

IDIOCIA AMAUROTICA INFANTIL TARDIA

*Griselda Camacho**
*Eduardo Madrigal B.***
*Rubén Lisker****

INTRODUCCION

En las enfermedades hereditarias cuyo origen es una mutación que altera la actividad de una enzima determinada, se pueden presentar anomalías en numerosas vías metabólicas y afectar la degradación de carbohidratos, aminoácidos, lípidos y otras sustancias. Una de sus principales consecuencias es la acumulación del producto incapaz de transformarse en el siguiente de la cadena metabólica, debido a la inhibición de la enzima encargada del proceso. El defecto molecular se manifiesta finalmente en el deterioro clínico característico de la afección.

Entre las enfermedades metabólicas se encuentra un grupo caracterizado porque la enzima anormal es de tipo lisosómico o bien por presentar alguna relación con los lisosomas, en esta división están las glucoesfingolipidosis, en las que se incluyen diez enfermedades, la más representativa es la gangliosidosis GM₂ o enfermedad de Tay Sachs, que clínicamente presenta similitud con el caso que tratamos. También se encuentran las mucopolisacaridoses con seis afecciones y las mucolipidosis que incluyen seis enfermedades; finalmente, existen otras alteraciones por acumulación de lípidos como el síndrome de Wolman, producido por deficiencia en la actividad de la lipasa ácida, la deficiencia de la fosfatasa ácida, la aspartilglu-

cosaminuria con deficiencia de la aspartilglucosaminidasa y el grupo motivo de esta comunicación que incluye las lipofucsinosis ceroides neuronales, en las que está la idiocia amaurotica tipo juvenil (Batten o Vogt Spielmeier), la idiocia amaurotica tipo adulto (enfermedad de Kuf) y la idiocia amaurotica tipo infantil tardía (Jansky-Bielschowsky o Spielmeier).^{2,3,4}

Estas últimas enfermedades son muy semejantes; desde el punto de vista genético, se presentan sólo cuando la información anómala está en doble dosis; tienen herencia autosómica recesiva y su patología y clínica es similar, se observa un grave proceso degenerativo del sistema psicomotor, sordera, ceguera y convulsiones.^{2,5}

En 1931 Sjögren estudió 120 casos de idiocia amaurotica juvenil en 53 familias y concluyó que esta enfermedad es distinta de la de Tay Sachs. El tipo juvenil empieza entre 3 y 10 años de edad y progresa más lentamente; la degeneración pigmentaria, síntomas visuales y aparición de la red cereza macular son signos tempranos, se observa ataxia, inestabilidad emocional, deterioro mental y parálisis, los enfermos tienen un destino inexorable, la muerte acontece entre los 10 y 15 años de edad en la mayoría de casos, en contraste con la enfermedad de Tay Sachs que ocurre entre los 3 y 6 años. Respecto a la idiocia amaurotica infantil tardía, algunos autores han encontrado aumento de gangliósidos y lípidos dentro de los ganglios, neuronas y algunos tejidos de soporte; la vacuolización de los linfocitos ha sido observada en algunos casos. En la forma adulta la lipidosis es menos severa, la enfermedad se manifiesta aproximadamente entre los 35 y

* Laboratorio de Investigación Química, E.N.E.P., U.N.A.M. Iztacala.

** Jefe del Laboratorio de Genética Humana y del Depto. de Morfología, E.N.C.B., I.P.N.

*** Jefe del Depto. de Genética del Instituto Nacional de Nutrición, S.S.A.

39 años, progresa muy lentamente y los síntomas visuales no son característicos.⁶

DESCRIPCION DE LA FAMILIA Y EXAMENES PRACTICADOS

La familia estudiada está constituida por padre, madre y cuatro hermanos; la primera de éstos falleció a los 9 años de edad (diciembre de 1967) afectada por la enfermedad, quedan un varón y una mujer normales que tie-

nen actualmente 14 y 15 años, y el caso índice fue un individuo del sexo masculino, fallecido en septiembre de 1979 a los 9 años de edad. Antes y después del nacimiento del propósito se presentó un aborto. Los padres son sanos, no han padecido ninguna enfermedad importante, la ascendencia de la línea paterna es austriaca y por la línea materna, mexicana. Existe la posibilidad de que un primo del caso índice esté afectado, por lo que en tal caso los padres también serían heterocigotos (Fig. 1).

