

Mucopolidosis tipo IV en una paciente con ancestros mapuches. Caso clínico

Marta Hernández Ch¹, José Ignacio Méndez C^a,
María José Concha G^a, Isidro Huete L²,
Sergio González B³, Gloria P Durán S¹.

Mucopolidoses type IV in a patient with Mapuche ancestry

We report a 7 year-old girl with mapuche ancestors, diagnosed as a cerebral palsy since infancy and on active rehabilitation. She acquired motor and cognitive skills at 3 years of age. At 5 years of age, a slow neurological deterioration started, associated to visual impairment. Optic atrophy was added to the typical neurological exam of ataxic cerebral palsy and the diagnosis was re-considered. Neuroimaging showed a slow and progressive atrophy of intracerebral structures and ultramicroscopy revealed intracytoplasmatic inclusions in conjunctiva and skin, compatible with mucopolidoses type IV (ML-IV). ML-IV must be included in the differential diagnosis of cerebral palsy associated with loss of acquired skills and progressive visual impairment. Electron microscopy of skin or conjunctiva is a useful diagnostic test. Suspicion of ML-IV must not be restricted to Ashkenazi Jewish population (Rev Méd Chile 2008; 136: 892-5).

(Key words: Cerebral palsy; Indians, South American; Mucopolidoses, type IV)

Recibido el 5 de julio, 2007. Aceptado el 16 de octubre, 2007.

¹Departamento de Pediatría, Sección Neurología infantil y Enfermedades Metabólicas, ²Departamento de Radiología, ³Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aInterno Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La mucopolidosis tipo IV (ML-IV) fue descrita por primera vez en 1974 en un niño de ascendencia judía con opacidades corneales, desde esa fecha se han reportado más de 100 casos a nivel mundial¹.

La ML-IV es una enfermedad de depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva, descrita mayoritariamente en pacientes judíos Ashkenazi. Clínicamente se describe un retraso grave del desarrollo psicomotor, opacidades corneales, degeneración retiniana y atrofia óptica, con un patrón

lento progresivo. No se ha descrito visceromegalia, alteraciones esqueléticas o facies tosca. El 15% evoluciona con un patrón rápidamente progresivo y en 5% las manifestaciones son menos severas, generalmente en aquellos pacientes no judíos.

La presentación clásica comienza precozmente, antes del tercer año de vida, semejando una parálisis cerebral o una encefalopatía estática, hasta alcanzar una edad de desarrollo psicomotor de 12 a 15 meses, logrando marcha en algunos casos, lenguaje comunicativo de hasta dos palabras y una interacción social adecuada. Posteriormente hay pérdida paulatina de las habilidades adquiridas asociada a deterioro visual^{2,3}. Se describe sobrevida hasta la tercera década, desconociéndose aún la expectativa de vida y pronóstico más allá de esta edad.

Correspondencia a: Dra. Marta Hernández Ch. Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso. Santiago de Chile. CP 6510273. Teléfono: 3546486. Fax: 6384307. E mail: mhernand@med.puc.cl

La resonancia magnética (RM) encefálica muestra hipoplasia del cuerpo caloso, alteración de la señal de sustancia blanca, aumento de depósito de ferritina en talamos y ganglios basales. En los pacientes mayores se ha observado atrofia cerebral y cerebelosa⁴. El electroencefalograma (EEG) presenta habitualmente descargas epileptiformes, sin embargo rara vez se asocian a crisis convulsivas clínicas.

La microscopia electrónica muestra acúmulo característico de estructuras membranosas laminares e inclusiones citoplasmáticas amorfas en los lisosomas de piel y conjuntiva⁵⁻⁷.

La ML-IV es causada por mutaciones del gen MCOLN1, localizado en el cromosoma 19p 13.2-13.3, que codifica para una proteína de membrana llamada mucolipina-1, de función hasta ahora no aclarada^{8,9}. En todos estos pacientes se observa un aumento en los niveles de gastrina plasmática, debido a aclorhidria constitutiva. Esto se explica por el rol que tendría la mucolipina-1 en la secreción de ácido clorhídrico a nivel de las células parietales gástricas. Similar fenómeno ocurriría a nivel del epitelio corneal y en células del acino pancreático, hepatocitos, condrocitos y otros^{10,11}.

