

Enfermedad de Tay-Sachs

Dra. Cecilia Ridaura Sanz,* Dra. Miriam Edith Jiménez González,** Dra. Matilde Ruiz García***

Niño de seis años, hijo de padres sanos, no consanguíneos; hermana de nueve años sana; otra hermana fallecida a los siete años de edad con síndrome demencial, coreoatetosis, paraparesia espástica y estado epiléptico; un hermano falleció al mes de edad con síndrome dismórfico, focomelia, malformación anorrectal. Personales patológicos: sin importancia. Perinatales: Producto de la gesta 4; embarazo y parto fisiológicos; llanto espontáneo; madre e hijo egresan sanos. Desarrollo: bisílabos a los 18 meses; deambuló a los 15 meses, corrió a los tres años; pedaleó a los tres años; control de esfínter anal a los cuatro años.

Su padecimiento se inició en agosto de 1991 con inatención, pérdida progresiva de la memoria y del lenguaje hasta llegar a comunicarse únicamente con sonidos y gestos; mantenía interacción afectiva con la madre; su marcha se alteró progresivamente y perdió otras habilidades adquiridas.

Exploración física: peso 14.4 kg ($p < 3$); talla 93.5 cm ($p < 3$); perímetro cefálico 50 cm ($p < 3$); sin facies característica; tranquilo, inatento, con lenguaje incomprendible. Fondo de ojo normal; marcha con amplia base de sustentación; pie derecho en aducción y rotación interna; hiperreflexia generalizada, Hoffman (+), Babinski (+) izquierdo; contractura bilateral del tendón de Aquiles; reflejos atáxicos de búsqueda,

chupeteo y palmomentoniano positivos; supraciliar inconstante.

EVOLUCIÓN

En septiembre de 1991 presentó irritabilidad y autoagresión, distonía y atetosis en las extremidades; la espasticidad y la hiperreflexia aumentaron progresivamente. En noviembre de 1991, apareció oftalmoplejía externa bilateral. En junio de 1992 hubo pérdida total del lenguaje y del control de esfínteres que alternaban con episodios de retención urinaria. Sólo podía marchar con ayuda. En septiembre de 1993 empezó a tener crisis convulsivas generalizadas recurrentes de dos minutos de duración; por este motivo se le hospitalizó durante siete días y se dio de alta con tratamiento a base de difenhidantoína. Unos días después presentó nuevamente crisis convulsivas continuas de cuatro horas de evolución. Por tal motivo fue enviado al INP, donde llegó tres horas después en paro cardiorrespiratorio, con rigor mortis.

Exámenes de Laboratorio

Punción lumbar: agua de roca sin película, proteínas de 21.4; glucosa de 69; células 1.

Pruebas de función hepática: DHL 537, FA 130, TGP 18, TGO 121.

Prueba glucosa piruvato con valores dentro de límites normales.

Exámenes de Gabinete

TAC: cerebral normal.

Neurofisiología: Potenciales auditivos provocados de tallo cerebral normales; potenciales somatosensoriales, potenciales visuales provocados con alteración grado 1, por prolongación de latencias absolutas de los componentes de retina a corteza bilateral; velocidades de neuroconducción normales.

* Departamento de Patología

** Residente de V año de Neurología Pediátrica

*** Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia

Correspondencia: Dra. Cecilia Ridaura Sanz. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: julio, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

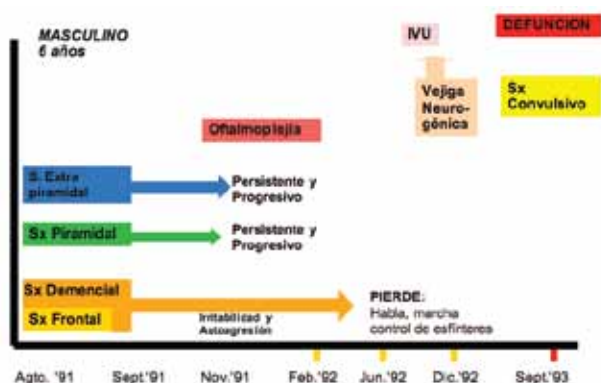


Figura 1. Evolución del cuadro clínico

DISCUSIÓN CLÍNICA

Para realizar un abordaje clínico apropiado es importante considerar que el paciente tuvo un padecimiento crónico de carácter progresivo que se inició a los cuatro años de vida y cuyo desarrollo psicomotor previo era normal. Hubo antecedentes hedredofamiliares de importancia como una hermana fallecida con un padecimiento similar, lo que permite sospechar que se trata de una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo.

