



Enfermedad de Krabbe. Reporte de caso

Romeo Zárate-Aspiros,¹ Alma Delia Sosa-Sánchez,² Ana Beatriz Rosas-Sumano,^{3,*}
Ernesto Jiménez-Balderas,⁴ Leticia Belmont-Martínez,⁵ Alberto Paz-Pacheco,² Silvet Chiñas-López⁶

¹ Jefe del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital General de Oaxaca “Dr. Aurelio Valdivieso”; ² Médico Pediatra. Hospital General de Oaxaca “Dr. Aurelio Valdivieso”; ³ Centro de Investigación Médica y Biológica. Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca; ⁴ Universidad Autónoma de Guadalajara, Campus Tabasco; ⁵ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría; ⁶ Médico Genetista. Hospital General de Oaxaca “Dr. Aurelio Valdivieso”. México.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Krabbe es una enfermedad genética, degenerativa del sistema nervioso central y periférico, autosómico recesiva, usualmente fatal. Llamada también leucodistrofia de células globoideas, la cual es una enfermedad de almacenamiento lisosomal causada por deficiencia de beta galactocerebrosidasa, cuya incidencia es 1/100,000 recién nacidos vivos. **Caso clínico:** Masculino de seis meses de edad, quien inició a los dos meses de edad con irritabilidad, espasticidad y rigidez progresivas, presentando posteriormente estancamiento en el desarrollo y pérdida progresiva del mismo, ingresó a los seis meses en el hospital comunitario por trastorno de deglución, dificultad para la alimentación y fiebre. A la exploración física presentó detención del crecimiento, regresión del desarrollo, espasticidad y rigidez, síndrome piramidal en forma de cuadriparexia espástica progresiva, lo que orientó el diagnóstico a la posibilidad de una enfermedad neurológica de origen metabólico. Se realizó confirmación diagnóstica mediante estudio enzimático por dosificación de la actividad galactocerebrósido-β-galactosidasa. **Conclusiones:** Ante un paciente con alteraciones neurológicas progresivas y regresión de su desarrollo psicomotor, el pediatra debe considerar la posibilidad de una enfermedad metabólica, siguiendo las guías clínicas para establecer el diagnóstico, a fin de ofrecer consejo genético para disminuir el impacto en la familia de un padecimiento metabólico neurodegenerativo presumiblemente fatal.

Palabras clave: Enfermedad de Krabbe, leucodistrofia, β-galactocerebrosidasa, GALC.

ABSTRACT

Introduction: Krabbe's disease is an autosomal recessive degenerative genetic disease, which affects the central and peripheral nervous system, and it is usually fatal. It is a lysosomal storage disease also known as globoid cells leukodystrophy, caused by deficiency of beta galactocerebrosidase (GALC), whose incidence is 1 in 100,000 live births. **Case report:** Male with 6 months old of age, who started at two months of age with irritability, progressive spasticity and rigidity, subsequently presenting progressive loss of development. He was hospitalized at the community hospital because of swallowing disorder and feeding difficulties and fever. Physical examination revealed stunted growth, developmental regression, spasticity and rigidity, pyramidal syndrome as a progressive spastic quadriplegia, which oriented the diagnosis of a neurological disease of metabolic origin. Diagnostic confirmation was made with enzymatic study by dosage of galactocerebroside-β-galactosidase activity took place. **Conclusions:** In patients with progressive neurological disorders, with regression of psychomotor development, the pediatrician should consider the possibility of a metabolic disease, follow clinical guidelines for timely diagnosis, as well as provide genetic counseling to reduce the impact that leads to a fatal neurodegenerative metabolic disease.