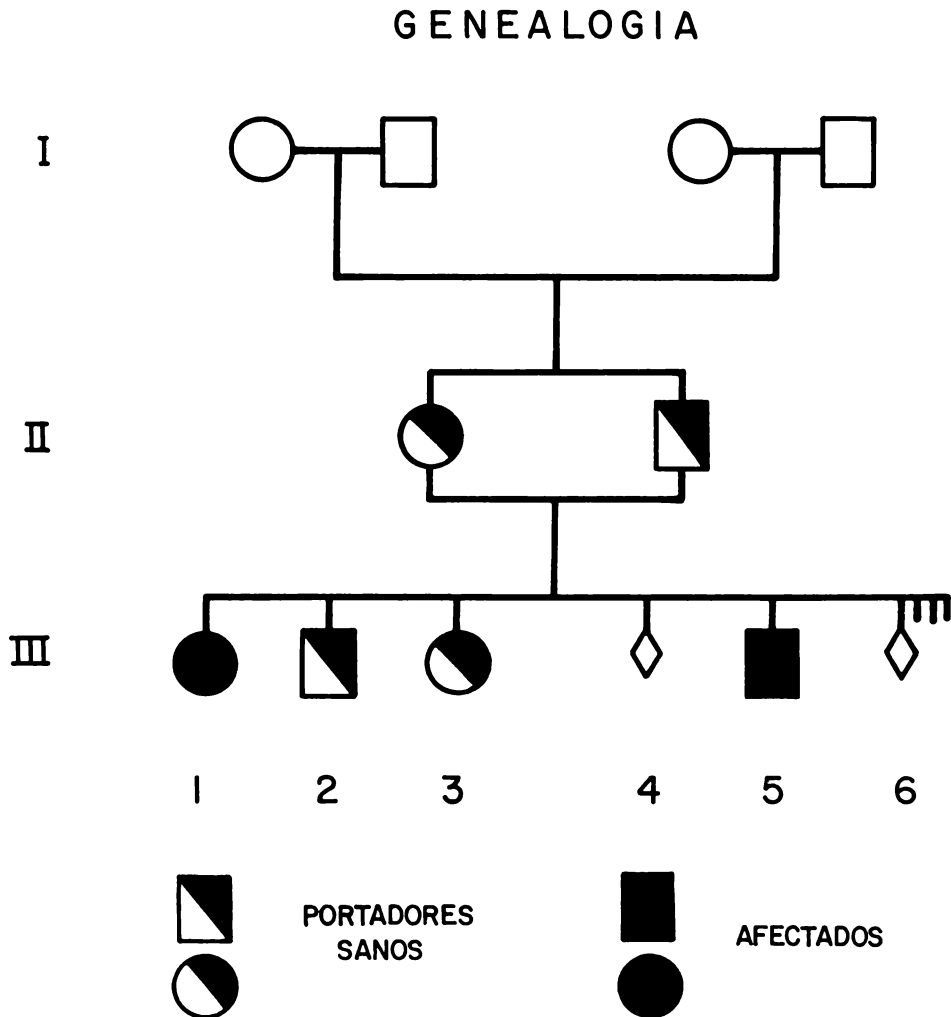


Fig. 1 Arbol genealógico de la familia estudiada, donde se identifican los portadores sanos y los miembros afectados.

El caso III-1 (Fig. 1) fue producto de un embarazo difícil con preclamsia y de parto distócico con aplicación de fórceps durante la expulsión así como anoxia postnatal transitoria.

