



ORIGINAL BREVE

Trastornos congénitos de la glucosilación. Estudio de 2 pacientes

R. Palencia*, N. Higuera y S. Vázquez

Neuropediatría, Hospital Clínico; Facultad de Medicina, Valladolid, España

Recibido el 30 de abril de 2011; aceptado el 4 de octubre de 2011
Disponible en Internet el 23 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Atrofia cerebelosa;
Defecto congénito de la glucosilación;
Enfermedad de Norman

Resumen

Antecedentes: Los trastornos congénitos de la glucosilación constituyen un grupo de situaciones originadas por un defecto en la síntesis de las glicoproteínas. Sus manifestaciones pueden afectar a diversos órganos.

Objetivos: Dar a conocer dos nuevos pacientes afectados de esta patología para contribuir a difundir el conocimiento de esta entidad.

Métodos: Presentamos 2 pacientes con las manifestaciones clínicas, radiológicas, analíticas y genéticas compatibles con CD.

Conclusiones: Los trastornos de la glucosilación constituyen un grupo de situaciones que se deben tener en cuenta en el diagnóstico de un paciente con un cuadro neurológico de origen inexplicable, en particular si asocia alteraciones hepáticas o de la coagulación.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cerebellar atrophy;
Congenital glycosylation disorders;
Norman's disease

Congenital glycosylation disorders: A study of two patients

Abstract

Background: Congenital glycosylation disorders (CGDs) are a group of disorders caused by a defect in glycoprotein synthesis. Clinical manifestations may affect to different organs.

Aims: To describe two new patients cases with a CGD in order to make paediatricians aware of this disorder.

Clinical cases: Two new cases of different age and gender are presented, showing clinical manifestations, and radiological and laboratory findings compatible with CGD. One of the cases was followed up for several years.

Conclusions: Glycosylation disorders are a group of conditions to bear in mind when considering the diagnosis of a patient with neurological symptoms of unexplained origin, particularly in those cases that include a delay in psychomotor activity, low muscle tone, epilepsy, and hepatic or coagulation disorders, as well as in patients with cerebellar or olivopontocerebellar atrophy.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palenciar@ono.com (R. Palencia).

Introducción

Los trastornos congénitos de la glucosilación de las proteínas constituyen una nueva patología originada por un defecto en la síntesis de las glicoproteínas. La variante mejor conocida es la descrita por Norman¹, para la que en los últimos años del pasado siglo² se aportaron las bases del error metabólico responsable. Recientemente se ha propuesto cambiar su denominación por otra con el símbolo del gen seguido por -CDG³.

Dado el reducido número de pacientes descritos, aportamos 2 sujetos más para difundir su conocimiento.

Casos clínicos

Caso 1

Niña, hija única de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares reseñables. Embarazo controlado, parto: cesárea a las 37,4 semanas, por presentación podálica. Apgar 9/10. Peso: 2,590 g (percentil 25-50), talla: 46 cm (percentil 25), perímetro cefálico: 33,5 cm (percentil 50-75). Lactancia mixta desde el nacimiento. Inicio de ictericia al segundo día, alcanzando bilirrubina directa de 0,6 mg/dl y total de 16,9 mg/dl (sometida a fototerapia); la ictericia se prolonga el primer mes sin que la bilirrubina total sobrepase los 16 mg/dl. A los 3 meses se observa un fallo del crecimiento, ausencia de sostén cefálico y de fijación de la mirada; los estudios de ecografía cerebral, otoemisiones y potenciales visuales fueron normales, iniciándose apoyos de fisioterapia y estimulación.

