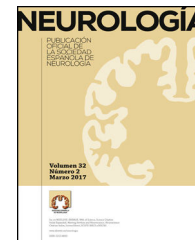




SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEUROLOGÍA

# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## CARTAS AL EDITOR

### Enfermedad de Danon y nueva mutación del gen LAMP-2 en una familia española



### Danon disease and a new mutation of the LAMP-2 gene in a Spanish family

*Sr. Director:*

La enfermedad de Danon es un raro trastorno de herencia dominante ligada al cromosoma X, caracterizado por la tríada de discapacidad intelectual miopática y miocardiopatía hipertrófica. Puede asociar variable retinopatía u otra afectación ocular. Inicialmente fue considerada como una variante de la glucogenosis tipo II con actividad normal de maltasa ácida<sup>1</sup>. Posteriormente se observó que no siempre se acumulaba glucógeno y que había una deficiencia de una proteína estructural de los lisosomas (LAMP-2) cuyo papel no se conoce bien<sup>2</sup>. Avances más recientes pusieron de manifiesto que esta enfermedad es una forma de miopática autofágica vacuolar. Las vacuolas son autolisosomas rodeados de proteínas sarcolémicas, lámina basal y actividad de acetil colinesterasa<sup>3</sup>. Hasta la fecha se han descrito más de 30 mutaciones diferentes del gen de la proteína LAMP-2 y con diferentes mecanismos de acción<sup>4</sup>.

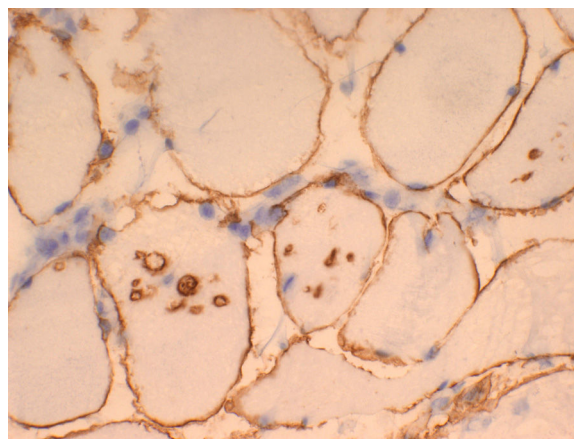
Nosotros hemos estudiado una familia con madre e hijo afectados por esta enfermedad y encontramos una mutación nueva de dicho gen.

Niño con historial de deterioro psicomotor tras un desarrollo normal desde los 7 años, así como torpeza de extremidades y síntomas de intolerancia al ejercicio. En la exploración general había *epicantus*, paladar ojival y pabellones auriculares alados. Sufría síntomas de hiperactividad y bulimia que mejoraron con metilfenidato. En la analítica había elevación constante de la CPK (entre 400 y 1.000 U/l) y de las transaminasas GOT y GPT (por encima de 200 U/l). El EMG fue normal. El cariotipo y el estudio genético del cromosoma X frágil no revelaron alteraciones. El estudio por MLPA de mutaciones de la distrofina no mostró deleciones ni duplicaciones. El test de la gota seca para la enfermedad de Pompe fue negativo. Tras estudios cardiológicos normales, desarrolló un QRS estrecho con amplitud aumentada de las ondas R en precordiales en el ECG, presentó episodios de taquicardia y el ecocardiograma evidenció una miocardiopatía hipertrófica con función ventricular conservada.

Su madre padeció una miocardiopatía dilatada posparto y necesitó trasplante cardíaco, pero en su momento no se conocía la causa que la originó. El paciente tiene una hermana asintomática.

Se realizó biopsia muscular a los 11 años, y en la muestra se objetivó la presencia de vacuolas basófilas rodeadas de proteínas sarcolémicas como distrofina, utrofina, emerina y sarcoglicanos (fig. 1). No se encontraron acúmulos de glucógeno. La inmunohistoquímica para la proteína LAMP-2 resultó negativa, pero con algún artefacto de descongelación. Seguidamente se procedió al estudio genético molecular con secuenciación automática y electroforesis capilar (Hospital Meixoeiro de Vigo) encontrándose una mutación en el en el exón 8 del gen LAMP-2, A314GfsX2, no descrita previamente. En la madre se encontró la misma mutación, pero en la hermana el estudio genético fue normal. Actualmente tiene 15 años, su situación clínica está estable y sigue controles con asiduidad por los servicio de cardiología y neurología.