Se han comunicado 14 mutaciones independientes en MCOLN1, dos de ellas dan cuenta de 95% de los casos de ML-IV en judíos Ashkenazi; esto ha permitido desarrollar una herramienta simple para el diagnóstico definitivo y el tamizaje en esa población. Además, el análisis bajo microscopia electrónica de amniocitos, permite observar el depósito lisosomal, constituyendo la base para el diagnóstico prenatal de este desorden¹².

Presentamos una paciente con diagnóstico de parálisis cerebral en neurorrehabilitación, en quien se hizo el diagnóstico de ML-IV. Este es el primer caso descrito en Chile y el primero en un paciente mapuche.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 12 años de edad, hija de padres consanguíneos en primer grado, mapuches. Se desconoce antecedentes de embarazo y parto. Fue un recién nacido de término, adecuado para la edad gestacional. Ingresó a instituto de acogida, donde se diagnosticó parálisis cerebral. Fue adoptada a la edad de 3 años e inició rehabilitación permanente.

Desde los primeros meses de vida se constató retraso psicomotor y pondoestatural. Logró adquirir marcha, lenguaje de dos palabras y apresto de escritura hasta los 5 años. En el examen somatomotor destacaba nistagmo permanente, sin opacidades corneales, hipotonía axial y espasticidad en extremidades inferiores con hiperreflexia. Su marcha era atáxica con síndrome pancerebeloso. Destacan movimientos involuntarios, como mioclonías y corea que fueron apareciendo en su evolución.

A partir de los 3 años, detuvo sus progresos y hacia los 5 años se hizo evidente una disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo reveló una retinopatía pigmentaria y atrofia óptica no descrita previamente, por lo que se inició un estudio destinado a la búsqueda de una enfermedad neurodegenerativa. No había dismorfias, opacidades corneales, alteraciones esqueléticas ni visceromegalias. Posteriormente presentó trastorno de deglución y fue gastrostomizada. Se trató con antiepilépticos por sus movimientos involuntarios asociados a un EEG que mostraba descargas epileptiformes. No hubo cambio evidente con los medicamentos.

Entre sus exámenes se realizaron mediciones de aminoácidos en sangre, orina y líquido céfalo-raquídeo, acilcarnitinas, ácidos orgánicos, mucopolisacáridos en orina, niveles de gastrina, enzimas lisosomales betagalactosidasa, betamanosidasa, hexosaminidasa A, arilsulfatasa A y galactocerebrosidasa: todas fueron normales.

La comparación de diferentes RM cerebral en un periodo de 7 años mostró una atrofia cerebral y cerebelosa progresiva, más adelgazamiento del cuerpo caloso y alteraciones de sustancia blanca cerebral (Figura 1). Finalmente, la ultramicroscopia de piel y conjuntiva informó acúmulos intracitoplasmáticos de mucolípidos característicos de ML-IV (Figura 2).

DISCUSIÓN

Describimos una paciente cuyas manifestaciones clínicas se caracterizaron por una encefalopatía aparentemente estática, con una evolución lentamente progresiva, asociada a atrofia óptica, alteraciones de neuroimágenes y microscopia electrónica de piel característica, compatibles con el diagnóstico de ML-IV.

El 70% de los pacientes con ML-IV son judíos Ashkenazi, hasta ahora no se ha reportado este

defecto en población nativa americana; este es el primer caso descrito en una paciente mapuche, lo que indica que este desorden debería considerarse en pacientes de cualquier origen étnico.

Este caso presenta algunas diferencias con lo reportado hasta ahora en la literatura. En todos los pacientes se ha descrito niveles elevados de gastrina plasmática, debido a aclorhidria constitutiva, utilizándose como parte de la característica diagnóstica de este defecto. Sin embargo, el nivel de gastrina en esta paciente fue de 110 pg/ml (vr <200). Así mismo, esta paciente no ha desarrollado hasta la fecha, opacidades corneales, descritas en todos los casos reportados. Se piensa que la mucolipina puede tener diferentes funciones en las células y sería responsable de todas las manifestaciones clínicas y de laboratorio, como la vacuolización selectiva de las células parietales gástricas y la aclorhidria. De la misma forma, la vacuolización de las células epiteliales corneales y de otros tejidos reflejan la incapacidad de secretar en ausencia de mucolipina y el consecuente acúmulo de solutos intracelulares^{11,13}.

Esta paciente no tiene estudio molecular, pero por su origen, se podría suponer que tiene una mutación diferente a las descritas, que pudiese dar cuenta de las diferencias en las manifestaciones clínicas. Se ha descrito compromiso ocular progresivo, por lo que la ausencia de opacidades corneales podría estar relacionada con el corto tiempo de evolución.