A los 6 meses y medio consulta por vómitos y diarrea. Exploración: dolicocefalia, dismorfia craneal (frente amplia, raíz nasal ancha, hendiduras palpebrales dirigidas hacia arriba y fuera); hipotonía y reflejos normales. No sostén cefálico, no sigue con la mirada, ni sonríe. Deformidad torácica en quilla y mamilas invertidas (fig. 1A). Hígado palpable 2 cm, hipertrofia de labios mayores, lipodistrofia glútea (fig. 1B). Peso y talla por debajo del percentil 3 y perímetro cefálico en percentil 10. Laboratorio: elevación e inversión de GOT y GPT; coagulación, pH y gases, cariotipo, alfa 1 antitripsina: normales. Electroencefalograma y velocidad de conducción nerviosa: normales. Resonancia encefálica: atrofia cerebelosa (fig. 1C).

Porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos: 38% (muy elevada) y el patrón de sialotransferrinas

por isoelectroenfoque mostraba presencia de asialo y monosialotransferrina y marcada presencia de disialotransferrina. Genética: la paciente mostró las mutaciones D65Y (c.193G > T) (también presente en el padre, un tío y abuelo paterno) y una segunda mutación IVS 7nt-9T > G (c640-95 > G) (encontrada en la madre y el abuelo materno).

Caso 2

Varón de 13 años, segundo de 2 hijos (hermano sano). Antecedentes familiares: sin interés. Embarazo normal; parto a término, cefálico, eutócico. Peso neonatal: 2.970 g. Periodo neonatal: normal.

Retraso psicomotor: sostén cefálico a los 5 meses, sedestación a los 3 años; no ha alcanzado deambulación autónoma. Exploración: estrabismo convergente de ojo izquierdo, hipotonía muscular con hiporreflexia, escoliosis, sólo emite bisílabos. Peso, talla, perímetro cefálico: inferiores al percentil 3. Laboratorio: hematíes, leucocitos, plaquetas, amonio, ácido láctico, ácidos orgánicos, aminoácidos, coagulación: normales. Electroencefalograma, electromiograma, velocidad de conducción nerviosa, electrocardiograma: normales. Resonancia encefálica: atrofia cerebelosa (fig. 2). La transferrina sérica presentó valores de 256 mg/dl (referencia: 200-360) con elevación de la disialotransferrina (10,9% de la transferrina total siendo los valores de referencia inferiores al 2,6%). Estudio genético: el paciente presenta dos mutaciones en el gen PMM2 -mutación p.V44A (c.131T > C) y p.R141H (c.422G > A)-; el padre y hermano presentan la mutación p.R141H y la madre la p.V44A.

Comentarios

Los pacientes inicialmente descritos con CDG mostraban transferrina anormal (aumento de di y asialotransferrina); se denominaron CDG-Ia. Más tarde se describieron otros con patrones de transferrina distintos: CDG-IIa⁴⁻⁶.

El tipo más frecuente es CDG-Ia (síndrome de Jaeken), originado por mutaciones en el gen PMM2 (*phosphomannomutase-2*) localizado en 16p13.2⁷; codifica la fosfomanomutasa.

Su clínica evoluciona en varias etapas: fase infantil con dismorfias múltiples, mamilas invertidas, anormal distribución de la grasa (evidente en el paciente 1), criptorquidia, infecciones de repetición, cardiomiopatía, hipotiroidismo, nefropatía, vómitos, diarrea, coagulopatía, hepatopatía y



Figura 1 Caso 1. A) Mamilas invertidas. B) Hipertrofia de labios mayores, almohadillas grasas en muslos y periné. C) Atrofia cerebelosa.

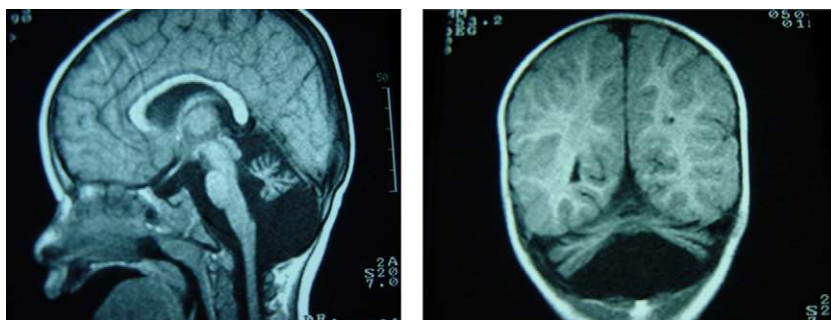


Figura 2 Caso 2. Atrofia cerebelosa (fosa posterior «casi vacía»).

alteraciones neurológicas⁸. En esta fase fallecen en torno del 20-25% de los pacientes con CDG Ia.