Durante el primer año de vida su desarrollo fue aparentemente normal, pero en el siguiente mostró agresividad, hiperquinesia y "ausencias"; dos años más tarde el deterioro incluía dificultad para hablar, incontinencia de esfínteres y retraso de control motor. Se observaba en forma constante hipersensibilidad acústica.

Se le diagnosticó craneosinostosis y le colocaron bandas de teflón en las suturas craneales.

A los 5 años se encontraba totalmente indiferente al medio ambiente y sin locomoción. Presentaba atrofia óptica bilateral con lesión macular y fina pigmentación retiniana; la espasticidad se hizo cada vez más aparente así como la descomposición del movimiento. El electroencefalograma mostró severa anomalía cortical difusa y el neumoencefalograma indicó atrofia cortical severa y subcortical difusa.

El otro niño afectado (el 5 en la Fig. 1) nació en febrero de 1971 después de un embarazo y parto sin complicaciones. Durante los dos primeros años su desarrollo psicomotor y social fue adecuado, pero posteriormente se presentó pérdida de contacto con el medio ambiente por varios segundos, acompañada de movimientos oculares finos y alteraciones ocasionales del equilibrio. No existía relajación de esfínteres. Se observó también hiperquinesia e inquietud y en el registro encefalográfico actividad anormal escasa, lenta, subcortical paroxística, de muy bajo voltaje en todas sus derivaciones, en esa fecha no se observaron signos focales agregados.

A los 5 años su conducta motora correspondía a 30 meses de edad, la conducta adaptativa era equivalente a los 2 años. Aunque el paciente es cordial, su conducta social no progresa más allá de la verbalización de necesidades, se viste, calza y controla esfínteres. Los procesos de maduración presentan retraso de 19%.

Más tarde el retraso en su desarrollo se presentó claramente, sus "ausencias" son frecuentes y pierde el control de esfínteres y tono muscular en extremidades. Su agudeza visual y auditiva disminuye rápidamente hasta nuli-

ficarse por completo. El paciente manifiesta completa indiferencia al medio ambiente y su sueño y salivación son constantes.

Los exámenes practicados en 1976 y sus resultados son los siguientes:

1. Panangiografía cerebral: normal.
2. Neumoencefalograma: se observa atrofia cerebelar.
3. Examen oftalmológico: demostró signos de retraso mental profundo, así como estrabismo convergente.

Los exámenes practicados en 1977 son los siguientes:

1. Electroencefalograma: se encontró descarga paroxística centroencefálica proyectada hacia las regiones frontales. No existen descargas paroxísticas del tipo pequeño mal.
2. Lípidos totales: 669 mg % (normal 500 mg %).
3. Alfaminonitrógeno urinario: 285 mg/kg/24 hs.
4. Biopsia rectal: normal.
5. Biometría hemática: normal.
6. Examen general de orina: normal.
7. Química sanguínea: urea elevada (23.8 mg/100 ml).
8. Examen oftalmológico: agudeza visual nula.

En 1979 el paciente fue revisado por nosotros, se le practicó a él, a su madre y a dos hermanos sanos la técnica de Kaback modificada con sueros control proporcionados por el Dr. Kaback, que consiste en medir la actividad total de mexosaminidasa, la cual está dada por dos isoenzimas, A y B; el procedimiento consta básicamente de medición de la actividad total de la mexosaminidasa sérica en una alícuota. La inactivación de otras dos alícuotas del suero a 52°C para diferenciar la isoenzima A de la B, puesto que la primera es más lábil a esa temperatura, finalmente se mide la actividad de la hexosaminidasa en el suero inactivado. Si la inactivación por calor produce sólo ligera disminución de la actividad de la enzima, menor del 25%, se concluye que el sujeto no posee la variante A, por tanto, padece la enfermedad. Cuando la inactivación reduce en forma considerable su actividad más del 50%, se trata del suero de sujeto normal.⁷ En todos los casos se encontró un nivel enzimático normal

