

Gangliosidose GM1 infantil – relato de caso

Child GM1 Gangliosidosis – Case Report

Andréia Farias Alquimim¹; Bárbara Pessoa de Matos²; Renato Vilas Boas Antunes³; Luciana Valadares Cavalcanti³; Thamiris Barreiros dos Santos⁴; Augusto Castelli von Atzingen⁵

¹Médica residente em Radiologia e Diagnóstico por Imagem no hospital das Clínicas Samuel Libânio - HCSL. Pouso Alegre, MG – Brasil.

²Médica radiologista, Fellow de Radiologia Geral no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - BP. São Paulo, SP – Brasil.

³Médicos radiologistas na Santa Casa de Montes Claros. Montes Claros, MG – Brasil.

⁴Enfermeira formada pela Universidade do Vale do Sapucaí - UNIVÁS. Pouso Alegre, MG – Brasil.

⁵Radiologista-Preceptor no Hospital das Clínicas Samuel Libânio, PhD na Universidade Federal de São Paulo e Docente na Universidade Federal de Alfenas e Universidade do Vale do Sapucaí – UNIVÁS. Pouso Alegre, MG – Brasil.

Endereço para Correspondência

Andréia Farias Alquimim
Avenida Coronel Alfredo Custódio de Paula, 320, Centro
37550-000 - Pouso Alegre – MG [Brasil]
andreiaalquimim@hotmail.com

Resumo

Introdução: A gangliosidose é uma doença caracterizada pelo acúmulo do substrato gangliosídeo nos lisossomos devido à deficiência da enzima beta-galactosidase. É uma desordem rara, estimando-se uma incidência na população de 1:100.000 a 200.000. Clinicamente os pacientes apresentam graus variados de neurodegeneração e alterações esqueléticas, categorizadas pela gravidade e atividade residual da beta-galactosidase, podendo ocorrer dismorfismo facial, hepatoesplenomegalia, displasia esquelética, manchas maculares vermelhas, cegueira e até morte precoce. O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor associada à degeneração do sistema nervoso central, pode levar o paciente a um quadro de hipotonia muscular generalizada progressiva, evoluindo para espasticidade e crises convulsivas. **Objetivo:** Relata-se caso de paciente masculino, apresentando alterações no desenvolvimento neuropsicomotor desde os oito meses, com elucidação diagnóstica através da clínica, exames de imagem e laboratoriais. **Método:** Busca em bancos de dados digitais artigos científicos que discorram sobre a gangliosidose. **Resultados/Conclusão:** A gangliosidose é uma desordem rara, o que torna o relato de caso importante como fonte de pesquisa.

Descritores: Gangliosidose; Infantil; Gangliosídeo.

Abstract

Introduction: Gangliosidosis is a disease characterized by accumulation of the ganglioside substrate in lysosomes due to beta-galactosidase enzyme deficiency. It is a rare disorder, with an incidence of 1: 100,000 to 200,000. Clinically the patients present varying degrees of neurodegeneration and skeletal changes, categorized by the gravity and residual activity of beta-galactosidase, being able to occur facial dysmorphism, hepatosplenomegaly, skeletal dysplasia, red macular spots, blindness and early death. **Objective:** Delayed neuropsychomotor development associated with degeneration of the central nervous system may lead the patient to progressive generalized muscular hypotonia, evolving into seizures and convulsive seizures. We report a case of male patient, presenting changes in neuropsychomotor development since eight months of age, with diagnostic elucidation through clinical exam, imaging and laboratory tests. **Method:** Search in digital databases for scientific articles that discuss gangliosidoses. **Results/conclusion:** Gangliosidosis is rare disorder, which makes reporting an important source of research.

Key words: Gangliosidosis; Infantile; Ganglioside..

Introdução

A gangliosidose GM1 é uma doença caracterizada pelo acúmulo do substrato gangliossídeo nos lisossomos devido deficiência da enzima beta-galactosidase, é uma desordem rara, estimando-se uma incidência de 1:100.000-200.000¹. Clinicamente os pacientes apresentam graus variados de neurodegeneração e alterações esqueléticas¹.