El crecimiento pondoestatural ha sido lento, lo que coincide con lo observado en otros pacientes que muestran desaceleración del crecimiento entre el segundo y tercer año de vida.

Es relevante destacar el deterioro de las habilidades psicomotoras logradas, las nuevas alteraciones que fue adquiriendo el examen neurológico y las variaciones progresivas de las neuroimágenes, en una paciente diagnosticada clínicamente como parálisis cerebral. Creemos que es fundamental revisar periódicamente este diagnóstico y descartar enfermedades neurodegenerativas.

Muchos casos presentan movimientos anormales, como esta paciente, y descargas epileptiformes en el EEG que generalmente no se asocian a convulsiones clínicas y se tratan con antiepilépticos, los que agregan otros efectos colaterales confundiendo y retrasando aún más el diagnóstico. Nuestra paciente fue tratada con antiepilépticos, por movimientos paroxísticos y el EEG mostraba alteraciones irritativas sugerentes de descargas epi-

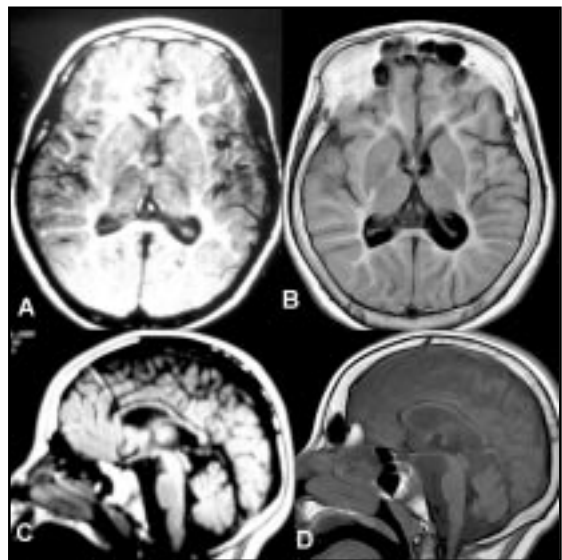


Figura 1. RM de la paciente a la edad de 5 y 12 años en las cuales se evidencia inicialmente marcada alteración de la señal de sustancia blanca supratentorial (A corte axial Flair) y adelgazamiento del cuerpo caloso (B sagital T1W). En control actual, 7 años después, se evidencia ventriculomegalia *ex vacuo*, disminución de la cantidad de sustancia blanca que mantiene alteración de señal (C corte axial Flair) y mayor destrucción del cuerpo caloso con disminución tamaño del vermis cerebeloso (D sagital T1W).

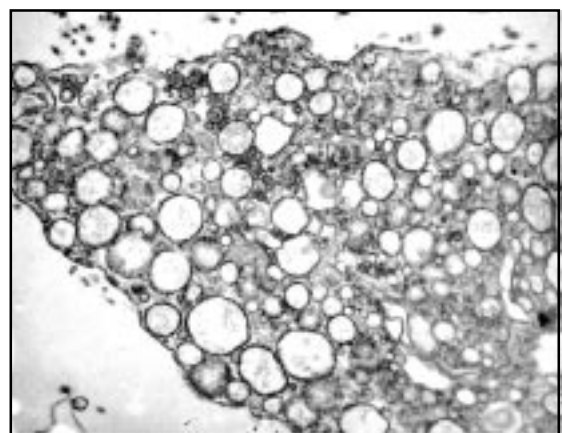


Figura 2. La microfotografía electrónica muestra un macrófago con numerosas vacuolas citoplasmáticas con material amorfo y levemente granular que corresponde a mucolípidos. Tinción de acetato de uranilo y citrato de plomo; aumento original x 20.000.

lépticas, pero no hubo cambio en sus movimientos. Posteriormente y en forma tardía presentó crisis de origen cortical que fueron tratadas y fácilmente controladas con monoterapia. Los movimientos coreicos y mioclonías persisten a la fecha.

En todos los pacientes, se puede establecer el diagnóstico a través del estudio por microscopia electrónica de conjuntiva o piel, que identifica el acúmulo lisosomal característico de estructuras membranosas laminares e inclusiones citoplasmáticas amorfas. Recientemente se ha demostrado la vacuolización típica de las células conjuntivales, utilizando tinción PAS de muestra obtenida con tórula estéril, lo que entrega una herramienta diagnóstica no invasiva de gran utilidad¹⁴. Otro elemento diagnóstico es el estudio molecular, sin embargo al momento del diagnóstico de esta paciente se encontraba disponible sólo para pacientes judíos Ashkenazi.

