

## Artículo original

## Enfermedad de Tay-Sachs: características clínicas y neuroimágenes en 6 pacientes

Dres. Hilda Bibas Bonet\*, Ana M. Coronel\*\*, Ricardo Fauze\*, Jorge Fagalde\* y Marcela Sialle\*

### RESUMEN

**Introducción.** La enfermedad de Tay-Sachs es un cuadro autosómico recesivo con incidencia panétnica. La forma infantil "clásica" del lactante es la más común.

**Objetivo.** Analizar las manifestaciones clínicas y describir las características neurorradiológicas de 6 niños no judíos con la forma infantil de la enfermedad.

**Material y métodos.** Pacientes de 4,5 - 7 meses, con diagnóstico neuroquímico confirmado por análisis de la actividad enzimática, atendidos en los Servicios de Neurología y Oftalmología del Hospital del Niño Jesús, Tucumán.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo-prospectivo entre mayo de 2000 y julio de 2006. Se analizaron las variables: edad, sexo, antecedentes personales y familiares, consanguinidad, primeros síntomas, examen neurooftalmológico, electroencefalograma, neuroimágenes, análisis neuroquímico y evolución.

**Resultados.** Cuatro de los seis pacientes fueron niñas. El deterioro neuropsíquico motivó la consulta neurológica. El examen inicial mostró coexistencia de hipotonía axial con hiperreflexia osteotendinosa. El sobresalto exagerado al ruido no constituyó moción de alarma. El estudio oftalmológico reveló la típica "mancha rojo cereza" antes de la desconexión visual y posterior ceguera. Durante el 2º año se evidenciaron macrocefalia evolutiva y crisis convulsivas de diferente semiología sin estricta correlación con los hallazgos electroencefalográficos. De manera constante y precoz las neuroimágenes tomográficas demostraron hiperdensidades talámicas bilaterales y homogéneas. La resonancia magnética nuclear evidenció tálamos hiperintensos en secuencia T1 e hipointensos en T2.

**Conclusión.** La reacción exagerada al ruido debería constituir un signo de alarma. La asociación deterioro neuropsíquico-hipotonía-hiperreflexia junto a las neuroimágenes deberían sugerir enfermedad neurometabólica y orientar la búsqueda con mayor selectividad.

**Palabras clave:** enfermedad de Tay-Sachs, hallazgos clínicos, neuroimágenes precoces, hiperdensidades (hiperintensidades) talámicas bilaterales.

### SUMMARY

**Introduction.** Tay-Sachs disease, an autosomal recessive inherited disorder, has become worldwide spread. The classic infantile form is the commonest.

**Objectives.** To present the clinical manifestations and neuroimaging findings from 6 non-Jewish children with the classic form of the disease.

**Population.** Children from 4,5 to 7 months old diagnosed with Tay-Sachs disease by enzymatic serum assays who were hospitalized in "Hospital del Niño Jesús, Tucumán".

**Methods.** This is a retrospective-prospective, observational, descriptive study during a six-year period. A detailed medical history, neuro-ophthalmologic examination, family history, consanguinity, electroencephalogram, neuroimaging and follow-up were performed.

**Results.** All patients showed progressive psychomotor deterioration, hypotonia and deep tendon hyperreflexia. The earliest sign, myoclonic-like jerks to sounds, were often not recognized by parents. The ophthalmologic examination revealed the bilateral macular "cherry red spot" before visual failure. Increasing head size and seizures, usually generalized tonic-clonic, can occur in the second year of life. The electroencephalogram undergoes several types of alterations not closely related to seizures types. CT scan showed bilateral homogeneous thalamic hyperdensity. On MRI, the thalamus showed abnormal hyperintensity on T1-weighted and low signal on T2-weighted images.

**Conclusion.** The abnormal acoustic motor response should not be overlooked. Progressive psychomotor deterioration with hypotonia-hyperreflexia along with abnormal thalamic neuroimaging may be useful as a specific diagnostic criterion for neurometabolic disease.

**Key words:** Tay-Sachs disease, clinical manifestations, neuroimaging features, bilateral thalamic hyperdensity (hyperintensity), early diagnosis marker.

\* Servicio de Neurología.

\*\*Servicio de Oftalmología.

Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.