La enfermedad de Danon tiene una prevalencia menor de un caso por millón. El diagnóstico se lleva a cabo a raíz de los síntomas neurológicos o cardiológicos. En la serie más larga publicada hasta ahora con 82 casos se encontró retraso mental en el 100%, miocardiopatía en el 88% y debilidad muscular en el 80%. Los síntomas son menos severos en las mujeres que en los varones y comienzan más tarde. Combinando estos 82 casos con otros 63 publicados



**Figura 1** Músculo cuádriceps. Inmunohistoquímica para distrofina en la que se ven las vacuolas realzadas.

previamente se observó que las edades del primer síntoma, trasplante cardíaco y muerte fueron 12, 18 y 19 años en los varones, y 28, 33 y 34 en las mujeres, respectivamente<sup>4</sup>.

La sospecha clínica de esta enfermedad es importante porque los problemas cardiológicos se pueden tratar<sup>5</sup>. En un estudio de 50 pacientes con miocardiopatía hipertrófica y estudio genético negativo para mutaciones en 9 genes sarcómicos se encontraron 2 casos con enfermedad de Danon, lo que supone un 1% de los 197 pacientes iniciales que pasaron un cribado de miocardiopatía hipertrófica<sup>6</sup>.

La existencia de hiperCKemia con discapacidad intelectual se da en las distrofinopatías, especialmente la enfermedad de Duchenne, y en la enfermedad de Danon, y puede haber discreta elevación de CK en la distrofia miotónica congénita. Sin embargo deben contemplarse otras causas, pues dada la elevada prevalencia de la discapacidad intelectual, puede darse su asociación casual con cualquier otra miopatía.

Destacamos la importancia del estudio de las hiperCKemias persistentes significativas, que en ausencia de diagnóstico debe incluir la biopsia muscular. Destacamos así mismo la necesidad del control cardiológico en diversas miopatías que pueden asociar miocardiopatía y la vigilancia de miopatías en familias con cardiomiopatías sin diagnóstico etiológico establecido.

## Bibliografía

1. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31:51–7.
2. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406:906–10.
3. Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, Arikawa-Hirasawa E, Tanaka M, Yan C, et al. Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:513–22.
4. Boucek D, Jinkovic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011;13:563–8.
5. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: Clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7:843–9.
6. Charron P, Villard E, Sebillon P, Laforêt P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: A systematic survey. *Heart*. 2004;90:842–6.

P.J. Modrego<sup>a,\*</sup>, F.J. López-Pisón<sup>b</sup> y J. Alfaro<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Neuropediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pmpjmp@gmail.com](mailto:pmpjmp@gmail.com) (P.J. Modrego).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.003>

0213-4853/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

## Diabetes y alteraciones motoras



### Diabetes and motor impairments

Sr. Editor:

Presentamos el caso clínico de una mujer de 88 años, natural de España, con hipertensión arterial tratada con amilorida/hidroclorotiazida como antecedente de interés, llevada a urgencias por disminución del nivel de consciencia, agitación y desorientación temporal. El servicio médico domiciliario objetiva glucemia superior a 500 mg/dl, administrándole insulina regular y la traslada a urgencias. Los 2 meses previos presentó polidipsia y poliuria, con disminución de ingesta de alimentos sólidos. No presentaba fiebre ni otra sintomatología. En la exploración las constantes eran normales, con ligera deshidratación, exploración cardio-pulmonar y abdominal normal, sin edemas en miembros inferiores. Como único hallazgo en la exploración, además de la deshidratación, una desorientación temporal en la exploración neurológica, manteniéndose orientada en espacio y persona. Como pruebas complementarias de la urgencia destacan electrocardiograma y radiografía de tórax, sin datos de

interés; bioquímica de sangre, con glucemia 661 mg/dl, creatinina 1,88 mg/dl, urea 64 mg/dl; hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia; analítica de orina sin cuerpos cetónicos; sedimento urinario con intensa bacteriuria; y gasometría venosa, con acidosis (pH 7,27) metabólica (HCO<sub>3</sub> 18,8). Tras la primera dosis antibiótica (amoxicilina/ácido clavulánico) y normalizar glucemia con bomba de perfusión continua de insulina regular, encontrándose la paciente orientada en las 3 esferas y normohidratada, se decide el ingreso en medicina interna con los diagnósticos: descompensación hiperglucémica simple en paciente con diabetes mellitus de primera aparición con acidosis metabólica no cetósica, fracaso renal agudo de probable origen prerrenal, infección del tracto urinario y síndrome confusional agudo resuelto. En planta presenta buena evolución clínica y bioquímica. Se inicia tratamiento con insulina basal, con buenos controles glucémicos. Durante su estancia comenzó a presentar movimientos coreicos en hemicuerpo derecho, inicialmente discretos, que posteriormente se intensificaron, por lo que se solicitó tomografía computarizada (TC) craneal, que no mostró alteraciones significativas, e interconsulta a neurología, que completó estudio con resonancia magnética (RM), en la que no se encuentran lesiones en ganglios basales. Con el diagnóstico de movimientos