y el pronóstico depende principalmente de la edad de inicio<sup>1</sup>. En el caso del tipo 1, la esperanza de vida no suele superar los dos años de edad<sup>2,6</sup>.

En este trabajo se describe el caso de un paciente con una forma infantil precoz.

### Caso Clínico

Paciente de 9 meses de edad, oriundo de la provincia de Córdoba, producto de embarazo controlado con serologías negativas, nacido por parto

Residentes de Clínica Pediátrica.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

vaginal de 38 semanas con alto peso para edad gestacional (4050 gramos), Apgar 9/10. Alta conjunta a las 48 horas de vida. Era el segundo hijo de pareja no consanguínea. La madre tenía 27 años, el padre 38 años, la hermana 7 años y todos eran sanos según referencia. Durante el periodo neonatal se constató hernia inguinal, que fue corregida quirúrgicamente.

Se realizaron controles de salud con adecuado progreso pondoestatural y pautas neuromadurativas acordes hasta los 2 meses de edad.

En el control de salud de los 4 meses se evidenció ausencia de sostén cefálico y macrocefalia. Posteriormente agregó hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos débiles, escasa fijación y seguimiento de la mirada.

A los 5 meses se constató hepatoesplenomegalia (Figura 1) con hepatograma alterado: transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) 100 UI/lt, fosfatasa alcalina (FAL) 1535 UI/lt.



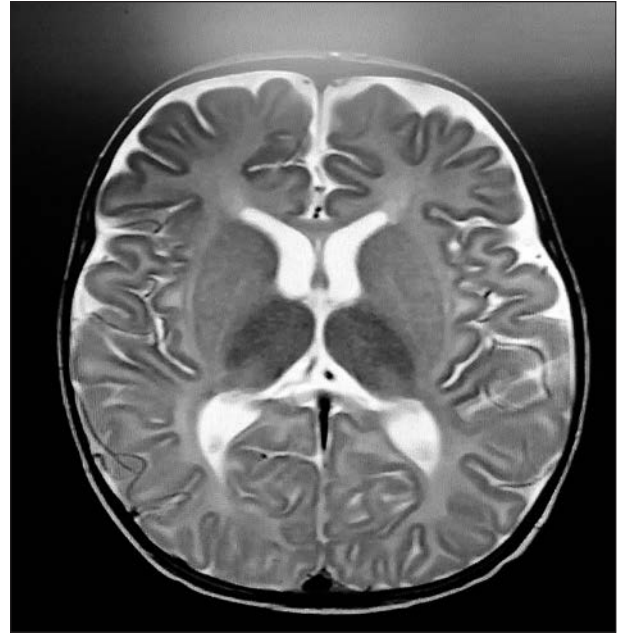
**Figura 1:** Distensión abdominal por hepatoesplenomegalia.

Por no haber logrado sostén cefálico, con el resto de las pautas neuromadurativas retrasadas, hallazgo de hepatoesplenomegalia y laboratorio alterado, se derivó al paciente a un neurólogo de la ciudad de Córdoba quien solicitó:

- Nuevo laboratorio con persistencia de GOT y FAL elevadas (104 UI/lt y 618 UI/lt respectivamente), el resto del hepatograma y glucemia normales, hemograma sin citopenias.
- Fondo de ojo que evidenció mancha roja cereza bilateral a nivel macular.
- Se realizaron radiografías de cráneo, tórax, co-

lumna y huesos largos que fueron informadas como datos positivos: hendidura del borde anterosuperior del cuerpo vertebral de L1 e incurvación de la columna dorsolumbar levoconvexa con vértebra vértice a nivel T12-L1. Las otras radiografías no demostraron patología.

- Resonancia magnética de cerebro que evidenció ventrículos laterales amplios y ligeramente asimétricos. Tercer ventrículo ligeramente amplio. Marcada alteración a nivel de ambos putámenes con hipointensidad en secuencia T2 (Figura 2).



**Figura 2:** RMN con hipointensidad bilateral a nivel de putámenes.

Con sospecha diagnóstica de enfermedad por depósito, se solicitaron determinaciones específicas que fueron realizadas en el “Centro de diagnóstico e investigación de enfermedades lisosomales” de La Plata:

- Oligosacáridos en orina con patrón de excreción anormal.
- Beta Hexosaminidasa A (HEXA) y Beta Hexosaminidasa total (HEXT) en papel de filtro: Dentro de valores normales. HEXA 316.19 micromol/l.h (intervalo de referencia 106.09-424.65 micromol/l.h). HEXT 1767.8 micromol/l.h (intervalo de referencia 181.27-2415.30 micromol/l.h).
- Beta galactosidasa (GLB). En papel de filtro: 12.64 micromol/l.h (valor normal de referencia 97.78-326.53 micromol/l.h). Se confirmó resultado con muestra en leucocitos de sangre periférica: 4.31 nmol/mg.h (intervalo de referencia 30.49-125.84 nmol/mg.h. Actividad enzimática de GLB deficiente.