Cuando se inicia el estudio de este tipo de pacientes es importante responder las siguientes preguntas: ¿El retraso del desarrollo está restringido a alguna área específica o es global? y por lo tanto ¿Las manifestaciones clínicas se relacionan a un retraso del desarrollo o el paciente tiene regresión y pérdida de habilidades ya adquiridas?

Cuando se afecta sólo un área del neurodesarrollo, se deben buscar causas o lesiones locales y considerar que las afecciones sistémicas son posibilidades remotas; en cambio si la afección es progresiva e implica alteración de diferentes áreas dentro del sistema nervioso central en forma simultánea, sugiere la presencia de enfermedades degenerativas frecuentemente hereditarias que pueden ser de origen metabólico e involucrar a micro o macromoléculas.

Los datos de exploración física como el perímetro cefálico acorde a la talla, ausencia de visceromegalias, la facies tosca y el fondo de ojo normal, permiten descartar en forma razonable una enfermedad de depósito por macromoléculas.

La tomografía cerebral normal descarta la presencia de lesiones destructivas, depósitos anormales de minerales así como de desmielinización severa.

Los estudios neurofisiológicos muestran alteración de la vía visual e integridad de los nervios periféricos.

En base a los datos clínicos se establecieron los siguientes diagnósticos sindrómicos:

1. Síndrome demencial, caracterizado por deterioro o pérdida progresiva de habilidades motoras y cognitivas al menos de tres meses, tales como deterioro del lenguaje y otras formas de comunicación; deterioro progresivo de la atención y de la memoria; pérdida progresiva de la marcha y otras habilidades motoras como la manipulación de objetos cotidianos y pérdida del control de esfínteres.

2. Síndrome piramidal, caracterizado por hemiparesia derecha, hiperreflexia generalizada y reflejos de Hoffman y Babinski positivos.

3. Síndrome frontal, evidenciado por la presencia de signos atávicos como búsqueda, chupeteo, reflejo palmomentoniano y supraciliar (Meyerson) este último en forma inconstante.

4. Síndrome extrapiramidal: Por presencia de movimientos coreodistónicos de presentación tardía aunque de forma persistente y progresiva.

5. Síndrome convulsivo, que se inició en la última etapa del padecimiento; no contamos con semiología para clasificar el tipo de crisis; sin embargo, las crisis convulsivas se comportaron como un estado epiléptico y fueron la causa directa del fallecimiento.

Como dato agregado, afección del tallo cerebral con oftalmoplejía externa bilateral.

Para iniciar el abordaje de un paciente con síndrome demencial debemos identificar los signos y síntomas acompañantes para determinar si la afección involucra primariamente a la sustancia blanca, a la gris o a ambas en forma semejante y simultánea. Este síntoma o síndrome "clave" orientará al clínico sobre el grupo de entidades patológicas que deben investigarse.

En este paciente consideramos los siguientes síndromes pivote: síndrome piramidal que traduce alteración principalmente de la sustancia blanca; el síndrome extrapiramidal, el síndrome convulsivo y la afasia progresiva se deben a la afección de la sustancia gris; de tal manera que se trata de un paciente

con síndrome demencial por afección simultánea de la sustancia gris y blanca.

También debe considerarse en el abordaje etiológico de los síndromes demenciales la edad de principio que se dividen en los que se inician antes y después de los dos años.

Ante la sospecha diagnóstica es indispensable realizar un estudio de imagen cerebral, idealmente resonancia magnética. Cuando se carece de ella la tomografía cerebral simple y contrastada es una opción adecuada que puede ofrecer información valiosa. En este paciente la tomografía simple fue normal. Sus síntomas se iniciaron después de los dos años y por lo tanto las posibilidades diagnósticas se agrupan en las siguientes categorías:

1. Infecciosas, que incluyen la encefalopatía asociada a síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la sífilis congénita, la panencefalitis esclerosante subaguda por sarampión o rubéola.