Correspondencia:

Dra. Hilda Bibas Bonet.  
hbibas@infovia.com.ar

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Tay-Sachs (ETS) es una afección autosómica recesiva incluida como variante B entre las gangliosidosis GM2, caracterizada por acúmulo intraneuronal y retiniano del monosialogangliósido GM2.<sup>1,2</sup> En 1881, Tay<sup>4</sup> describió un llamativo color rojo en la mácula de un niño con grave compromiso neurológico, que posteriormente se denominó mancha "rojo cereza" (MRC). En 1887, Sachs<sup>5</sup> remarcó las características clínicas de macrocefalia y ceguera y denominó a esta afección "idiocia amaurotica fami-

liar". En 1962 se identificó el gangliósido acumulado<sup>6</sup> y en 1969 la enzima lisosomal deficiente denominada hexosaminidasa (HEX) formada por dos isoenzimas: hexosaminidasa A y B (HEX-A y HEX-B). A su vez, HEX-A se compone de dos subunidades:  $\alpha$  y  $\beta$ . Existen más de 100 mutaciones del gen de la subunidad  $\alpha$  (TSD locus) codificado en el cromosoma 15 (15q23-q24).<sup>7,8</sup> Su deficiencia produce la ETS.

El objetivo del trabajo es analizar las características clínicas y neurorradiológicas de 6 niños con ETS que fueron atendidos en los Servicios de Neurología y Oftalmología del Hospital del Niño Jesús, Tucumán.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron de manera retrospectiva (mayo 2000-julio 2001) y prospectiva (agosto 2001-julio 2006) en forma descriptivo-analítica las historias clínicas y los estudios neurorradiológicos de 6 pacientes con diagnóstico neuroquímico de ETS atendidos en los Servicios de Neurología y Oftalmología del Hospital del Niño Jesús, de Tucumán. Se utilizó un protocolo con las variables: sexo, antece-

dentos personales, historia familiar, consanguinidad, edad de presentación de los primeros síntomas, examen neurológico inicial, hallazgos oftalmológicos, electroencefalograma (EEG), neuroimágenes, análisis neuroquímico y evolución de la enfermedad.

Las neuroimágenes, efectuadas en diferentes centros asistenciales, fueron: ecografía ultrasónica transfontanelar, tomografía computada de cerebro (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN). La TC se realizó con equipos convencionales en proyección axial en los casos 1,2 y 3. La RMN fue efectuada con equipos de 0.5 T en posiciones axial, coronal y sagital en ponderaciones T1-T2 en los pacientes 3, 4, 5 y 6.

Los estudios neuroquímicos se realizaron en la Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas de Buenos Aires mediante método fluorimétrico midiendo la actividad enzimática de la HEX total y HEX-A con sustrato 4-metilumbelliferil-beta-D-N-acetilglucosamina (4-MUNAG). Los resultados fueron expresados en nm/ml/h para HEX total con valores de referencia de 700-2.000, mientras que para HEX-A se enuncia-

TABLA 1. Historia clínica, examen, evolución y antecedentes familiares

Caso	Sexo	Edad inicio	Síntoma inicial	Edad examen	Hallazgos clínicos iniciales	Evolución	Último control	Historia familiar
1	F	5 m	Retardo madurativo	8 m	CC pc 50, seguimiento visual, no sonrisa social, hipotonía axial, hiperreflexia	MRC, sobresaltos, tetraparesia, crisis generalizadas tonicoclónicas, CC pc 90	3a 4m Estado vegetativo hipertermia	Adoptiva
2	M	4,5 m	Retardo madurativo	5 m	CC pc 50, hipotonía axial, conexión visual, no sonrisa	MRC, sobresaltos, espasmos infantiles, tetraparesia, amaurosis, CC pc 90, trastornos deglución episodios de hipertermia	Falleció 1a 11m Neumonía CC pc 98	Adoptivo
3	M	7 m	Retardo madurativo	8 m	CC pc 50, hipotonía axial, conexión visual, hiperreflexia	MRC, amaurosis, sobresaltos, tetraparesia, CC pc 90, crisis gelásticas y tonicoclónicas, posturas distónicas manos y pies	Falleció 3a 3m CC > 3 DE	Negativa
4	F	5 m	Retardo madurativo	8 m	CC pc 50, hipotonía axial, conexión visual, no sonrisa, hiperreflexia, sobresaltos	MRC, amaurosis, tetraparesia, CC pc 90, trastornos deglución, crisis parciales hemiclónicas, episodios cianosis/palidez	Falleció 2a 11m	Negativa
5	F	5 m	Retardo madurativo	8 m	CC pc 25, hipotonía axial, conexión psicovisual	MRC, irritabilidad, CC pc 75 sobresaltos, tetraparesia, crisis parciales complejas y tonicoclónicas generalizadas	Falleció 3a 3m	Negativa
6	F	5 m	Retardo madurativo	8,5 m	CC pc 50, hipotonía axial, no sonrisa social, hiperreflexia	MRC, sobresaltos, tetraparesia, CC pc 90, crisis generalizadas tonicoclónicas	Falleció 2a 11m	Negativa