La segunda fase cursa con crisis epilépticas, facilitadas por infecciones; la tercera fase cursa con ataxia, debilidad muscular, lenguaje pobre y retinopatía pigmentaria. Los supervivientes presentan discreto retraso con ataxia severa, hipogonadismo, con o sin deformidades torácicas y de la columna (evidentes en el paciente 2), con afectación del desarrollo puberal en las mujeres (puede ser normal)⁹.

La radiología muestra atrofia cerebelosa¹⁰ y del tronco cerebral (fosa posterior «casi vacía»), como los dos pacientes que comentamos.

Salvo para el CDG-Ib (administración de manosa) y el CDG-IIc (suplemento de fucosa oral), no disponemos de tratamiento eficaz; la atención a estos pacientes se basa en medidas sintomáticas: fisioterapia, estimulación, atención a los problemas oculares, de nutrición, etc.

Para algunos autores^{11,12} la ataxia con atrofia de la capa de granos de Norman y la enfermedad de Jaeken constituyen una misma entidad (enfermedad de Norman-Jaeken).

En resumen, dada la heterogeneidad clínica de estos enfermos se debe sospechar un CDG —y realizar un estudio de la glucosilación de la transferrina— en todo paciente con un cuadro neurológico inexplicable, en particular si junto a retraso psicomotor, hipotonía y epilepsia asocia alteraciones hepáticas o de la coagulación, así como en casos de hipoplasia cerebelosa u olivopontocerebelosa de aparición en el período neonatal; en los pacientes que presentan una ataxia hereditaria aparentemente recesiva con hipoplasia de cerebelo es recomendable determinar la tasa de fosfomanomutasa cuando la transferrina es normal o no concluyente¹³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Maties, del Hospital Ramón y Cajal, el estudio de asialotransferrina (caso 1), y a la Prof. M. Ugarte, del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, la genética de ambos.

Bibliografía

1. Norman RM. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum: an unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life. *Brain*. 1940;63:365-79.
2. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CDF protein: a new syndrome? *Pediatr Res*. 1980;14:179.
3. Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: Time for change! *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792:825-6.
4. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2007;8:261-78.
5. Martínez DI, Palomares AL, Sánchez FD, Millicone R, Ibarra GI. Trastornos congénitos de la glicosilación: abordaje clínico y de laboratorio. *Acta Pediatr Mex*. 2008;29:78-88.
6. Pérez-Cerdá C, Ugarte M. Defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2006;43 Suppl 1:S145-56.
7. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nature Genet*. 1997;16:88-92.
8. Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Pineda M, Poo P, Campistol J, Cusí V, et al. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDH tipe Ia: Typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13:444-51.
9. Pineda M, Pavia C, Vilaseca MA, Ferrer I, Temudo T, Chavas A, et al. Normal pubertal development in a female with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Arch Dis Child*. 1996;74:242-3.
10. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Quijano-Roy S, Gutiérrez-Molina M, Morales-Bastos MC, Velázquez-Fragua R, et al. Ataxia cerebelosa de Norman-Jaeken. Presentación de siete pacientes españoles. *Rev Neurol*. 2006;42:723-8.
11. Pascual-Castroviejo I. Congenital disorders of glycosylation syndromes. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:357-8.
12. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J. Ataxia cerebelosa de Norman-Jaeken. Otros dos pacientes españoles. *Rev Neurol*. 2006;43:573.
13. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Weyers RA, et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol*. 2007;254:1356-8.