2. Enfermedades demenciales con afección principal de sustancia blanca, como la adrenoleucodistrofia, la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Canavan.

3. Enfermedades con alteración principal de sustancia gris, como la corea de Huntington, las citopatías mitocondriales, entre las que se incluye el "MERRF" epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; la lipofuscinosis ceroides juvenil y tardía, la enfermedad de Wilson y de Hallervorden Spatz, entre otras.

4. Enfermedades de enzimas lisosomales, como la enfermedad de Gaucher tipo III, la leucodistrofia de Krabbe, las enfermedades por degradación de glicoproteínas, la gangliosidosis GM2, la leucodistrofia metacromática, la mucopolisacaridosis tipo II y VII y la enfermedad de Niemann tipo C.

Primer grupo. Las enfermedades infecciosas se descartan, pues en este paciente se sospecha un enfermedad autosómica recesiva y no hay antecedentes ni elementos clínicos de un síndrome infeccioso.

Segundo grupo. Enfermedades con predominio de afección de la sustancia blanca; comprende la adrenoleucodistrofia, enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Se caracteriza por demencia, amaurosis temprana, paraparesia e insuficiencia suprarrenal. La tomografía y la resonancia muestran lesiones desmie-

linizantes de predominio parieto-occipital. En este caso se descarta porque hay una hermana afectada; por datos clínicos inconsistentes y una tomografía normal. Para confirmar este diagnóstico se requiere la determinación plasmática de ácidos grasos de cadena larga.

La enfermedad de Alexander es una leucodistrofia de presentación esporádica. Los pacientes desarrollan megalecefalia, espasticidad y crisis convulsivas; mueren entre el segundo y tercer año de vida. Se descarta en este paciente por el patrón de herencia, el perímetro cefálico normal, los datos de imagen y la supervivencia mayor de cuatro años de edad.

La enfermedad de Canavan es tipo autosómico recesivo; se caracteriza por megalecefalia, atrofia óptica progresiva que comienza en el primer año de vida. Los pacientes desarrollan un síndrome hipotónico y paraparesia flácida que posteriormente se torna espástica. Se descarta en el presente caso por el perímetro cefálico normal, por la edad de inicio, por el patrón de espasticidad y por los estudios de imagen, que como en las otras enfermedades de la sustancia blanca, presentan desmielinización progresiva.

Tercer grupo: Enfermedades con afección primariamente de la sustancia gris como las citopatías mitocondriales, enfermedades multisistémicas con síntomas poco específicos y que en general cursan con hiperlactatemia, con 50 a 100 veces el valor normal. Destacan en este grupo de edad la enfermedad de Leigh, que tiene patrón autosómico recesivo y con inicio de los síntomas entre tres y 12 meses, a menudo después de una infección viral que causa lactoacidosis. Los pacientes tienen un cuadro recurrente encefalopático, cerebeloso y compromiso de nervios periféricos y se acompaña de deterioro progresivo de las condiciones generales de los pacientes. Estos datos no existían en este caso.

La corea de Huntington tiene un patrón autosómico dominante. Se afectan los familiares adultos hasta en 83% de los casos. Los signos predominantes son la demencia, la coreoatetosis y la rigidez, datos no compatibles con los del paciente en estudio.

Enfermedad de Wilson. Es otro ejemplo de síndrome demencial con síntomas extrapiramidales; sin embargo, la manifestación principal es de naturaleza gastrohepática con insuficiencia hepática. La sintoma-

tología neurológica es escasa en los primeros años de la enfermedad; se descarta.

El síndrome de Hallervorden Spatz es una entidad autosómica recesiva, con afección principalmente extrapiramidal; se acompaña de degeneración macular y afecta a núcleos grises de la base; no es causa de síndrome convulsivo ni piramidal. Se excluye esta posibilidad. (Figura 2).



Figura 2. Exclusión de entidades nosológicas que expliquen el caso.