Material e métodos (relato de caso)

Relata-se caso de paciente masculino, um ano, nascido com 37 semanas, 3260 gramas, Apgar 9/10, com boa evolução e sem intercorrências na gestação, sem alterações no período neonatal, com amamentação em seio materno até os seis meses, apresentando quadro de alteração no desenvolvimento neuropsicomotor percebido pelos pais desde os seis meses, no qual o paciente iniciou quadro inicial de hipotonia, não conseguindo manter-se sentado, posteriormente confirmada pela Escala de Denver aos oito meses. O quadro evoluiu com progressão da hipotonia, agora generalizada; perda de contato visual, disfagia e posteriormente, crises convulsivas. Foi evidenciada além presença de hepatoesplenomegalia através de exames ecográficos. A tomografia computadorizada do crânio (figura 1) evidenciou hiperdensidade talâmica espontânea bilateral associada à hipotrofia frontotemporal e hipodensidade subcortical mais acentuadamente em lobos temporais. Na ressonância magnética (figura 2 e 3) foi observada hipomielinização difusa da substância branca subcortical, periventricular dos núcleos da base e dos centros semiovais, caracterizadas por hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR, bem como hipointensidade de sinal em T2 e hipersinal em T1 na topografia dos tálamos.

Além disso, foram realizados exames laboratoriais como a pesquisa de beta-galactosidase no sangue periférico (fibroblastos e plasma),

com aumento dos valores séricos de quitotriosidase (610 nmol/h/ml) e neuroaminidase (73 nmol/h/ml) e redução de beta-galactosidase (5,0 nmol/h/ml) ; e biópsia cutânea que confirmaram o diagnóstico de Gangliosidose GM1.

Discussão

A gangliosidose tipo 1 é um distúrbio caracterizado pela deficiência da enzima beta-galactosidase, gerando acúmulo de gangliosídios no cérebro e em órgãos viscerais². A deficiência dessa enzima gera duas entidades clínicas envolvendo medula óssea ou sistema nervoso central³.

São três as principais variantes clínicas categorizadas pela gravidade e atividade residual da beta-galactosidase¹. O tipo I ou infantil revela rápido comprometimento psicomotor com surgimento seis meses após nascimento, com envolvimento generalizado do sistema nervoso central (SNC), dismorfismo facial, hepatoesplenomegalia, displasia esquelética, manchas maculares vermelhas, cegueira e morte precoce.^{4,5} O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor associada à degeneração do SNC pode levar o paciente a um quadro de hipotonia muscular generalizada progressiva, evoluindo para espasticidade associado à crises convulsivas.⁵

Já os tipos II (forma infantil/juvenil) e III (adulto) possuem início mais tardio, sendo que na primeira as manchas maculares e hepatoesplenomegalia tendem a ser ausentes e na última há envolvimento localizado do SNC, bem como distonia, distúrbio da marcha e fala⁶.

No caso da forma infantil, dificuldades respiratórias e broncopneumonias repetitivas são geralmente a causa do óbito, que ocorre usualmente aos dois anos de idade.

O diagnóstico da doença é feito pela história clínica, dosagem da atividade enzimática ou identificação bioquímica do metabólito acumulado¹. A identificação bioquímica do metabólito poderá ser realizada por biópsias viscerais, comprovando a presença intracelular de glicoprotéi-



Figura 1: Corte axial de tomografia de crânio sem contraste evidenciando hipotrofia frontotemporal e hipodensidade subcortical

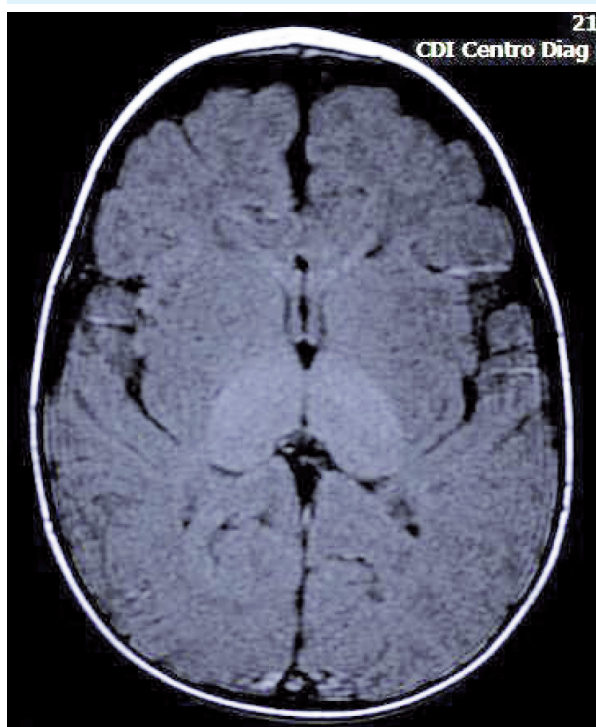


Figura 3: Ressonância magnética, em ponderação FLAIR, no corte axial, evidenciando hiperdensidade talâmica

