Caso clínico

Vol. 92, No. 6 • Noviembre-Diciembre 2025
pp 241-246

doi: 10.35366/122761

Recibido: 20/12/2025
Aceptado: 10/02/2026

Revista Mexicana de PEDIATRÍA

Cataplejía gelástica como presentación atípica de fucosidosis tipo II: primer reporte en el mundo y con nueva variante en el gen *FUCA1*

Gelastic cataplexy as an atypical presentation of fucosidosis type II: first report in the world and with a new variant in the FUCA1 *gene*

Alan Cárdenas-Conejo,[*,**,+] Karen Jacuinde-Trejo,[‡,**,+] Erick Alberto Rivera-Comparán,[§,**] Alejandra Aguilar-Gallardo,[¶,**] Diana Michelle Cantellano-García[‖,**]

** Departamento Clínico de Genética Médica. ORCID: 0000-0002-3155-1193; ‡ Departamento Clínico de Genética Médica. ORCID: 0009-0005-2584-9443; § Clínica de Errores Innatos del Metabolismo; ¶ Departamento Clínico de Genética Médica; ‖ Servicio de Neurología Pediátrica. ** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.*
+ Ambos son primer autor del artículo.

RESUMEN

Introducción: describimos el primer caso a nivel mundial de fucosidosis tipo II con cataplejía gelástica como presentación clínica atípica, junto con el hallazgo de una nueva variante patogénica en el gen *FUCA1*. **Descripción del caso:** paciente femenino quien a los 36 meses de edad inició con alteración en el neurodesarrollo, talla baja, infecciones respiratorias recurrentes y angioqueratomas en manos. Además, desde los cuatro años presentó episodios transitorios de pérdida de tono muscular desencadenados por la risa, compatibles con cataplejía gelástica. Después de varios años de dar seguimiento, hasta los 16 años, mediante secuenciación de nueva generación, se identificó una nueva variante sin sentido en estado homocigoto descrita como NM_000147.5*(FUCA1)*:c.551C>G (p.Ser184Ter), con lo cual se estableció el diagnóstico definitivo de fucosidosis tipo II. **Conclusiones:** con los datos clínicos de esta paciente, se amplía el espectro fenotípico de la fucosidosis tipo II al incluir la cataplejía gelástica. Este caso debe alertar para considerar ciertos datos clínicos atípicos en el diagnóstico diferencial de enfermedades lisosomales, subrayando la necesidad del diagnóstico molecular para resolver retos diagnósticos,

ABSTRACT

Introduction: *we describe the first case worldwide of fucosidosis type II with gelastic cataplexy as an atypical clinical presentation, along with the discovery of a novel pathogenic variant in the* FUCA1 *gene.* ***Case description:*** *a female patient presented at 36 months of age with neurodevelopmental delay, short stature, recurrent respiratory infections, and angiokeratomas on her hands. In addition, since the age of four, she had experienced transient episodes of muscle weakness triggered by laughter, consistent with gelastic cataplexy. After several years of follow-up, until age 16, a novel homozygous nonsense variant, described as NM_000147.5*(FUCA1)*:c.551C>G (p.Ser184Ter), was identified by next-generation sequencing, establishing the definitive diagnosis of fucosidosis type II.* ***Conclusions:*** *with this patient's clinical data, the phenotypic spectrum of fucosidosis type II is broadened to include gelastic cataplexy. This case should serve as a warning to consider certain atypical clinical features in the differential diagnosis of lysosomal storage diseases, underscoring the need for molecular diagnostics to resolve diagnostic challenges and provide appropriate management and genetic counseling.*

Correspondencia: Alan Cárdenas-Conejo. E-mail: alan.cardenasc@imss.gob.mx
Citar como: Cárdenas-Conejo A, Jacuinde-Trejo K, Rivera-Comparán EA, Aguilar-Gallardo A, Cantellano-García DM. Cataplejía gelástica como presentación atípica de fucosidosis tipo II: primer reporte en el mundo y con nueva variante en el gen *FUCA1*. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(6): 241-246. https://dx.doi.org/10.35366/122761

a fin de poder brindar el manejo específico y asesoramiento genético apropiado.

Palabras clave: fucosidosis, cataplejía gelástica, *FUCA1*, enfermedad de depósito lisosomal, México.

Keywords: *fucosidosis, gelastic cataplexy,* FUCA1, *lysosomal storage disease, Mexico.*

Abreviaturas:
ACMG = Colegio Americano de Genética Médica y Genómica
EIM = errores innatos del metabolismo
ENP-C = Niemann-Pick tipo C
NGS = *Next Generation Sequencing* (secuenciación de nueva generación)

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de trastornos monogénicos que resultan de alteraciones funcionales en una proteína o molécula perteneciente a una vía metabólica específica.[1] Se ha estimado una prevalencia mundial de 50.9 por cada 100,000 recién nacidos vivos.[2] Los EIM se dividen en tres grupos: 1) defectos energéticos, 2) trastornos de intoxicación y 3) trastornos de almacenamiento.[3] En esta última categoría se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, caracterizadas por acúmulo multisistémico de oligosacáridos, polisacáridos, glicolípidos, entre otros.[4]