Cuarto grupo, enfermedades lisosomales.

a) Gangliosidosis GM1: cursa con síndrome piramidal y síndrome convulsivo, pero la edad de inicio es a los 18 meses. Tiene un fenotipo hurleriano; los enfermos desarrollan retinopatía con mancha de color rojo cereza. Tienen hipotonía, hepatoesplenomegalia; no hay oftalmoparesia. La muerte ocurre entre los tres y siete años. Se descarta.

b) Enfermedad de Krabbe. Es autosómica recesiva; la edad de inicio es entre dos y seis años. Se caracteriza por síndrome piramidal, pérdida de la visión y líquido cefalorraquídeo normal. El estudio de IRM muestra desmielinización hemisférica difusa; no cursa con síndrome convulsivo, extrapiramidal ni oftalmoparesia. Por lo anterior, se excluye de las posibilidades diagnósticas.

c) Enfermedad de Tay-Sachs Juvenil GM2. Es autosómica recesiva; se inicia entre los dos y diez años, con síndrome extrapiramidal, alteraciones del lenguaje, pérdida de la visión de manera inconstante, síndrome convulsivo, autoagresión. Tiene curso fatal rápido. El patrón de electrofisiología muestra denervación. Estos datos sugieren una buena posibilidad diagnóstica.

d) Niemann Pick tipo C. Es una enfermedad autosómica recesiva que se inicia entre tres y ocho años. El desarrollo psicomotor es normal hasta que comienza el padecimiento. Cursa con síndrome piramidal, extrapiramidal, convulsivo, oftalmoparesia y líquido cefalorraquídeo con proteinorraquia. La mayoría de los pacientes tiene hepatomegalia y cambios en el fondo de ojo.

e) Lipofuscinosis juvenil temprana. Padecimiento con herencia autosómica recesiva. Se inicia entre los cinco y los diez años. Se caracteriza por síndrome piramidal, extrapiramidal, epilepsia mioclónica progresiva, afasia, pérdida de la memoria, atrofia óptica con alteración severa de los potenciales visuales provocados. Los pacientes no tienen oftalmoplejía ni autoagresión y los estudios de imagen muestran atrofia cortical progresiva y severa. Todos estos datos permiten descartar este diagnóstico en forma razonable.

Por la concordancia clínica con los estudios de gabinete establecemos las siguientes enfermedades como posibilidades diagnósticas: Enfermedad de Tay-Sachs Juvenil GM2, Niemann Pick tipo C y más remotamente lipofuscinosis juvenil temprana. Los exámenes paraclínicos que ayudarían para esclarecer el diagnóstico se muestran en el cuadro 1.

DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Se realizó la autopsia en un niño sumamente adelgazado con hipotrofia visceral generalizada. El cerebro estaba disminuido de peso (860 gramos vs 1242 para la edad y 1179 para la talla), había adelgazamiento de las circunvoluciones y ensanchamiento de los surcos. (Figura 3). Al corte coronal se encontraron las circunvoluciones delgadas y había dilatación del sistema ventricular (hidrocefalia ex vacuo) (Figura 4). La sustancia blanca estaba conservada y era de consistencia firme.

En el estudio histológico las neuronas del sistema nervioso central y las células ganglionares periféricas, presentaban aspecto distendido con aumento de tamaño, de contornos redondeados y citoplasma reemplazado por material fibrilar que rechazaba el núcleo a la periferia. (Figura 5). Este material también se encuentra en las fibras de la sustancia blanca. El

Cuadro 1. Exámenes de gabinete y datos relevantes para establecer el diagnóstico

Enfermedad	Biopsia de piel	Otras biopsias	Med. Ósea	Estudio enzimático	Genético
Gangliosidosis GM 2	Cultivo de fibroblastos post mortem	Biopsia rectal Plexo mientérico: Cuerpos citoplásmicos membranosos Células ganglionares distendidas con disposición concéntrica	Células espumosas	Deficiencia de hexosaminidasa A/B forma temprana DIAGNÓSTICO DIFÍCIL DE COMPROBAR	Mutación 15q 23-24 (92 identificadas)
Niemann pic Tipo C	Inclusiones citoplásmicas Células espumosas PUEDEN ESTAR AUSENTES	Conjuntiva	Células espumosas	Deficiencia de esfingomielinasa	Cromosoma 18 Mutación NPC1 NPC2 – No map
Lipofuscinosis Juvenil Temprana	Linfocitos vacuolados con lipopigmentos	Leucocitos de sangre periférica Biopsia rectal Biopsia de conjuntiva Depósitos osmiofílicos granulares		Proteína palmitato H-Ras tioesterasa	16p2 (Proteína de membrana lisosomal) CLN 3

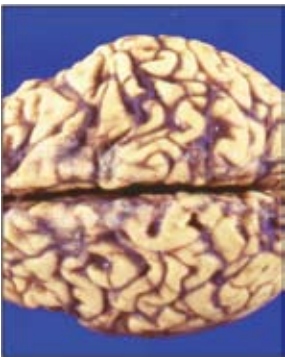


Figura 3. Aspecto externo del encéfalo por las vistas superior y basal.