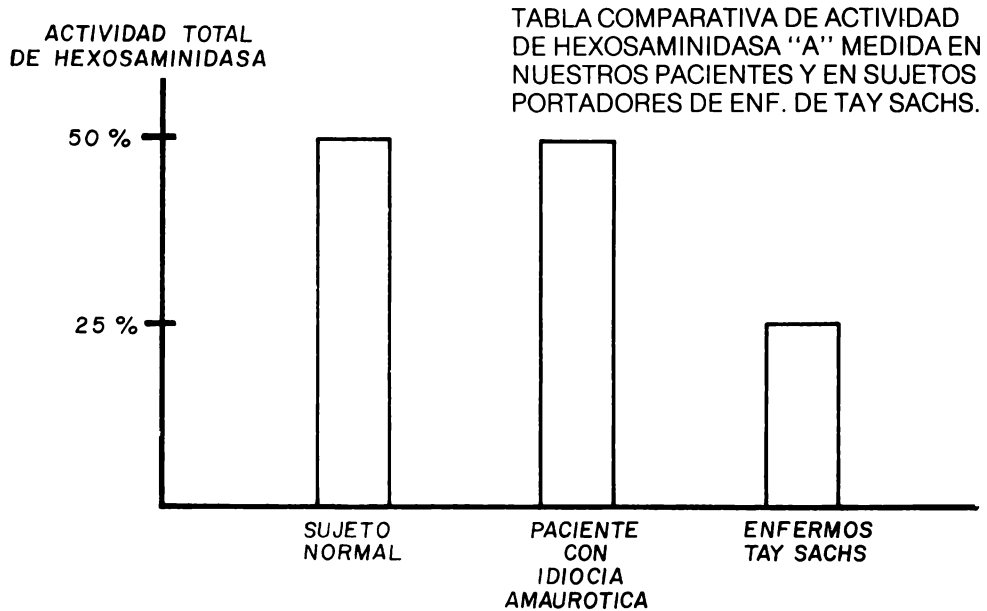


Fig. 2.

que corresponde al 50% de inactivación (Fig. 2).

DISCUSION

Este tipo de lipidosis puede dificultar un diagnóstico correcto debido a la similitud con otras entidades clínicas. En principio es conveniente establecer el grado de actividad de la hexosaminidasa A, ya que si ésta es normal se elimina la presencia de enfermedad de Tay Sachs como fue en nuestro caso, en el que tampoco observamos elevación de la transaminasa glutámica oxalacética y donde el inicio aparente de la regresión orgánica fue a partir de los dos años de edad y no antes del primer año, como es usual en Tay Sachs. Para establecer la diferencia con las formas juvenil y adulta es indispensable conocer el inicio y tiempo de evolución del procedimiento; en la forma infantil tardía ésta se presenta antes que en las otras y su evolución es más rápida. Las observaciones confirman la sugerencia inicial del Dr. J. O'Brien del Departamento de Neurociencias de la Universidad de California, quien realizó el análisis *postmortem* del primer paciente.⁸ La afección se presenta con poca frecuencia y como corresponde a un tipo de

herencia autosómica recesiva, en esta familia los padres son portadores del gene anormal y el riesgo de un hijo afectado en cada nacimiento es del 25%. En relación a los hijos fenotípicamente normales las probabilidades son de 0.25%; sin embargo, es conveniente evitar relación matrimonial consanguínea.

Para el esclarecimiento de las enfermedades metabólicas se resuelven en etapas sucesivas; en la idiocia amaurotica infantil tardía se han determinado las características clínicas, el aspecto histopatológico, el mecanismo de herencia y el tipo de sustancia acumulada; sin embargo, falta conocer la alteración bioquímica involucrada, lo que podría permitir el establecimiento de una terapia adecuada y diagnóstico prenatal.