Key words: Krabbe disease, leukodystrophy, β-galactocerebrosidase, GALC.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Krabbe es una afección genética autosómico recesiva, degenerativa del sistema nervioso central y periférico, usualmente fatal.^{1,2} La incidencia es de 1/100,000 recién nacidos vivos (0.4 a 1.98 en 100,000

* Correspondencia: ABRS, arosomx@yahoo.com.mx
Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.
Citar como: Zárate-Aspiros R, Sosa-Sánchez AD, Rosas-Sumano AB, Jiménez-Balderas E, Belmont-Martínez L, Paz-Pacheco A, Chiñas-López S. Enfermedad de Krabbe. Reporte de caso. Rev Mex Pediatr 2016; 83(6):198-202.
[Krabbe disease. Case report]

nacidos vivos de acuerdo con la población estudiada).^{2,3} La máxima incidencia ha sido comunicada en la comunidad israelí Druze (6 por 1,000 nacidos vivos).⁴ En México se describió sólo un caso en una niña de 11 años en el año 2006.⁵

Es una enfermedad de almacenamiento lisosomal, también conocida como leucodistrofia de células globoïdes. Se caracteriza por una disfunción de enzimas producidas a nivel lisosomal y presenta alteración a nivel del cromosoma 14 (14q31).² La fisiopatología no está totalmente dilucidada, aunque se encuentra una deficiencia de β -galactocerebrosidasa (GALC) dentro de macrófagos multinucleados en la sustancia blanca formando células globoïdes, lo que condiciona regresión en el desarrollo neurológico, el cual es progresivo.²

No hay tratamiento específico. Es importante el diagnóstico para otorgar tratamiento paliativo o terapias experimentales, consejo genético y diagnóstico familiar.

Nuestro objetivo es presentar el caso de un paciente de seis meses de edad, sano al nacer, con detención del crecimiento, irritabilidad exacerbada y cuadriparesia espástica evolutiva, lo que orientó al diagnóstico de una enfermedad progresiva de origen metabólico, asimismo revisar los conocimientos actuales con relación al diagnóstico y tratamiento, destacando la importancia del asesoramiento genético, dada la evolución fatal del padecimiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino de seis meses de edad, originario de Piedra del Tambor, Santiago Amoltepec, Sola de Vega, Oaxaca (pequeña comunidad localizada en la sierra sur de Oaxaca con 721 habitantes, a 12 horas de la ciudad de Oaxaca). Madre de 23 años, padre de 22 años, una hermana de tres años, sanos, originarios del mismo lugar. Niegan consanguinidad. Producto de embarazo a término, normoevolutivo, adecuado control prenatal, obtenido en medio hospitalario rural por parto eutóxico, sin complicaciones. Peso al nacimiento 3,250 g, talla 49 cm. Se ignora resto de antropometría. Alimentado exclusivamente con seno materno. Esquema de vacunación completo. Su desarrollo psicomotor los primeros 60 días fue reportado como adecuado. Posteriormente presenta irritabilidad, espasticidad y rigidez progresivas, así como pérdida de sostén cefálico, sonrisa social y balbuceo, datos ya presentes a los dos meses de vida (*Figura 1*).

Dicha sintomatología fue incrementando, agregándose dificultad en la alimentación por trastorno de la deglución, así como fiebre de tres días de evolución, motivo de su envío a esta unidad hospitalaria.

Exploración física: peso 4,200 g (percentil 3), talla 60 cm (percentil 3), perímetro cefálico 40 cm (percentil

3), temperatura 37.8 °C, FC 120x', FR 41x', TA 102/52, saturación de oxígeno: 96%. Inspección general: mucosas secas, datos clínicos de deshidratación, actitud forzada por espasticidad y rigidez, posición de opistótonos, irritabilidad que incrementa a la estimulación táctil. Cráneo: fontanela anterior 1 cm, ojos, pupilas isocóricas normorreflejáticas, boca con hiperplasia gingival, paladar ojival, úvula hipoplásica, signo de la cortina. Cardiopulmonar sin compromiso aparente. Abdomen sin alteraciones. Genitales adecuados para edad y género. Extremidades: con espasticidad y rigidez, existe hipertonía que afecta flexores de brazos y extensores de piernas. Exploración neurológica: búsqueda, succión, reflejo tónico del cuello, prensión, marcha automática, negativos, sin sostén cefálico ni sonrisa social, no sigue el estímulo con la mirada, ni volteo al estimular con sonaja, no hay balbuceo, no gira la cabeza ni sostiene los brazos, ausencia de movimientos intencionales, presencia de cuadriparesia espástica, así como aumento de reflejos osteotendinosos y Babinski positivo bilateral.