Abreviaturas: CC: circunferencia craneana. pc: percentilo. MRC: mancha rojo cereza.

ron en porcentajes con valores considerados normales para no portadores de 58-79%, para portadores de 33-53% y para ETS de 0-10%.

Los datos fueron almacenados en una planilla Excel y luego procesados. Para el análisis descriptivo se utilizaron las medias y medianas con sus respectivos intervalos. El estudio fue aprobado por el comité de Docencia e Investigación del Hospital del Niño Jesús, donde se realizó este trabajo. No se requirió consentimiento informado por no haberse realizado ninguna intervención especial sobre los niños.

## RESULTADOS

Los seis pacientes, cuatro niñas y dos varones, presentaron deterioro neuropsíquico. La edad de detección de los primeros síntomas fue de 4,5 - 7 meses (mediana: 5,0; media: 5,6). La edad de la primera evaluación neurológica fue de 5-8,5 meses (mediana: 6,0; media: 6,4). El tiempo de seguimiento hasta la muerte fue de 23-39 meses (mediana: 35,5; media: 34,5). La muerte se produjo en todos los pacientes por neumonía grave y 4/6 niños estaban en estado de caquexia.

La historia clínica, antecedentes familiares, datos del examen neurooftalmológico, resultados del EEG y evolución de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*. Los resultados del análisis neuroquímico y de las neuroimágenes se reflejan en la *Tabla 2*. Las neuroimágenes de los pacientes 2, 6 y 3 se muestran en las *Figuras 1, 2 y 3*, respectivamente. El fondo de ojo de la paciente 6 se muestra en las *Figuras 4 y 5* en diferentes etapas evolutivas.

## DISCUSIÓN

Tabla 2. Valores enzimáticos de hexosaminidasas y neuroimágenes

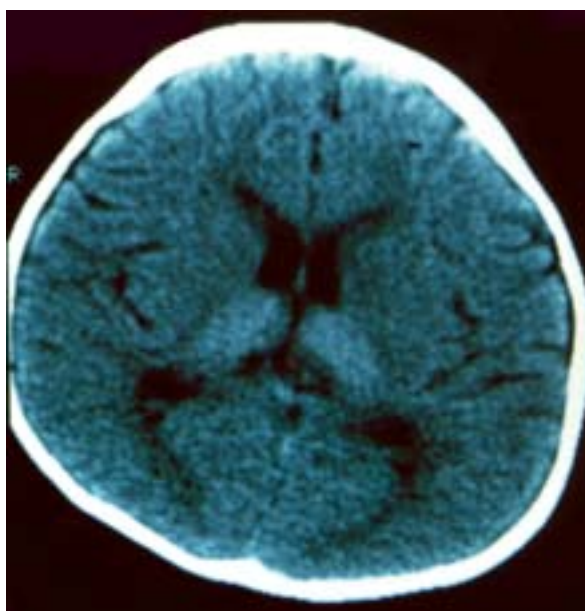
Caso	Hexosaminidasa total nm/ml/h (N: 700-2.000)	Hexosaminidasa A % (normal: 58-79)	Neuroimágenes edad (meses)
1	1.150	0,00	(11) TC: HTB simétricas
2	1.471	1,00	(9) TC: HTB simétricas
3	782	0,00	(9) TC: HTB simétricas (11) RMN T1: 1HTB simétricas. T2: 2hTB Atrofia cortical bitemporal leve
4	1.407	1,73	(11) RMN T1: 1HTB simétricas 2hTB en secuencia T2 Atrofia cortical leve
5	786	0,90	(9) RMN T1: 1HTB simétricas 2hTB en T2 Atrofia cortical bitemporal leve
6	1.347	6,4	(12) RMN T1: 1HTB simétricas 2hTB en T2

Abreviaturas: HTB: Hiperdensidades talámicas bilaterales. 1HTB: Hiperintensidades talámicas bilaterales en T1. 2hTB: Hipointensidades en T2.

