

Déficit de GABA transaminasa

Colaboradores

Phillip L Pearl, autor (Boston Children's Hospital y Harvard Medical School)

Mark L. Schomer, autor (Boston Children's Hospital y Harvard Medical School)

Dr. K Michael Gibson, autor (Boston Children's Hospital y Harvard Medical School)

Tyler Reimschisel, editor (Vanderbilt University)

Los autores y el editor declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fechas de publicación

Primera publicación el 21 de marzo de 1994. Última actualización el 1 de agosto de 2014. Expira el 1 de agosto de 2017.

Puntos clave

- El déficit de GABA transaminasa se hereda como un trastorno autosómico recesivo.
- Este trastorno se caracteriza por unos niveles altos de GABA en el suero y el LCR.
- Los pacientes manifiestan anomalías en el desarrollo y convulsiones.
- Solo existen 3 casos confirmados y publicados de déficit de GABA transaminasa.

Nota histórica y nomenclatura

El déficit de GABA transaminasa fue diagnosticado por primera vez en 2 de 4 hermanos de una familia flamenca (Jaeken y otros, 1984). Solo la niña, que falleció cuando tenía 2 años, fue confirmada enzimáticamente. Un hermano mayor con una sintomatología clínica similar falleció antes que ella cuando tenía 1 año. Desde entonces, se ha informado de otro paciente confirmado, sin parentesco con esta familia (Tsuji y otros, 2010).

Manifestaciones clínicas

Todos los pacientes manifestaron trastornos convulsivos, retraso psicomotor, hipotonía, hiperreflexia, letargo y crecimiento acelerado.

Los hallazgos clínicos en la familia con el caso índice fueron convulsiones neonatales, letargo, hipotonía, hiperreflexia, alimentación deficiente, gran retraso psicomotor y llanto agudo (Jaeken y otros, 1984; Gibson y otros, 1986; Jaeken, 1990; Jaeken y otros, 1990; Gibson, 1990; Nutzenadel, 1990; Jakobs y otros, 1993; Scriver y Gibson, 1995). En ambos hermanos, se observó crecimiento lineal y del perímetro cefálico acelerados. En cambio, la altura y el perímetro cefálico de los progenitores eran normales. El crecimiento acelerado es congruente con los efectos estimuladores del GABA sobre la hormona del crecimiento. A la edad de dos años, la niña se encontraba 4 cm por encima del percentil 97 y su perímetro cefálico se situaba en el percentil 75. Durante las últimas 6 semanas de vida, el niño mostró un aumento acelerado del perímetro cefálico, que pasó del percentil 50 al 97. La adiposidad y la hepatomegalia intermitente se observaron en la probando. El primer hijo de dichos

progenitores falleció 5 días después de su nacimiento por causas desconocidas; el segundo hijo está sano. El EEG de la niña fue normal a las 2 semanas de edad; a los 7 meses mostró un predominio de actividad beta de bajo voltaje con descargas epileptiformes intermitentes; y a los 2 años, paroxismos epileptiformes generalizados. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales estaban ausentes a los 2 años de edad. En la TC de ambos hermanos se observó una gran dilatación ventricular, así como el aumento de los espacios cisternales y sulcales.

El último paciente diagnosticado fue una niña de 6745 gramos de padres japoneses no consanguíneos (Tsuji y otros, 2010). Ambos progenitores y una hermana de 6 años estaban sanos y no existía ningún antecedente familiar de trastornos neurológicos. No hubo complicaciones en el parto y la paciente tuvo un primer periodo de lactancia normal, pero en la exploración de los 7 meses se observó hiperreflexia, retraso psicomotor, hipotonía, endotropía intermitente bilateral y reflejo de Babinski positivo. No se detectaron rasgos dismórficos. A los 8 meses, la paciente fue hospitalizada por una pérdida de consciencia tras una enfermedad febril, y posteriormente desarrolló insuficiencia respiratoria y necesitó ventilación mecánica. Empezó a experimentar mioclonías segmentarias que no pudieron ser completamente controladas con fenobarbital, clonazepam, valproato sódico o midazolam. El EEG a los 8 meses mostró una actividad difusa de punta-onda con periodos de supresión de la actividad de fondo de 1 a 2 segundos. A los 11 meses de edad, la paciente experimentó insuficiencia respiratoria crónica, y la enfermedad febril dio lugar a neurodegeneración caracterizada por distonía generalizada, opistótonos y mioclonía segmentaria constante. Los niveles de GABA libre en el suero, el LCR, y el tejido cortical eran elevados, mientras que la actividad de la GABA transaminasa estaba disminuida. La TC fue normal y la RMN cerebral sugirió un ligero retraso en la mielinización, pero no se observaron anomalías estructurales. Esta paciente seguía con vida a los 28 meses de edad.

Los hallazgos diagnósticos incluyen un aumento significativo de los niveles de GABA (libre y total) y de beta-alanina en el plasma y en el LCR, así como una disminución de la actividad enzimática de la GABA transaminasa. Tanto en la niña del caso índice como en el último caso sin relación de parentesco, el GABA libre en el LCR fue el marcador biológico más elevado con unos niveles 60 veces y 16 veces, respectivamente, por encima de lo normal, aunque el GABA unido en el LCR y en el plasma y el GABA libre en el plasma también estaban notablemente elevados (al menos 3 veces por encima del nivel normal) (Jaeken y otros, 1984; Jakobs y otros, 1993; Tsuji y otros, 2010). Cabe destacar que las concentraciones de aminoácidos plasmáticos en el niño de la familia con el caso índice eran normales (las concentraciones de aminoácidos en el LCR no se midieron en el último caso diagnosticado). Por lo tanto, la clave para detectar el déficit de GABA transaminasa reside en la determinación exacta de las concentraciones de aminoácidos en el LCR. La determinación de los aminoácidos urinarios puede ser útil en el diagnóstico diferencial y subraya la necesidad de determinar los aminoácidos plasmáticos y en el LCR. Recientemente, Tsuji y colaboradores utilizaron la espectroscopia cuantitativa protónica de resonancia magnética nuclear (RMN-1H) para detectar el aumento significativo de la concentración de GABA en los ganglios basales de su paciente con vida (Tsuji y otros, 2010). El diagnóstico definitivo se puede hacer midiendo la actividad de GABA transaminasa en el hígado, en los linfocitos aislados de sangre total o en linfoblastos en cultivo transformados por el virus de Epstein-Barr (Gibson y otros, 1985).