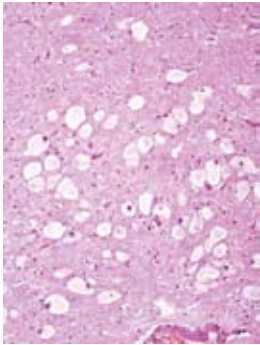


Figura 5. Neuronas corticales y de ganglios basales. Hematoxilina y eosina.

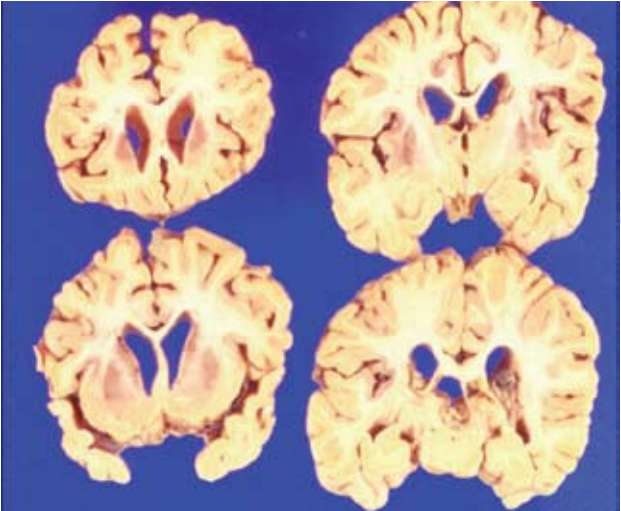
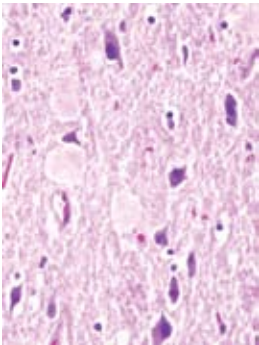


Figura 4. Cortes coronales del encefalo.

material acumulado anormal se tiñó intensamente con el ácido periódico de Schiff en cortes congelados y es resistente a la diastasa. En los tejidos incluidos en parafina es positivo para la tinción de Luxol Fast Blue con aspecto de gránulos de tamaño irregular. (Figura 6). La ultraestructura revela la presencia de cuerpos citoplásmicos membranosos en figuras concéntricas y en láminas paralelas (cuerpos de cebra) tanto en el citoplasma neuronal como en los axones (Figura 7). Además hay neuronas picnóticas y gliosis acentuada. Otras neuronas en ganglios nerviosos periféricos tienen las mismas alteraciones (Figura 8). No se encontró material anormal en células de la médula ósea, ni en el hígado ni en el sistema histiocítico macrofágico.

Con estos datos el diagnóstico histopatológico es de una enfermedad por atesoramiento que afectó exclusi-

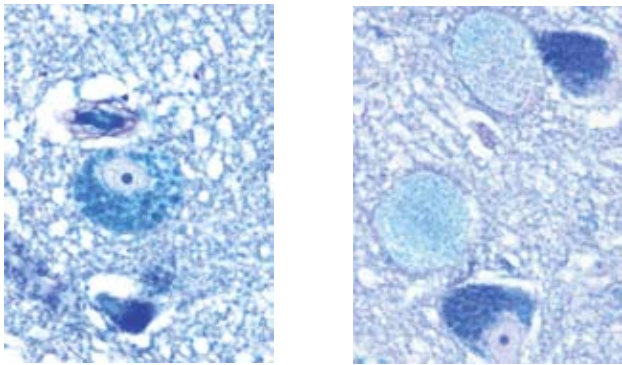


Figura 6. Neuronas de núcleos basales. Tinción de Luxol-Fast Blue.