A los 9 meses de edad, consultaron al Hospital Garrahan donde fue valorado en primera instancia en el servicio de Mediano Riesgo. Se observó al examen físico hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos débiles, escasa fijación y seguimiento de la mirada, macrocefalia y abdomen francamente distendido a expensas de hepatoesplenomegalia. Posteriormente fue evaluado por médico del Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, quien luego de revisar los estudios complementarios, arribó al diagnóstico de gangliosidosis GM1 tipo infantil precoz.

Se sugirió consejería genética a los padres y se explicó sobre el mal pronóstico de la enfermedad y la ausencia de tratamiento disponible.

## DISCUSION

La gangliosidosis es una enfermedad infrecuente. Por su rareza y la superposición clínica con otras enfermedades neurodegenerativas, el diagnóstico supone un desafío y un alto grado de sospecha clínica<sup>1,5</sup>.

Es una patología de herencia autosómica recesiva en la que existe una afectación del gen GLB1 (3p21.33) ubicado en el brazo corto del cromosoma 3, que codifica la enzima B-galactosidasa<sup>1,3,8</sup>. Al momento se han identificado más de 130 mutaciones genéticas<sup>3</sup>.

En cuanto a su fisiopatología, si bien aún no se conocen los mecanismos intrínsecos, se sabe que sustancias como el gangliósido GM1, oligosacáridos y mucopolisacáridos como el queratan sulfato, se acumulan a niveles tóxicos en diversos tejidos. Los gangliósidos son los principales glucolípidos de las superficies neuronales, su almacenamiento en el interior celular explica la degeneración neuronal. El depósito del resto de los compuestos en otros tejidos justifica el compromiso multisistémico<sup>1,3,5,7,9</sup>.

Se han propuesto la activación indirecta de una vía apoptótica neuronal, la interrupción de sinapsis y la mielinización deficiente para explicar los cambios anatomopatológicos. Entre ellos se encuentran la 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. Además se ha descubierto infiltrado inflamatorio a nivel de SNC considerado una respuesta a la disfunción de las neuronas cargadas de lípidos y a la abundancia de gangliósidos que actúan antigénicamente<sup>1,9</sup>.

En cuanto a la forma infantil precoz, que corresponde al caso presentado, puede manifestarse incluso desde la gestación con hidrops fetal<sup>1,9,10</sup>. El recién nacido suele presentar succión débil, hipotonía generalizada y posteriormente retardo ponderoestatural<sup>11</sup>. En los primeros meses de vida se manifiesta con detención y retraso en las pautas neuromadurativas lo cual representa un signo de

alarma para el pediatra. La hipotonía se transforma luego en espasticidad, acompañada de espasmos y signos piramidales<sup>1,3,6,7</sup>.

Cursa con hepatoesplenomegalia, que suele estar presente desde el inicio junto con infiltración cutáneo-mucosa que provoca rasgos dismórficos o facies tosca. La misma se caracteriza por frente prominente, raíz nasal ancha y deprimida, labio superior grueso, surco nasolabial amplio, macroglosia, hipertrofia gingival, y pabellones auriculares de baja implantación<sup>6,8,9</sup>. A su vez se especifica en reportes de casos la presencia de macrocefalia como ocurre en el paciente presentado<sup>3,12</sup>.

La melanocitosis dérmica extensa se describe con más frecuencia en la GM1 en comparación con otros trastornos de almacenamiento lisosómicos debido al aumento de la expresión de la proteína Trk responsable de la detención de la migración transdérmica de melanocitos. Típicamente se localizan a nivel lumbo-sacro, pero pueden encontrarse en otras partes del cuerpo<sup>13</sup>. A nivel esquelético puede cursar con displasia generalizada de gravedad variable, con cifoescoliosis dorsolumbar, hipoplasia de la región anterior de las vértebras lumbares y osteopenia<sup>1,6,14</sup>.