En la afección que describimos se piensa que la lipofucsina acumulada, que contiene más de 50% de lípidos, es ocasionada por residuos membranosos no digeridos por enzimas lisosómicas, en los que se lleva a cabo una autooxidación que produce aldehídos y peróxidos que se polimerizan en los residuos insolubles.⁵ En vista de que estos residuos parecen ser resistentes a la degradación lisosómica, se ha sugerido que el daño molecular no se relaciona directamente con estas enzimas, sino po-

siblemente con la mutación en una peroxidasa; sin embargo, debido al imperfecto conocimiento del sistema no está claro si este defecto refleja la anomalía enzimática primaria o es consecuencia secundaria del proceso inicial.^{9,10}

RESUMEN

Entre las enfermedades hereditarias cuyo origen es una mutación a nivel molecular, se encuentra la idiocia amaurotica infantil tardía, la caracteriza una enzima anormal de tipo lisosómico o relacionada en alguna forma con los lisosomas. El mecanismo etiopatogénico es una mutación que altera la actividad de una enzima. Se pueden presentar anomalías en las numerosas vías metabólicas y afectar la degradación de carbohidratos, aminoácidos, lípidos y otras sustancias, con la consiguiente acumulación del producto intermedio no metabolizable, que causará trastornos morfofuncionales.

El estudio genético de una familia con miembros afectados revela una serie de datos que confirman lo ya conocido y aportan otros que resultan de interés.

SUMMARY

Within the group of hereditary diseases originated by a mutation at a molecular level is the tardy amaurotic infantile idiocy which is characterized by an abnormal lysosomal enzyme or somehow related to lysosomes. The ethiopathogenic mechanism mutation which alters the activity of an enzyme. Anomalies can be found in the many metabolic pathways and affect the degradation of carbohydrates, aminoacids, lipids and other substances resul-

ting in the accumulation of the intermediate non metabolizable product which causes morfofunctional disturbances.

The genetic study of affected members of a family reveals data which confirms what is known and contributes with others of interest.

REFERENCIAS

1. **Harris, H.:** *The principles of human biochemical genetics.* North Holland Publishing, 1971.
2. **Rattazi, M.C.:** "Lysosomal storage disorders", en: *Clinical Genetics*, John Wiley Sons Inc., New York, Toronto, 1979.
3. **Holmes, L.B.; C. Mack, H.W. Moser, S.S. Paut, S. Haldorson y B. Mattzilevitch:** Progressive diseases of unknowcause", en: *Mental retardation. An atlas of disease with associated physical abnormalities.* McMillan Publishing Co., New York, London, 1972.
4. **Volk, V.W., B.J. Wallace, L. Scheck y A. Saifer:** "Late infantile amaurotic idiocy". *Arch. Path.*, 78: 483, 1964.
5. **Paulson, G. y N. Allen:** "The nervous system", en: *Genetic disorders of man*, Little Brown and Co., Boston, 1970.
6. **Andersen, B.:** "Marinesco-Bjögren syndrome: Spinocerebelar ataxia, congenital cataract, somatic and mental retardation develop." *Med. Child. Neurol.* 7:243, 1965.
7. **Lisker R. y R. Pérez Briseño:** "Frecuencia de portadores de la enfermedad de Tay Sachs en una muestra de la población judía". *Askenazi del Distrito Federal Rev. Invest. Clin.*, 31:127, 130, 1979.
8. **O'Brien, J.:** Comunicación personal, 1979.
9. **Robbins, S.L.:** *Pathologic basis of Disease.* Co., 1974.
10. **Pilz, H., J.S. O'Brien y R. Heipertz:** "Human leukocyte peroxidase. Activity of a soluble and membrane bound enzyme form in normal persons and patients with neuronal cervic lipofuscinosis." *Metabolism*, 25 561, 1976.