Se ingresó al servicio con los diagnósticos de lactante masculino con desnutrición severa, deshidratación moderada, probable parálisis cerebral infantil espástica a descartar neuroinfección.

Evolución: manejo hídrico para corrección de deshidratación, se solicitan estudios de laboratorio y gabinete, reportándose BHC con anemia normocítica-normocrómica, plaquetas 459,000, PCR > 15 mg/dL, VSG: 2, QS y ES normales, CK 1,544, CK-MB 118, gasometría: acidosis metabólica LCR: examen químico: proteínas 264 mg/dL, resto normal; citológico: leucocitos 0/mm³; tinta china: negativa; tinción Gram: negativa; cultivo:



Figura 1. Caso clínico de enfermedad de Krabbe.

negativo. EGO: normal. TAC de cráneo en fase simple y contrastada normal. Radiografía de tórax normal.

Se descartó neuroinfección, se corrigió desequilibrio hidroelectrolítico, continuó con irritabilidad y fiebre superior a 38 °C, la cual remitió espontáneamente.

Se estableció la sospecha diagnóstica de probable enfermedad metabólica neurodegenerativa. Se solicitó interconsulta al Servicio de Genética sospechando enfermedad de Krabbe y se solicitó estudio bioquímico genético para confirmación. El estudio enzimático reportó: actividad de enzima galactocerebrosidasa disminuida (menor de 0.10 $\mu\text{mol/L/h}$) (valor de referencia mayor de 0.79 $\mu\text{mol/L/h}$) corroborándose el diagnóstico de enfermedad de Krabbe (*Figura 2*).

Recibió tratamiento sintomático, alimentación por técnica forzada debido a la deglución inadecuada, se propuso realización de gastrostomía no aceptada por el familiar, se dio de alta del servicio por máximo beneficio con manejo ambulatorio, se envió a rehabilitación y consejo genético.

No acudió a consultas subsecuentes, ni se reportó a su unidad rural.

Se le solicitó a la madre firma de consentimiento para publicación del caso incluyendo fotografías clínicas.

DISCUSIÓN

Las leucodistrofias son enfermedades genéticas con degeneración de las vainas de mielina en el SNC y algunas veces también en los nervios periféricos. El defecto principal está directamente relacionado con la síntesis y mantenimiento de las capas de mielina.⁶ Dentro de los diagnósticos diferenciales de las leucodistrofias, de acuerdo con hallazgos histopatológicos, se encuentran la enfermedad de Krabbe, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, leucodistrofias metacromáticas y otras leucodistrofias cuyo hallazgo característico es material sudanófilo, pero que tienen otra presentación clínica.⁶

De las leucodistrofias que se manifiestan en los primeros 12 meses de vida (enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan y enfermedad de Krabbe) y por la presentación clínica de nuestro paciente, se sospecha como primera posibilidad, la probabilidad de enfermedad de Krabbe.⁶

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Knud Krabbe, neurólogo danés en 1916, en dos hermanos que habían fallecido de lo que él definió como una

UHealth
UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM

UNIVERSITY OF MIAMI
MILLER SCHOOL
of MEDICINE

Biochemical Genetics Test Report

PATIENT NAME: ACCESSION #: H14-4287

DOB: 1/25/2014	Referring Physician:	
Sex: Male	Phone:	Fax:
Age at Collection: 6mo 27da	Email:	
Sample Type: Dried Blood Spot	Hospital/Institution:	
Sample Collected: 8/21/2014		
Sample Received: 9/8/2014 10:19 AM	Duplicate reports: Genzyme Mexico	
Final Report 09/19/2014 06:11 PM	Reason for referral: hypertonia, irritability, regression, spasticity	
Medical record#:		
Client Accession #: 10256		
UMMG:		