En cuanto a los estudios complementarios se describe en el fondo de ojo la "mancha rojo cereza", causada por el acúmulo de lípidos alrededor de la mácula<sup>1,6,12</sup>. También se pueden observar nistagmus pendular, opacidades corneales y amaurosis<sup>7,9</sup>. El laboratorio suele presentar un aumento de GOT con valores normales de GPT y elevación de la FAL secundario al daño neuronal, considerándose en la actualidad como posibles biomarcadores de neurocitolisis<sup>5,15</sup>. En el frotis de sangre periférica se puede observar la presencia de linfocitos vacuolados. Este hallazgo orienta al diagnóstico de una enfermedad de depósito lisosomal, pues la acumulación de subproductos metabólicos, se manifiesta como vacuolas citoplasmáticas en los linfocitos. Su identificación en un paciente con retraso del desarrollo orienta a pensar en estos trastornos y solicitar pruebas más específicas. Sin embargo, la presencia de eosinófilos con gránulos agrandados y dispersos es lo que caracteriza específicamente a la GM1<sup>16,17</sup>. En la radiografía de columna suele encontrarse disostosis lumbar. En la resonancia magnética, se describen cambios talámicos, con hiperintensidad en T1, hipointensidad en T2 y atrofia cerebral en estadios finales<sup>8,18</sup>. Por último se describe la presencia de oligosacáridos con residuos de galactosa y cantidades variables de queratan sulfato en orina<sup>19,20</sup>.

Como se menciona en la introducción aun no existen criterios diagnósticos definidos. La sospecha diagnóstica se basa en la presencia de signos de almacenamiento como los nombrados previamente: rasgos faciales toscos, hipertrofia gingival, opacidad corneal, mácula rojo cereza, hepatoesplenomegalia, linfocitos vacuolados y disostosis esquelética en

contexto de una historia de regresión psicomotora. En ausencia de estos hallazgos el diagnóstico es más difícil de alcanzar. Para determinar las “características cardinales” en la gangliosidosis GM1, Nicola Brunetti-Pierri y Fernando Scaglia<sup>1</sup> realizaron una revisión con bibliografía publicada en Medline y análisis de casos clínicos. Como esperaban, encontraron que los signos y síntomas de la afectación del SNC estaban invariablemente presentes en todos los casos. En la forma infantil destacaron rasgos faciales toscos en 87% de los casos, mácula rojo cereza 59%, hepatoesplenomegalia 85%, disostosis esquelética 82%. Se ha informado miocardiopatía en las tres formas clínicas en aproximadamente un tercio de los casos. Alrededor de un 6% presento hidrops fetal al nacimiento.

La gangliosidosis GM1 debe diferenciarse de otras causas que afectan el neurodesarrollo. Entre ellas, se deben tener en cuenta las mucopolisacáridosis, oligosacáridosis, enfermedad de Niemann-Pick, algunas formas de gangliosidosis GM2 (tipo enfermedad de Tay Sachs o de Sandhoff), enfermedad de Farber, leucodistrofia metacromática y enfermedad de Krabbe<sup>6,21</sup>.

El déficit de la actividad de la enzima beta galactosidasa también produce otras dos enfermedades: Morquio tipo B (mucopolisacáridosis) que cursa con afectación osteomioarticular pero con neurodesarrollo normal<sup>1,2</sup> y la galactosialidosis (esfingolipidosis), en la que también hay un déficit de actividad de la sialidasa<sup>22</sup>.

Al momento el tratamiento consiste en el manejo de los síntomas y las complicaciones. Se encuentran en estudio en modelos animales diferentes estrategias para tratar la enfermedad que incluyen terapias de reducción de sustrato (como el miglustat) y el empleo de chaperonas químicas. El miglustat inhibiría la síntesis de gangliósidos reduciendo su acumulación a nivel del SNC. Los estudios farmacocinéticos en ratas indican que solo el 25-40% de la dosis llega al tejido cerebral y por otra parte su uso está limitado por los efectos secundarios gastrointestinales. Las chaperonas estabilizarían a la beta-galactosidasa para restaurar su actividad. Esta terapia molecular sería efectiva solo en pacientes con algún nivel de expresión enzimática. En la actualidad ambas estrategias están lejos de alcanzar la aplicación clínica<sup>1,14</sup>.

## CONCLUSION

En el estudio de un paciente con alteración del neurodesarrollo y afectación multiorgánica, se debe tener en cuenta dentro de las posibilidades diagnósticas, un error congénito del metabolismo. Su diagnóstico implica un alto grado de sospecha clínica. Es fundamental la consulta temprana con el especialista para orientar el manejo, considerando que algunas determinaciones están al alcance de pocos laboratorios, requiriendo la derivación a centros de

mayor complejidad. Por otra parte, es importante el test molecular que permite el consejo genético a los padres.