La enfermedad de Tay-Sachs es una enfermedad poco frecuente en la práctica pediátrica.

En la forma infantil "clásica", la más común, los pacientes no tienen antecedentes significativos de embarazo y parto.<sup>1-3</sup> Entre el segundo y el tercer mes suele aparecer el primer signo de la enfermedad, una reacción de sobresalto exagerado al ruido con extensión de extremidades, oclusión palpebral y apertura o cierre bucal.<sup>9</sup> Este signo es constante y persistente, pero rara vez

FIGURA 1. Hiperdensidades talámicas bilaterales y simétricas en la TC del segundo paciente



constituye un motivo de alarma o consulta,<sup>3</sup> como sucedió en los pacientes 1, 3 y 4.

En todos los casos, el motivo de consulta fue la involución de las pautas madurativas. En el examen neurológico inicial, efectuado entre los 5 y 8,5 meses, se comprobó en todos los casos la coexistencia de hipotonía axial con hiperreflexia osteotendinosa. Evolucionaron hacia la espasticidad generalizada con miembros inferiores en extensión y luego presentaron tetraparesia al final del primer año o comienzos del segundo con adopción de posturas distales distónicas.

En la evaluación inicial de los 6 niños se comprobó normalidad pupilar, falta de sonrisa social y rostro inexpresivo pero con conexión psicovisual y seguimiento del objeto. En ningún caso se relataron movimientos oculares anormales preexistentes o sospecha de visión defectuosa que probablemente hubieran adelantado la consulta oftalmológica. El signo ocular de la MRC fue detectado como producto del protocolo de estudio por deterioro neuropsíquico y antes de la desconexión visual, observada entre los 10 y 13 meses de edad. La MRC, de gran valor para sospechar ETS, no es patognomónica. Se encuentra en las otras variantes de G-GM2, en la forma infantil de gangliosidosis-GM1, sialidosis (síndrome MRC-mioclonus), enferme-

dad de Niemann-Pick, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Gaucher y lipogranulomatosis de Farber.<sup>1-3,10-11</sup>

En el segundo año de vida se presentaron convulsiones de semiología muy variada y la mitad de los pacientes tuvieron más de un tipo de crisis: tónico-clónicas generalizadas (5/6) junto con espasmos infantiles (1/6), crisis gelásticas (1/6) y parciales complejas (1/6). El paciente restante sólo presentó crisis parciales motoras hemiclónicas. En todos los EEG se observó enlentecimiento generalizado de ritmos basales. El paciente 2, que presentaba espasmos infantiles, tenía solamente ondas agudas frontales asincrónicas sin trazado de hiparritmia. Los pacientes 3 y 4, ambos con EEG con paroxismos de polipuntas-onda lenta y tendencia a la atenuación paroxística de voltaje, presentaban crisis generalizadas tónico-clónicas, con crisis gelásticas el paciente 3 y solo crisis parciales motoras hemiclónicas el paciente 4. En el paciente 3 se comprobó macrocefalia mayor a 2 DE por encima de la media. En los restantes, aunque el crecimiento del cráneo se mantuvo en valores adecuados para sexo y edad, se observó el cruce ascendente de percentilos. La neuropatología explica este hallazgo ya que las neuronas corticales y de las estructuras grises centrales se encuentran distendidas, con desplazamiento nuclear excéntrico y citoplasma

FIGURA 2. RMN en corte axial y secuencia T1 de la paciente 6: Hiperintensidades bilaterales talámicas