110080 Krabbe Disease (Galactocerebrosidase activity), DBS Ref. Age Range: all ages

Disorder (enzyme name)	Code	Result	Flag	Reference Range	Units
Krabbe (Galactocerebrosidase)	GALC	0.10	L	>0.79	$\mu\text{mol/L/h}$

Results and Interpretation

Result: ABNORMAL

Interpretation: The activity of Galactocerebrosidase in this sample falls within the diagnostic range, while the activity of the QC enzyme tested was within the normal range. This result most likely reflects a diagnosis of Krabbe Disease.

Figura 2.

Estudio genético bioquímico del caso (actividad de enzima galactocerebrosidasa).

esclerosis cerebral difusa familiar infantil; describiendo una encefalopatía rápidamente progresiva con muerte precoz y espasticidad y señaló la ocurrencia familiar.⁷ Realizó un detallado análisis de las células globoides, el marcador histológico de la enfermedad. Entre 1970 y 1971 se describe la deficiencia enzimática básica de la EK: galactocerebrosidasa o galactocerebrósido-β-galactosidasa.⁸ Se trata de una deficiencia en la actividad de la enzima que normalmente se ubica y ejerce su función catabólica en el interior de los lisosomas.¹

El gen GALC que codifica la proteína β-galactocerebrosidasa se localiza en el brazo largo del cromosoma 14 (14q31) y está formado por 17 exones; la enfermedad se presenta al existir mutaciones en dicho cromosoma.²

Los tipos de mutaciones incluyen delecciones que pueden ser completas o parciales y mutaciones puntuales. De 40 a 50% de los alelos mutados en los casos infantiles se ha encontrado en ancestros europeos y mexicanos.⁹

La galactocerebrosidasa beta-galactosidasa es la responsable de la conversión de galactosilceramida a ceramida y de la psicosina a la esfingosina. Hay enzimas alternativas que pueden descomponer la galactosilceramida cuando la galactocerebrosidasa beta-galactosidasa es deficiente, sin embargo, esto no es el caso para la psicosina.¹⁰

La psicosina se acumula en niveles tóxicos en la enfermedad de Krabbe, resultando en muerte de los oligodendrocitos y daño en la función de las células de Schwann.¹¹ Por lo tanto la relación normal entre la producción y degradación de mielina también está alterada, causando una desmielinización severa afectando tanto el SNC como el periférico.¹²

La enfermedad de Krabbe también puede ser causada por la ausencia fisiológica de la proteína activadora de esfingolípidos-saposina A (SAP-A).²

Histológicamente hay destrucción de mielina, gliosis y la presencia de las células “globoides” características (macrófagos) en las regiones perivasculares de la materia afectada.¹²

La enfermedad se divide en tres tipos: la forma infantil, más común, que inicia en los primeros seis meses; la forma juvenil que se presenta entre los dos y 10 años de edad y la forma adulta, muy rara, con inicio después de los 10 años de edad.^{2,13-15}

Los síntomas de la enfermedad de Krabbe usualmente inician antes del año de vida en un niño con hitos del desarrollo normales¹⁵ (forma infantil). Los signos y síntomas iniciales típicamente incluyen irritabilidad, debilidad muscular, alteraciones en la alimentación, episodios de fiebre sin datos de infección, postura rígida

y desarrollo físico y mental lentos. Según progresa la enfermedad, incrementa la debilidad muscular afectando la habilidad de movimiento, masticación, deglución y respiración; también presentan posición de opistótonos, pérdida de la visión y convulsiones.¹⁶