Dada la baja prevalencia y ausencia de tratamiento curativo, no está indicado realizar un cribado de la enfermedad. Por lo expuesto al momento creemos de interés el reporte de casos clínicos de esta patología.

## REFERENCIAS

1. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 391-6.
2. Ferreira CR, Regier D S, Yoon R, et al. The skeletal phenotype of intermediate GM1 gangliosidosis: Clinical, radiographic and densitometric features, and implications for clinical monitoring and intervention. *Bone.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.131.115142>.
3. Caciotti A, Garman S, Rivera Colon Y et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812:782-90.
4. Kannebley JS, Silveira-Moriyama L, Bastos LO, et al. Clinical findings and natural history in ten unrelated families with juvenile and adult GM1 gangliosidosis. *JIMD Rep.* 2015; 24: 115-122.
5. Lee JS, Choi JM, Lee M et al. Diagnostic challenge for the rare lysosomal storage disease: Late infantile GM1 gangliosidosis. *J Brain Dev.* 2018; 40:383-390. doi: 10.1016/j.braindev.2018.01.009. Epub 2018 Feb 10.
6. Regier D, Tiffit C. Gene Reviews.GLB1-related disorders. Revisión 2013. Versión 2019. Acceso 4 de diciembre 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164500>.
7. Genetics Home Reference. GM1 gangliosidosis. Revisión 2013. Versión 2019. Acceso 4 de diciembre 2019. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gm1-gangliosidosis>.
8. Regier D, Kwon H J, Johnston J et al. MRI/MRS as a Surrogate Marker for Clinical Progression in GM1 Gangliosidosis. *Am J Med Genet A.* 2016; 170:34-44. doi: 10.1002/ajmg.a.37468. Epub 2015 Dec 8.
9. Sandhoff K, Harzer K. Gangliosides and Gangliosidoses: Principles of Molecular and Metabolic Pathogenesis. *J Neurosci.* 2013. 33: 10195-10208.
10. Tasso MJ, Martinez-Gutierrez A, Carrascosa C, et al. GM1-gangliosidosis presenting as non-immune hydrops fetalis: a case report. *J Perinat Med.* 1996; 24: 445-9.
11. Brunetti-Pierri N, Parenti G, Andria G et al. Inborn Errors of Metabolism and Newborns. *Neonatology.* 2018. 1805-1832.
12. Patterson MC. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113: 1707-8.
13. Sharawat IK, Suthar R, Ahuja CK, et al. Extensive Bluish-Black Spots. *JPediatr.* 2018; 198: 321-321.
14. Kim S. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab.* 2017; 121: 170-179.
15. Kılıç M, Kasapkara ÇS, Kılavuz S, et al. A possible biomarker of neurocytolysis in infantile gangliosidoses: aspartate transaminase. *Metabolic Brain Disease.* 2019; 34: 495-503.
16. Lynch DT, Czuchlewski DR. Peripheral blood findings in GM1 gangliosidosis. *Blood.* 2016; 127: issue 17.
17. Rasha S, Jiehao Z. Vacuolated lymphocytes signifying a metabolic disorder in an infant with developmental delay. *Clin Case Rep.* 2016; 4: 99-100.
18. Gururaj A, Sztrihai L, Hertecant J. Magnetic resonance imaging findings and novel mutations in GM1 gangliosidosis. *J Child Neurol.* 2005; 20: 57-60.
19. Ellsworth K, Pollard L, Cathey S et al. Measurement of Elevated Concentrations of Urine Keratan Sulfate by UPLC-MSMS in Lysosomal Storage Disorders (LSDs): Comparison of Urine Keratan Sulfate Levels in MPS IVA Versus Other LSDs. *JIMD Rep.* 2017; 34: 11-18.
20. C, c W. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis.* 2017; 2: 1-71.
21. Ellsworth KA, Pollard LM, Cathey S, Wood T. Measurement of Elevated Concentrations of Urine Keratan Sulfate by UPLC-MSMS in Lysosomal Storage Disorders (LSDs): Comparison of Urine Keratan Sulfate Levels in MPS IVA Versus Other LSDs. *JIMD Rep.* 2017;34:11-18. doi:10.1007/8904\_2016\_
22. Annunziata I, d’Azzo A. Galactosialidosis: historic aspects and overview of investigated and emerging treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017; 5: 131-141.