

ESFINGOLIPIDOSIS: ENFERMEDAD DE KRABBE Y LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Alumna: Dania Escobedo Castillo

Docente: Dr José Luis Gordillo Guillén

NEUROLOGÍA



Clinical characteristics of 248 patients with Krabbe disease: quantitative natural history modeling based on published cases

Shoko Komatsuzaki, MD, PhD^{1,2}, Matthias Zielonka, MD^{2,3}, William K. Mountford, PhD⁴, Stefan Kölker, MD², Georg F. Hoffmann, MD², Sven F. Garbade, PhD² and Markus Ries, MD, PhD^{1,2}

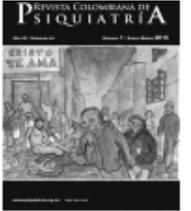
Purpose: Krabbe disease (OMIM 245200) is an orphan neurometabolic disorder caused by a deficiency of the lysosomal enzyme galactocerebrosidase (GALC). Hard clinical endpoints and biomarker-phenotype correlations are useful for future clinical trials.

Methods: We performed a quantitative analysis of published cases ($N = 248$) with Krabbe disease, stratified by age at disease onset: early infantile (age 0–6 months), late infantile (age 7–36 months), juvenile/adolescent (age 37–180 months), and adult onset (>180 months). Main outcome measures were age of disease onset and survival. Cerebrospinal fluid (CSF) protein concentrations were explored as a potential predictor of survival. STROBE criteria were

(adult). Age of disease onset and therefore disease subtype determined survival rates. CSF protein concentrations predicted age at onset and survival rates in Krabbe disease. Patients with a CSF protein content ≤ 61.5 mg/dl survived significantly longer than patients with CSF protein values above this threshold.

Conclusion: We define the estimated survival in published Krabbe disease cases and demonstrate an association of CSF protein concentration with disease severity. These data inform patient care and clinical trials.

Genetics in Medicine (2019) 21:2208–2215; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0480-7>



Reporte de caso

Leucodistrofia metacromática. Presentación de caso



Lina María Espejo^a, Ricardo de la Espriella^b y José Fernando Hernández^{c,*}

^a Clínica Nuestra Señora de La Paz, Bogotá, Colombia

^b Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Médico especialista en neurología, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2015

Aceptado el 3 de mayo de 2016

On-line el 16 de junio de 2016

Palabras clave:

Leucodistrofia metacromática

Psicosis

Enfermedad desmielinizante

RESUMEN

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad desmielinizante rara (prevalencia, 1:40.000), también llamada deficiencia de arilsulfatasa A (ARS-A), que puede presentarse con síntomas neurológicos y psiquiátricos y cuyo diagnóstico puede plantear dificultades para el clínico, dado lo inespecífico de los signos y síntomas. Se presenta el caso de una paciente de 16 años atendida por psiquiatría por cambios conductuales, psicosis y deterioro general del funcionamiento. Inicialmente diagnosticada como esquizofrenia, se documentaron por resonancia magnética y pruebas de laboratorio en la evolución cambios que llevaron al diagnóstico de leucodistrofia metacromática.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ESFINGOLIPIDOSIS

- Grupo de enfermedades hereditarias que involucran el metabolismo y almacenamiento anormal de esfingolípidos, que se acumulan en el citoplasma y en las células del sistema mononuclear fagocítico.
- Estas enfermedades son consecuencia de la ausencia total o parcial de las enzimas encargadas de la degradación de estas moléculas.

ENFERMEDAD DE KRABBE

DEFINICIÓN

- La enfermedad de Krabbe es una afección genética con mecanismo de herencia autosómico recesivo de muy baja incidencia.
- Esta determinada por deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal galactocerebrósido--galactosidasa (o galactosilcerebrosidasa). Tiene diferentes formas clínicas: infantil, juvenil y de la edad adulta.



- Encefalopatía rápidamente progresiva con muerte precoz y espasticidad.
- Deficiencia en la actividad de una enzima que normalmente se ubica y ejerce su función catabólica en el interior de los lisosomas.
- La deficiencia enzimática, afecta específicamente la sustancia blanca ya que interviene en el catabolismo lisosomal de macromoléculas complejas como son ciertos esfingolípidos, principalmente del galactosilcerebrósido, pero también de galactosilesfingosina (o psicósina).

- El déficit conduce a la acumulación del metabolito citotóxico (psicosina) que altera el funcionamiento de las mitocondrias y peroxisomas generando la apoptosis de las células formadoras de mielina como oligodendrocitos.
- La consecuencia es una desmielinización que afecta en forma primaria al sistema nervioso central y posteriormente también al sistema nervioso periférico.
- Esta patología consiste más en una destrucción de la mielina que en una formación anormal de la misma

CLASIFICACIÓN

- Tipo 1. EK temprano infantil: 0 a 6 meses
- Tipo 2. EK lactante tardío: 7 meses a 36 meses
- Tipo 3. EK juvenil: 37 a 180 meses
- Tipo 4. EK adulta: mayores de 180 meses