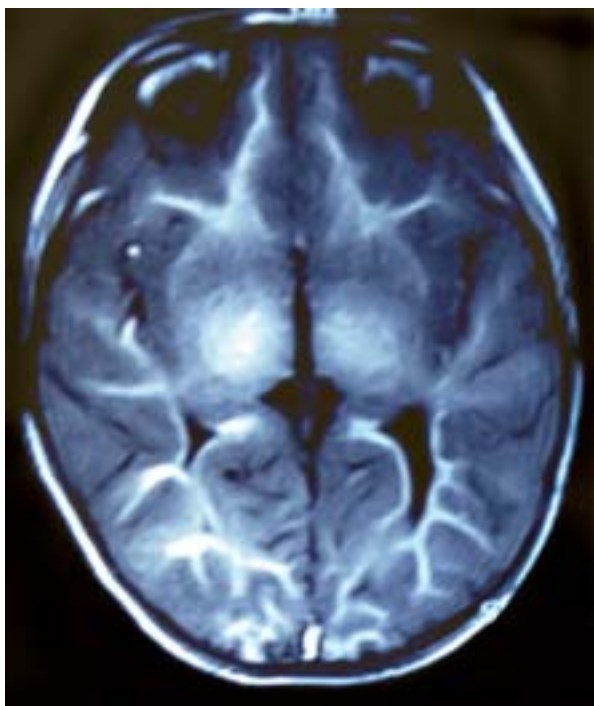
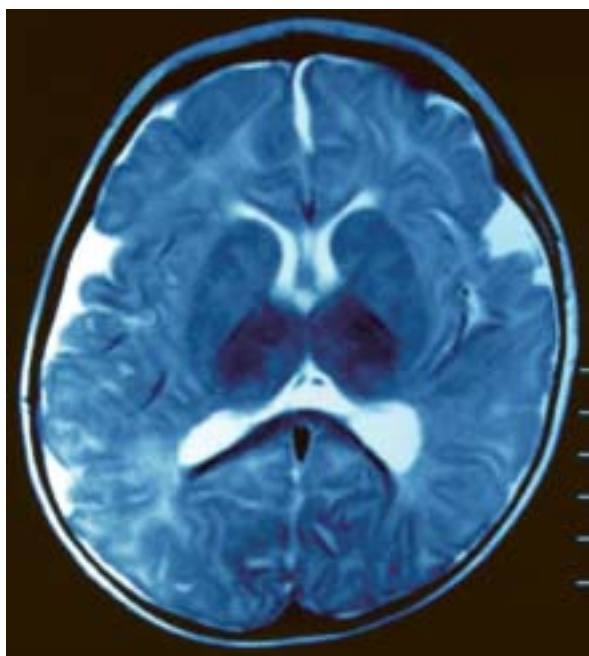


FIGURA 3. RMN en corte axial y secuencia T2 del paciente 3: Hipointensidades talámicas bilaterales con discretos signos de atrofia cortical bitemporal



ocupado por gangliósido-GM2 en cantidad 100-300 veces superior a lo normal. La sustancia no se considera tóxica para las células pero la presencia física interfiere en las funciones intracelulares y provoca la muerte neuronal con la subsiguiente desmielinización difusa, degeneración axonal y marcada gliosis reactiva, que contribuyen a incrementar la macrocefalia.<sup>1-3,12</sup>