Las alteraciones de la RM cerebral se caracterizan por hipoplasia del cuerpo caloso con ausencia del *rostrum* y displasia o ausencia del *esplenium*,

asociado a desmielinización progresiva y cambios atróficos tanto a nivel del cerebro como del nervio óptico. La atrofia de cerebelo, se describe en individuos mayores, con largo tiempo de evolución. Esta paciente, además de las características clásicas de las neuroimágenes, presenta atrofia cerebelosa precoz, signo inusual a edades tempranas.

Entre los diagnósticos diferenciales están las lipofuscinosis neuronales ceroides, el grupo más frecuente de enfermedades neurodegenerativas infantiles¹⁵. Éstas se excluyeron por clínica, ME de piel que mostraba ausencia de lipopigmentos (lipofuscina y ceroides) y neuroimágenes que muestran una atrofia casi imperceptible, a diferencia de las lipofuscinosis que llevan a una rápida atrofia supra e infratentorial.

Hasta ahora no se cuenta con tratamientos efectivos para esta enfermedad, sólo podemos ofrecer manejo sintomático, prevención o tratamiento de complicaciones agregadas, medidas dirigidas a mejorar la calidad de vida y consejo genético.

REFERENCIAS

1. BERMAN ER, LIVNI N, ASPIRA E, MERIN S, LEVIV IS. Congenital corneal clouding with abnormal systemic storage bodies: a new variant of mucopolipidosis. *J Pediatr* 1974; 84: 519-26.
2. AMIR N, ZLOTOGORA J, BACH G. Mucopolipidosis Type IV: Clinical spectrum and natural history. *Pediatrics* 1987; 79: 953-9.
3. CHITAYAT D, MEUNIER CM, HODGKINSON KA, SILVER K, FLANDERS M, ANDERSON IJ ET AL. Mucopolipidosis type IV: Clinical manifestations and natural history. *Am J Med Genet* 1991; 41: 313-8.
4. FREI KP, PATRONAS NJ, CRUTCHFIELD KE, ALTARESCU G, SCHIFFMANN R. Mucopolipidosis type IV. Characteristic MRI findings. *Neurology* 1998; 51: 565-9.
5. REIS S, SHEFFER RN, MERIN S, LUDER AS, BACH G. Mucopolipidosis type IV: A mild form with late onset. *Am J Med Genet* 1993; 47: 392-4.
6. BACH G. Mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 197-203.
7. ALROY J, UCCI AA. Skin Biopsy: a useful tool in the diagnosis of Lysosomal Storage Diseases. *Ultrastruct Pathol* 2006; 30: 489-503.
8. BARGAL R, AVIDAN N, BEN-ASHER E, OLENDER Z, ZEIGLER M, FRUMKIN A ET AL. Identification of the gene causing mucopolipidosis type IV. *Nature Genet* 2000; 26: 118-23.
9. SLAUGENHAUPT SA. The molecular basis of mucopolipidosis type IV. *Curr Mol Med* 2002; 2: 445-50.
10. SCHIFFMANN R, DWYER NK, LUBENSKY IA, TSOKOS M, SUTLIFF VE, LATIMER JS ET AL. Constitutive achlorhydria in mucopolipidosis type IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1207-12.
11. SUN M, GOLDIN E, STAHL S, FALARDEAU JL, KENNEDY JC, ACIERNO JS ET AL. Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2471-8.
12. KOHN G, SEKELES E, ARNON J, ORNOY A. Mucopolipidosis IV: Prenatal diagnosis by electron microscopy. *Prenat Diagn* 1982; 2: 301-7.
13. RAYCHOWDHURY M K, GONZÁLEZ-PERRETT S, MONTALBETTI N, TIMPANARO G A, CHASAN B, GOLDMANN W H ET AL. Molecular pathophysiology of mucopolipidosis type IV: pH dysregulation of the mucopolipin-1 cation channel. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 617-27.
14. SMITH JA, CHAN C-C, GOLDIN E, SCHIFFMAN R. Noninvasive Diagnosis and Ophthalmic Features of Mucopolipidosis Type IV. *Ophthalmology* 2002; 109: 588-94.
15. SINHA S, SATISHCHANDRA P, GAYATHRI N, YASHA TC, SHANKAR SK. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 252: 16-23.