SINTOMAS EN MENORES DE 6 MESES

- Dificultades para alimentarse
- Llanto inexplicable
- Irritabilidad extrema
- Fiebre sin signos de infección
- Disminución del estado de alerta
- Espasmos musculares
- Pérdida del control de la cabeza
- Vómitos frecuentes

A MEDIDA QUE LA ENFERMEDAD AVANZA

- Convulsiones
- Pérdida de las capacidades del desarrollo
- Pérdida progresiva del oído y la vista
- Contracción y rigidez de los músculos
- Postura fija y tensa
- Disnea y odinofagia

NIÑOS Y ADULTOS

- Pérdida progresiva de la visión
- Ataxia
- Deterioro de las habilidades de pensamiento
- Pérdida de destreza manual
- Debilidad muscular

DIAGNOSTICO

- Análisis de ADN
- Detección de deficiencia de la enzima en leucocitos y fibroblastos cutáneos cultivados.
- Estudios prenatales

TRATAMIENTO

- No existe tratamiento
- Complementario

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

- La LDM es una enfermedad lisosomal del grupo de las esfingolipidosis, producida por una deficiencia de ARS-A, una enzima relacionada con el metabolismo de los sulfatos, abundante en la mielina.



EPIDEMIOLOGÍA

- 1 entre cada 40,000.

PRESENTACIÓN Y CURSO

- Se conoce poco acerca de los factores relacionados.

CLASIFICACIÓN

SUBTIPO INFANTIL TARDÍA

- El de mayor prevalencia
- Primer y segundo año de vida

ETAPA I

marcha atáxica o pérdida de la capacidad de caminar, hipotonía y alteración en los reflejos profundos; esta etapa tiene una duración promedio de 16 meses.

ETAPA 2

Se profundiza la alteración motora, acompañada de alteraciones mentales, cuya duración es de 3 a 6 meses

ETAPA 3

Tetraplejía, parálisis bulbar, atrofia del nervio óptico y afección del sistema nervioso central, con una duración de 3 meses a 3 años.

SUBTIPO JUVENIL

- Edad de aparición de 4 a 6 años.
- Alteraciones mentales, como labilidad emocional, euforia y cambios del comportamiento, pérdida de las funciones mentales y alteración en el lenguaje que repercuten en el desarrollo intelectual y la actividad escolar.
- En casos de evolución lenta, predominan los síntomas motores, puede aparecer tetraplejía espástica, síntomas bulbares, ataxia, convulsiones y atrofia del nervio óptico.
- La duración de la enfermedad puede variar de 3 a 17 años.

SUBTIPO JUVENIL TARDIO

- Comienza generalmente entre los 6 y los 16 años, con evolución lenta.
- Problemas de comportamiento, trastornos mentales de evolución lenta y convulsiones o alteraciones motoras.

SUBTIPO ADULTO

- Los síntomas aparecen después de los 16 años.
- Puede tener dos presentaciones: una de predominio motor (síndrome cerebeloso piramidal) y otro con predominio de síntomas psiquiátricos. Esta forma tardía está fuertemente asociada con mutación de 1179S
- La enfermedad progresa con síntomas neurológicos: convulsiones, corea y distonía que se presenta tras el inicio de los síntomas psiquiátricos.

FISIOPTOLOGÍA

- La baja concentración de esta enzima afecta al metabolismo del cerebroside sulfato y causa la acumulación intralisosomal del sulfátido esfingolípido 3 Oulfogalactosilceramida en la sustancia blanca del sistema nervioso central (oligodendrocitos y glía) y periférico, especialmente en las vainas de mielina que rodean las células nerviosas y otros tejidos del organismo, como el lactosilsulfátido de los riñones, la vejiga y la vesícula biliar.
- La acumulación de este material altera la formación y degenera la mielina por un mecanismo fisiopatológico desconocido

DIAGNÓSTICO

- Se sospecha cuando se encuentran gránulos metalocromáticos en biopsia de la conjuntiva o nervio sural.
- El diagnóstico se confirma cuando se documentan escasa actividad de ARS-A en leucocitos o cultivo de fibroblastos.

Los exámenes que se puede usar para el diagnóstico de LDM incluyen lo:

- Análisis de sangre o piel para detectar si hay poca actividad de ARS-A.
- RM cerebral.
- Punción lumbar para evaluar si hay altas concentraciones de proteína.
- Análisis de orina para ver si hay altas concentraciones de sulfátidos.
- Estudios de velocidad de la conducción nerviosa
- Diagnostico prenatal

HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS

- RM: áreas hiperintensas de desmielinización difusa, bilateral y a menudo simétrica en la sustancia blanca periventricular y del cerebelo que pueden confluir con la progresión de la enfermedad, con predominio frontal en las etapas tardías
- TAC: hiperdensidades en sustancia blanca, particularmente en las regiones frontal y parietal. A medida que progresa, se observa atrofia cortical y subcortical, con dilatación ventricular.

TRATAMIENTO

- Actualmente no hay tratamiento específico para esta enfermedad, salvo el trasplante de médula ósea en algunos casos seleccionados.
- Tratamiento sintomático y fisioterapia.