Menos común, la aparición de la enfermedad de Krabbe puede ocurrir en la niñez, adolescencia o adultez (formas de aparición tardía). Los síntomas iniciales más comunes en esta forma de presentación son dificultad para caminar y problemas visuales, sin embargo, los signos y síntomas pueden variar considerablemente entre cada individuo. La variedad tardía se ha relacionado con una neuropatía periférica y por lo regular no se diagnostica durante muchos años.⁹

El diagnóstico se sospecha a través de examen clínico, historia familiar y se debe tomar en cuenta que los signos y síntomas pueden variar al inicio de la enfermedad.¹⁵

Para establecer el diagnóstico de leucodistrofias, el cuadro clínico sigue siendo indispensable; hay que tomar muy en cuenta el inicio y el patrón de la afección neurológica.⁶

En el caso ya expuesto se tuvo la sospecha diagnóstica de enfermedad de Krabbe debido al inicio de la sintomatología a los dos meses de edad, con retroceso de las habilidades adquiridas en el desarrollo, irritabilidad constante exacerbada a la exploración física y cuadriparesia espástica progresiva hasta alcanzar posición de opistótonos, lo que orientó al diagnóstico de dicha enfermedad.

Para el diagnóstico de enfermedad de Krabbe, además del cuadro clínico muy sugestivo, se consideran importantes tres puntos: proteinorraquíá en el LCR,⁹ la cual se corroboró en nuestro paciente, velocidad de conducción nerviosa disminuida y los hallazgos de RMI con alteración en la sustancia blanca.¹⁷

El apoyo de laboratorios especializados en enfermedades genéticas se brindó a través de un programa de una organización no gubernamental que nos ayudó gratuitamente con este recurso.

Cuando se tiene un paciente con sospecha de enfermedad de Krabbe, la determinación de la actividad de enzima galactocerebrosidasa disminuida corrobora el diagnóstico: en nuestro caso fue el valor obtenido fue 0.10 $\mu\text{mol/L/h}$ (valor de referencia mayor de 0.79 $\mu\text{mol/L/h}$).¹⁰

Estudios moleculares que incluyen análisis de ADN pueden confirmar mutaciones en el gen GALC causante de la enfermedad de Krabbe.¹

Actualmente el objetivo diagnóstico es para orientación familiar con base en asesoramiento genético, ya que cuenta con un riesgo de recurrencia de 25%.¹ Es importante

conocer que puede realizarse el diagnóstico prenatal por análisis de la enzima galactocerebrósido-β-galactosidasa de las vellosidades coriales o de cultivos de amniocitos.¹⁸

Por el momento no se cuenta con un tratamiento específico, el mismo es sintomático, que consiste en medidas generales para mejorar la calidad de vida y terapia de rehabilitación.¹ Las opciones de tratamiento incluyen: tratamiento médico de soporte para mejorar la alimentación, para control de crisis epilépticas, irritabilidad y espasticidad, terapia ocupacional (en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad). El trasplante de células hematopoyéticas se ha realizado en pacientes presintomáticos y en individuos mayores con síntomas leves; esta terapia puede mejorar y preservar la función cognitiva en neonatos con enfermedad de Krabbe, pero no puede prevenir el deterioro subsecuente en la función del sistema nervioso periférico.^{19,20} No hay tratamiento para estadios avanzados de la enfermedad.⁶

La forma infantil de la enfermedad de Krabbe es generalmente fatal antes de los dos años. Las personas con forma juvenil o adulta por lo general tienen un curso más leve de la enfermedad y han sobrevivido hasta la adultez con alteraciones en sistema nervioso.^{4,15}

Su carácter progresivo e irreversible exige un reconocimiento precoz y diagnóstico oportuno con vistas a asesoramiento genético dado el alto riesgo de recurrencia en 25% en futura descendencia de la pareja.