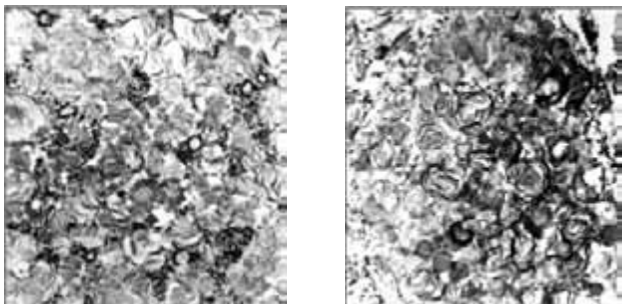


Figura 7. Ultraestructura del material acumulado en neuronas del sistema nervioso central. A. Cuerpos membranosos citoplásmicos. B. Cuerpos Cebroides.

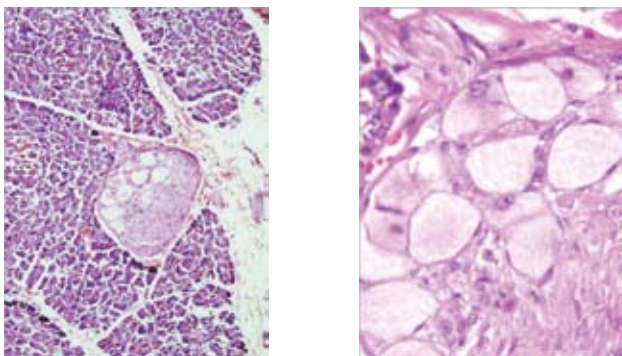


Figura 8. Corte histológico de páncreas con un nervio que muestra neuronas distendidas.

vamente las neuronas. El material atesorado tiene una serie de características tintoriales y ultraestructurales que permiten definir su naturaleza. En el Cuadro 2 se señalan las características tintoriales de diferentes sustancias que se acumulan en las enfermedades por errores congénitos del metabolismo y en el Cuadro 3 las características ultraestructurales. Como se puede

Cuadro 2. Identificación del material acumulado histoquímica

Material	Método histoquímico
Glucógeno	PAS
Amilopectina	PAS-Diastasa, azul alciano
Colesterol y grasas neutras	Rojo oleoso, Sudan negro Refrigerancia
Cerebrosido	Luxol Fast Blue, Rojo oleoso Autofluorescencia
Gangliosido	Luxol Fast Blue, PAS-Diastasa Rojo Oleoso
Sulfatides	Metacromasia
Mucopolisacáridos	PAS-Diastasa, Luxol Fast Blue Rojo oleoso Autofluorescencia Zhiel-Neelsen

Cuadro 3. Identificación del material acumulado. Microscopia electrónica

Material	Morfología
Glucógeno	Gránulos electro densos
Colesterol y grasas neutras	Estructuras amorfas osmiofílicas densas homogéneas
Cerebrósido	Estructuras tubulares
Gangliósido	Estructuras laminares membranosas concéntricas y paralelas (cuerpos de cebra)
Esfingomielina	Láminas concéntricas en hojas de cebolla (cuerpos de mielina)
Mucopolisacáridos	Material fibrilo-granular en lisosomas gigantes vacuoladas
Lipofuchina-ceroide	Estructuras pleomórficas en gránulos densos, cuerpos curvilíneos y arreglos en huellas dactilares

apreciar la positividad para la tinción de PAS y Luxol Fast blue y la presencia de estructuras concéntricas y de membranas paralelas, es característico de las enfermedades que acumulan gangliósidos.

Puesto que las únicas células afectadas son las neuronas se descarta la gangliosidosis generalizada GMI que como su nombre lo indica, presenta este material anormal en las células hepáticas, las células de la médula ósea, del riñón; las células del sistema reticuloendotelial, etc.

Dentro del grupo de las gangliosidosis GM2, se deben considerar tres tipos de alteraciones enzimáticas (Cuadro 4). La única que presenta alteración exclusivamente en neuronas es la enfermedad de Tay-Sachs como se señala en el Cuadro 5.