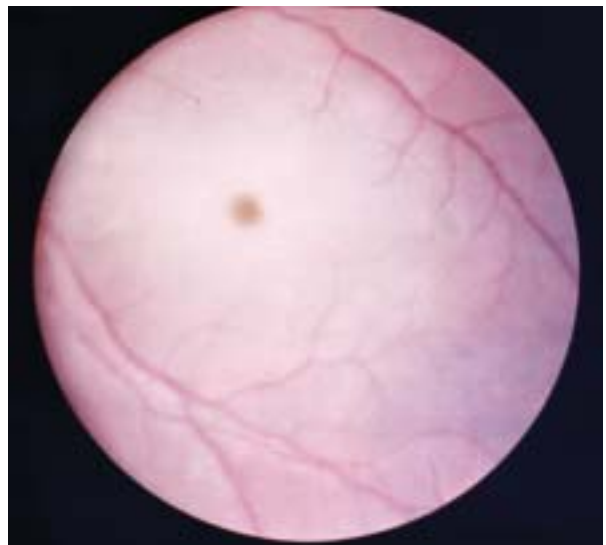
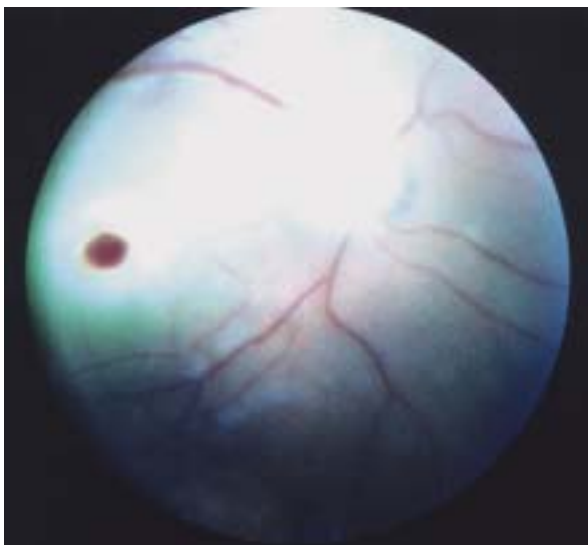
Las neuroimágenes, efectuadas entre los 9 y 11 meses de edad, detectaron variaciones de señal en tálamos ópticos de manera bilateral y simétrica en el 100% de los casos. En los pacientes 1, 2 y 3, estudiados por TC, el hallazgo consistió en hiperdensidades talámicas bilaterales homogéneas (*Figura 1*). Las hiperdensidades talámicas fueron relatadas en trabajos anteriores en el período inicial de la enfermedad como en nuestros casos<sup>13-14</sup> y también en las etapas terminales. En los niños 3, 4, 5 y 6, estudiados por RMN, se evidenciaron en secuencia T1 aumento de señal en ambos tálamos: hiperintensidades talámicas bilaterales (1HTB); mientras que la secuencia T2 mostró dichas áreas como estructuras de baja señal: hipointensidades talámicas bilaterales (2hTB) (*Figuras 2 y 3*). Imágenes análogas fueron publicadas como marcadores tempranos y específicos de G-GM2, en especial ETS y enfermedad de Sandhoff.<sup>13,17</sup> Su fisiopatogenia se explicaría por el depósito intracelular del sustrato junto a la presencia asociada de calcio.<sup>13,18</sup> En TC y en RMN han sido relatados: alteraciones de sustancia blanca, dilatación ventricular con aumento del espacio subaracnoideo (indicadores de atrofia cortical) y cambios de señal en putamen

y caudado.<sup>13,17</sup> En nuestros pacientes, el compromiso inicial en neuroimágenes se expresó en los tálamos ópticos junto a signos de atrofia cortical leve en la mitad de los casos. Estas anomalías talámicas fueron comprobadas antes de la realización del análisis neuroquímico confirmatorio de la enfermedad. Todos los pacientes habían sido estudiados entre los 5 y 7 meses con ecografías cerebrales, consideradas normales. Esto podría interpretarse como estudio no contribuyente pero puede haberse realizado precozmente antes de la aparición de la hiperecogenicidad talámica.

La ETS era considerada frecuente en niños judíos Asquenazíes o no judíos de ascendencia franco-canadiense pero actualmente es panétnica.<sup>2,8,19</sup> Nuestros pacientes no pertenecían a ninguna de las poblaciones citadas. Los dos primeros eran adoptados. No existía consanguinidad parental en los cuatro últimos, los ancestros del paciente 3 eran de origen árabe-italiano y los de la paciente 5, de origen español. Los casos 4 y 6 eran de familias nativas autóctonas. El reconocimiento precoz de la ETS es importante para el asesoramiento genético y la prevención de la enfermedad en la familia. La detección de portadores redujo notablemente la incidencia en las poblaciones en riesgo.

Actualmente, el tratamiento es sintomático pero se encuentran en investigación terapéuticas más específicas. Se ha utilizado en forma experimental N-butildeoxinojirimicin como inhibidor de la síntesis del gangliósido.<sup>20</sup> Esta terapia por reducción del sustrato y mediante miglustat se aplicó últimamente en dos niños y se logró evitar

FIGURAS 4 Y 5. "Mancha rojo cereza" en el fondo de ojo de la paciente 6 en diferentes etapas evolutivas



la aparición de la macrocefalia y enlentecer el curso evolutivo, pero resultó infructuosa para detener su desenlace letal.<sup>21</sup> También se ha progresado en la efectividad de la terapia génica a nivel laboratorio, lo que abre nuevos y esperanzados horizontes terapéuticos.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

La reacción exagerada de sobresalto en un lactante pequeño debería crear una moción de alarma.