CONCLUSIONES

Es importante la sospecha diagnóstica de las enfermedades neurometabólicas dado que son poco frecuentes; el médico pediatra debe considerar esta posibilidad ante un paciente con alteraciones neurológicas progresivas y persistentes, con regresión en el desarrollo psicomotor para establecer el diagnóstico y estar en posibilidad de ofrecer a los padres consejo genético, orientación en caso de presentar nuevos embarazos y disminuir el impacto que conlleva al núcleo familiar un padecimiento metabólico neurodegenerativo.

Se reporta el presente caso por ser poco frecuente de esta enfermedad y por ser el segundo caso reportado en México. En este paciente se contó con la ayuda de personal de genética que facilitó el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Tambasco R, García L, Cerisola A, Giachetto G, Kanopa V, Lemes A. Enfermedad de Krabbe. A propósito de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug*. 2012; 83(3): 189-194.
2. Szymańska K, Ługowska A, Laure-Kamionowska M, Bekiesińska-Figatowska M, Gieruszczak-Białek D, Musielak M et al. Diagnostic difficulties in Krabbe disease: a report of two cases and review of literature. *Folia Neuropathol*. 2012; 50(4): 346-356.
3. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Prevalencia, incidencia o número de casos publicados por orden alfabético de enfermedades. Informes periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras. 2014; 1. Disponible en: http://www.orpha.net/ophacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf
4. Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, Iancu TC, Bach G. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet*. 1985; 21(4): 765-770.
5. Villegas-Castrejón H, Hernández-Pérez A, Peralta S, Vásquez-Escamilla J, Reyes-Marín B. Diagnóstico de leucodistrofia de Krabbe por microscopía electrónica de transmisión. Informe de un paciente. *Cir Ciruj*. 2006; 74(6): 477-481.
6. Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(10): 1485-1496.
7. Krabbe K. A new familial infantile form of diffuse brain-sclerosis. *Brain*. 1916; 39: 74-114.
8. Suzuki K, Suzuki Y. Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1970; 66(2): 302-309.
9. Bajaj NP, Waldman A, Orrell R, Wood NW, Bhatia KP. Familial adult onset of Krabbe's disease resembling hereditary spastic paraparesia with normal neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(5): 635-638.
10. Suzuki Y, Suzuki K. Krabbe's globoid cell leucodystrophy: deficiency of galactocerebrosidase in serum, leukocytes, and fibroblasts. *Science*. 1971; 171(3966): 73-75.
11. Tohyama J, Matsuda J, Suzuki K. Psychosine is as potent an inducer of cell death as C6-ceramide in cultured fibroblasts and in MOCH-1 cells. *Neurochem Res*. 2001; 26(6): 667-671.
12. Given CA 2nd, Santos CC, Durden DD. Intracranial and spinal MR imaging findings associated with Krabbe's disease: case report. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22(9): 1782-1785.
13. Wenger D, Suzuki K, Suzuki Y, Suzuki K. *Galactosylceramide lipoidosis: globoid cell leucodystrophy (Krabbe disease)*. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 3669-3694.
14. Santana M. *La enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática*. En: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3a ed. Madrid: Ergón; 2009: 639-644.
15. Fejerman N, Fernández-Álvarez E. *Enfermedad de Krabbe*. 3a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007: 364-365.
16. Starets-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics*. 2009; 123(4): 1191-1207.
17. Provenzale JM, Peddi S, Kurtzberg J, Poe MD, Mukundan S, Escolar M. Correlation of neurodevelopmental features and MRI findings in infantile Krabbe's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(1): 59-65.
18. Vanier MT, Svennerholm L, Måansson JE, Håkansson G, Boué A, Lindsten J. Prenatal diagnosis of Krabbe disease. *Clin Genet*. 1981; 20(2): 79-89.
19. Siddiqi ZA, Sanders DB, Massey JM. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: electrodiagnostic findings. *Neurology*. 2006; 67(2): 263-267.
20. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(20): 2069-2081.