El diagnóstico en vida pudo haberse establecido a través de una biopsia de recto ya que como se ve en la

Cuadro 4. Gangliosidosis GM2

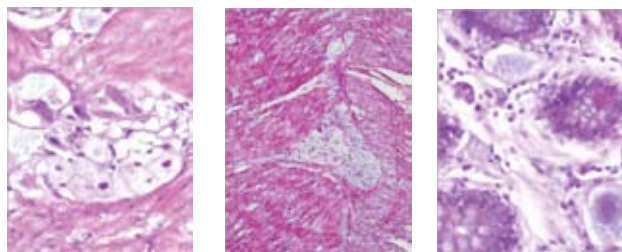
<i>Fenotipos clínicos</i>	<i>Alteración enzimática</i>
Aguda (infantil)	Tay-Sachs
Sebaguda (juvenil)	Deficiencia de Hexosaminidasa A
Crónica (adulto)*	Sandhoff
	Deficiencia de Hexosaminidasa A y B
	Variante AB
	Hexosaminidasa normales

* No se ha descrito en variante AB.

Cuadro 5. Variedades de gangliosidosis GM2. Diagnóstico diferencial histopatológico

	<i>Material acumulado</i>	<i>Neuronal</i>	<i>Glia</i>	<i>Visceral</i>
Tay-Sachs	Cuerpos cerebroides	Sí	No	No
Sandhoff	Cuerpos multilamelares	Sí	No	Sí
Variante AB	Idem	Sí	Sí	No

Figura 9 las neuronas tanto de los plexos submucosos como mientéricos y los axones en la lámina propia presentaban alteraciones estructurales características de la enfermedad de Tay-Sachs.

**Figura 9.** Cortes de Recto. Neuronas anormales en plexos mientéricos y en lámina propia. A. Plexo submucoso. B. Plexo mientérico. C. Lámina propia.

Esta enfermedad es rara en México; sin embargo, hay casos documentados con determinación enzimática en familias que no son de raza judía.

El diagnóstico preciso de las enfermedades por errores congénitos del metabolismo es esencial para el adecuado consejo genético. Aunque no son enfer-

medades frecuentes, el diagnóstico de un caso obliga al estudio de toda la familia. Desafortunadamente hasta ahora no existe en México la posibilidad de estudios enzimáticos que permitan definir con exactitud el gen defectuoso. El diagnóstico histopatológico a través de una biopsia de conjuntiva examinada con microscopio electrónico o a través de biopsias de órganos específicos en caso de sospecha, es un recurso muy útil, particularmente en las enfermedades que se caracterizan por atesorar material anormal. En el mismo sentido, la práctica de la autopsia en casos de enfermedad neurológica progresiva e irreversible, cuando no se ha llegado a un diagnóstico es de gran valor para identificar casos que requieren el estudio de los demás miembros de la familia.

Los diagnósticos anatomopatológicos de este caso se presentan en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Diagnóstico anatómicos A-93-107

Gangliosidosis GM2 variedad subaguda encefalopática (enfermedad de Tay-Sachs)
 Atrofia cerebral (860 gramos vs 1242 por edad y 1179 por talla)
 Material positivo a PAS-Diastasa y LuxolFastBlue con cuerpos membranosos y cebroides en neuronas de sistema nervioso central y visceras
 Detención de crecimiento con hipotrofia visceral generalizada
 Neumonía focal mínima
 Muerte extrahospitalaria (HC de status epiléptico)

BIBLIOGRAFÍA

1. Fenichel. Clinical Pediatric Neurology. 4th edition. Saunders Company.
2. Menkes JH, Sarnat H, Maria B. Child Neurology. 7th edition Lippincott Williams and Wilkins 2005;pp64-76, 102-8.
3. SwaimanK, Ashwall S. Pediatric Neurology. Principles and Practice. 2005
4. Gravel R, Kaback M, Proia R, Sandhoff K, Suzuki K, The Gm2 Gangliosidoses. En: Scriver, Beaudet, Valle, Sly (editors) The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 8th McGraw Hill 2001;pp3827-76
5. Ridaura Sanz C. La biopsia en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con acúmulo anormal de sustancias. Patología (Mex) 1993;31:99-116
6. Ridaura Sanz C. The pathologist's approach to the diagnosis of metabolic disease. Path Res Pract 1994;190:1109-22.