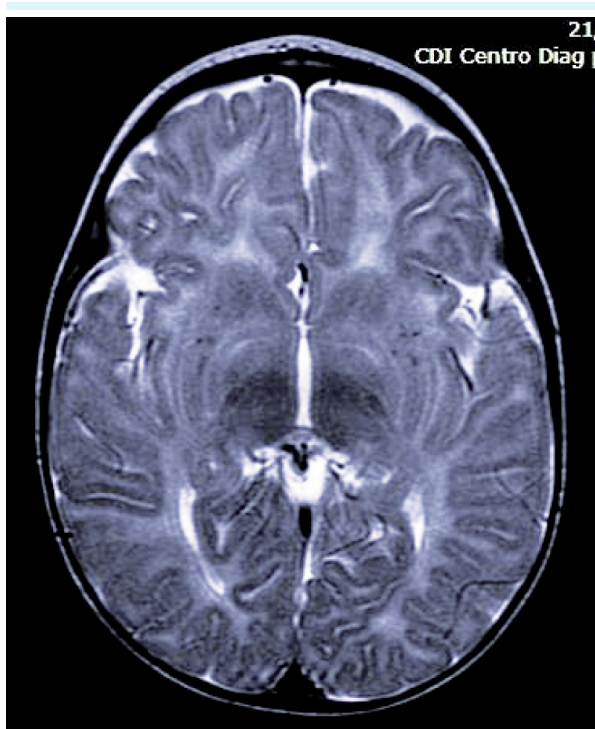


Figura 2: Ressonância magnética na sequência ponderada em T2, evidenciando hipotrofia frontotemporal

nas e oligossacarídeos⁷. A confirmação diagnóstica também pode-se dar por exame de urina, revelando aumento da excreção dessas mesmas substâncias por cromatografia⁸. No nosso caso, a confirmação foi realizada através da biópsia cutânea e com a dosagem sorológica plasmática e de fibroblastos de elementos característicos.

Os achados de neuroimagem raramente são mencionados. Dentre eles, são descritos a mielinização retardada, assim como uma aparência anormal da substância branca subcortical, bem como da cápsula interna e gânglios basais. Na tomografia computadorizada do crânio também pode ser evidenciada hiperdensidade talâmica, que pode ser simétrica e bilateral. A ressonância magnética geralmente apresenta hipossinal dos tálamos nas sequências ponderadas em T2^{9,10}, achados os quais também estão presentes no caso descrito.

Não há nenhum tratamento específico, sendo as intervenções adotadas essencialmente sintomáticas e paliativas, focando no aconselhamento genético e no atendimento global ao

paciente. Estão sendo desenvolvidas terapias experimentais, tais como o transplante de células tronco hematopoiéticas e terapia gênica, sem comprovação científica até o momento¹¹.

Conclusão

A Gangliosidose GM1 infantil é uma moléstia rara, porém apresenta-se ainda em fase de estudo, visto que mesmo com confirmações de seu diagnóstico por sorologia, biópsias teciduais ou caracteres clínicos e de imagem, esses últimos são pouco relatados na literatura e ainda não foi descoberta uma forma de tratamento específico para tal afecção.

Referências:

- García IH, Díaz FS, Hernández DC, Portarles LM, Gonzáles JLD, Pádrón OC. Gnangliosidosis generalizada Tipo 1. *Rev Cubana de pediatria*. 2014; 86 (1): 103-107.
- Yoshida K, Oshima A, Sakuraba H. GM1 gangliosidosis em adultos: análise clínica e molecular de 16 japoneses. *Ann Neurol*. 1992; 31: 328-32
- Morita M, Saitos S, Ikeda K, et al. Base estrutural da gangliosidose GM1 e doença de Mórquio B. *J Hum Genet*. 2009; 54: 510-515.
- Ludwig FS. Gangliosidose GM1: aspectos clínicos e moleculares da população brasileira e a busca de novas terapias para o tratamento da doença. Porto Alegre, 2012. 99 p. Dissertação (Doutorado em Ciências – Genética e Biologia Molecular) – Programa de Pós graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.
- Vellodi A: Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol*. 2005; 128 (4): 413-431.
- Brunetti-pierre N, Scaglia F: Molecular genetics and Metabolism. *Mol Genet Metab*. 2008; 94 (4): 391-396;
- Haward C, Patel HC, Manohar SG, Lyon AR. Gene therapy for GM1 gangliosidosis: challenges of translational medicinal. *Ann Transl Med*. 2015; 3 (1).
- Callahan JW: Molecular basis of GM1 Gangliosidosis and Morquio B disease type B. Structure–function studies of beta-galactosidase and the nonlysosomal beta-galactosidase-like protein. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1445: 85-103.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17052929> [Acesso em 07 de fevereiro de 2017].
- <http://medind.nic.in/ibv/t15/i2/ibvt15i2p155.pdf> [Acesso em 07 de fevereiro de 2017].
- Farrell DF, MacMartin MP: GM1 gangliosidose enzymatic variation in a single family. *Ann Neurol*. 1981; 9: 231.