La asociación de hipotonía con hiperreflexia generalizada resultó una constante en el examen neurológico de estos lactantes con deterioro neuropsíquico.

La presencia en neuroimágenes de alteraciones bilaterales y simétricas en núcleos talámicos es un marcador temprano de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo de ETS se fundamenta en la demostración del defecto enzimático y en los estudios moleculares, pero los hallazgos clínicos junto a las neuroimágenes comentadas juegan un rol importante para sugerir la enfermedad neuro-metabólica.

## Agradecimiento póstumo

Al doctor Néstor Chamoles, de la Fundación para el Estudio de Enfermedades Neurometabólicas de la Ciudad de Buenos Aires (FESEN) por la realización de los estudios neuroquímicos a nuestros pacientes y brindarnos su entusiasta apoyo y colaboración. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Early infantile progressive metabolic encephalopathies: clinical problems and diagnostic considerations. En: Lyon G, Adams RD, Kolodny EH, eds. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. Nueva York: McGraw-Hill 1996; 45-123.
2. Kolodny EH. The GM2 gangliosidosis. En: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Kunkel LM, eds. *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Boston: Butterworth-Heinemann 1997; 473-490.
3. Menkes JH. Metabolic diseases of the nervous system. Gangliosidosis. En: Menkes JH, Sarnat HB, eds. *Child Neurology*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 33-169.
4. Tay W. Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1881; 1:55-57.
5. Sachs B. On arrested cerebral development with special reference to its cortical pathology. *J Nerv Ment Dis* 1887; 14:541-553.
6. Svennerholm L. The chemical structure of normal human brains and Tay-Sachs gangliosides. *Biochem Biophys Res Commun* 1962; 9:436-441.
7. Myerowitz R. Tay-Sachs disease causing mutations and neutral polymorphisms in the Hex A gene. *Hum Mutat* 1997; 9:195-208.
8. McGinniss MJ, Brown DH, Fulwiler A, et al. Eight novel mutations in the HEXA gene. *Genet Med* 2002; 4: 158-161.
9. Schneck L, Maisel J, Volk BW. The startle response and serum enzyme profile in early detection of Tay-Sachs' disease. *J Pediatr* 1963; 65:749-756.
10. Spaeth GL. Inborn errors of metabolism affecting the eye. Macular lesions. En: Harley RD, ed. *Pediatric Ophthalmology*. Filadelfia: WB Saunders 1983; 1095-1105.
11. Kivlin JD, Sanborn GE, Myers GG. The cherry-red spots in Tay-Sachs and other storage diseases. *Ann Neurol* 1985; 17:356-360.
12. Brady RO. Disorders of Lipid Metabolism. En: Berg BO, ed. *Neurologic aspects of Pediatrics*. Boston: Butterworth-Heinemann 1992; 145-165.
13. Brismar J, Brismar G, Coates R, et al. Increased density of the thalamus on CT scans in patients with GM2 gangliosidosis. *Am J Neurol Radiol* 1990; 11:125-130.
14. Fukumizu M, Yoshikawa H, Takashima S, et al. Tay-Sachs disease: progression of changes on neuroimaging in four cases. *Neuroradiology* 1992; 34:483-6.
15. Yoshikawa H, Yamada K, Sakuragawa N. MRI in the early stage of Tay-Sachs disease. *Neuroradiology* 1992; 34:394-395.
16. Mugikura S, Takahashi S, Higano S, et al. MR findings in Tay-Sachs disease. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:551-5
17. Yüksel A, Yalçinkaya C, Islak C, et al. Neuroimaging findings of four patients with Sandhoff disease. *Pediatr Neurol* 1999; 21:562-5.
18. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, et al. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res* 1988; 41:205.
19. Myerowitz R, Hogikyan ND. Different mutations in Ashkenazi Jewish and non-Jewish French Canadians with Tay-Sachs disease. *Science* 1986; 232:1646-1648.
20. Platt FM, Neises GR, Reinkensmeier G, et al. Prevention of lysosomal storage in Tay-Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science* 1997; 276:428-431.
21. Bembé B, Marchetti F, Guerçi VI, et al. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology* 2006; 66:278-280.
22. Cachon-González MB, Wang SZ, Lynch A, et al. Effective gene therapy in an authentic model of Tay-Sachs-related diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:73-10378.