La fucosidosis es una enfermedad de depósito lisosomal causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen *FUCA1*, localizado en 1p36.11. Dicho gen codifica la enzima alfa-L-fucosidasa, cuya deficiencia genera acumulación de glicolípidos y glicoproteínas ricas en fucosa (azúcar libre, componente de los oligosacáridos).[5] Mundialmente se ha reportado una prevalencia menor a 1/200,000 nacidos vivos, y hasta el 2023 se habían reportado alrededor de 200 casos en la literatura.[6,7]

Se distinguen dos tipos: el tipo I, debuta en promedio a los seis meses de edad con un rápido deterioro neurológico que conduce a la muerte antes de los 10 años de edad; y el tipo II, inicia entre los 14-18 meses de edad con progresión lenta y deterioro neurológico moderado, incluso hasta la etapa adulta.[8] Las manifestaciones clínicas son: retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, angioqueratoma *corporis* difuso, cuadriplejía espástica, facies poco fina, infecciones recurrentes, disostosis múltiple, crisis epilépticas y otras alteraciones del sistema nervioso central (SNC).[9]

La cataplejía es un episodio de atonía en la musculatura esquelética de inicio craneocaudal, súbito y con duración de segundos a minutos, sin alteración del estado de alerta. Puede ser desencadena por estímulos emocionales y se ha relacionado a diferentes condiciones de origen genético, entre ellas la enfermedad Niemann-Pick tipo C (ENP-C).[10] De manera particular, la cataplejía desencadenada por risa se denomina cataplejía gelástica, del griego *gelastikos*, que significa "risa".[11] Hasta ahora, la cataplejía gelástica no ha sido reportada como parte del cuadro clínico de la fucosidosis.

Presentamos un caso de fucosidosis a fin de resaltar la variabilidad del espectro clínico, así como la importancia de identificar una presentación atípica, y cómo un diagnóstico temprano ayuda al asesoramiento genético y un manejo integral.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de siete años que acude por primera vez a consulta de genética médica. Fue producto de la segunda gesta, cuyo embarazo se resolvió sin complicaciones. Consanguinidad en tercer grado.

Logró bipedestación a los 12 meses de edad y la marcha independiente a los 18 meses. A los dos años presentó interrupción del desarrollo del lenguaje, y a los tres años cursó con regresión en la marcha, requiriendo asistencia para deambular. Además, se refirió la aparición progresiva de máculas difusas violáceas, inicialmente en región palmoplantar bilateral y región parotido-maseterina. También se reportó que había tenido múltiples infecciones de vías respiratorias superiores.

Por otro lado, también se informó que, desde los cuatro años de edad, presentaba pérdida del tono muscular de manera transitoria (alrededor de 5 a 10 segundos) después de reír intensamente, en una frecuencia de uno a tres episodios al mes, lo cual era sugestivo de cataplejía gelástica.

En la exploración física tenía talla baja para la edad (-2.5 DE).[12] Facies con datos de infiltración de tejidos blandos, cavidad oral con tendencia a mantenerla abierta, labios gruesos y máculas violáceas milimétricas en región parotidomaseterina. Abdomen con cicatriz

umbilical prominente. Extremidades superiores con limitación a la extensión, manos con múltiples máculas violáceas distribuidas en región palmar, incluyendo los dedos y múltiples pliegues cutáneos *(Figura 1)*.

De acuerdo con los antecedentes y los hallazgos fenotípicos se sospechó en una enfermedad de depósito lisosomal, específicamente enfermedad de ENP-C.[13] Sin embargo, en la determinación de la actividad enzimática en sangre periférica de la esfingomielina fosfodiesterasa ácida lisosomal, se descartó el diagnóstico de ENP-C, ya que el valor fue de 3.68 µmol/L/h (valores normales > 2.17 µmol/L/h).

La paciente continuó en seguimiento por consulta externa, y durante una de las visitas a genética médica, la paciente presentó un episodio de risa e inmediatamente disminución del tono de la musculatura esquelética, sin pérdida de conciencia, por lo que se determinó que correspondía a cataplejía gelástica.

Fue hasta los 16 años cuatro meses de edad cuando se realizó análisis molecular mediante *next generation sequencing* (NGS), modalidad panel génico comercial llamado *Leukodystrophy and Genetic Leukoencephalopathy Panel* que incluyó 446 genes, efectuado en Laboratorio Invitae ubicado en San Francisco, California.

Se identificó una nueva variante sin sentido descrita como NM_000147.5(*FUCA1*):c.551C>G (p.Ser184Ter) en estado homocigoto; esto se interpreta como la sustitución de una citosina por una guanina en el nucleótido 551 del gen *FUCA1* que, a su vez, genera un codón de detención prematura de la traducción en el residuo 184 de la proteína. La variante tiene una frecuencia gnomAD agregada de 0.0002%, no ha sido reportada en la literatura internacional en pacientes con fucosidosis y está clasificada como patogénica por el ACMG (Colegio Americano de Genética Médica y Genómica); todos los datos fueron obtenidos de https://franklin.genoox.com/clinical-db/home. También por NGS se confirmó que la hermana –sana– fue heterocigota. Pero, en los padres no fue posible realizar el análisis molecular, infiriendo que ambos podrían ser heterocigotos para esta variante patogénica.

Con lo descrito, se llegó al diagnóstico de fucosidosis tipo II, acompañado de cataplejía gelástica. Se

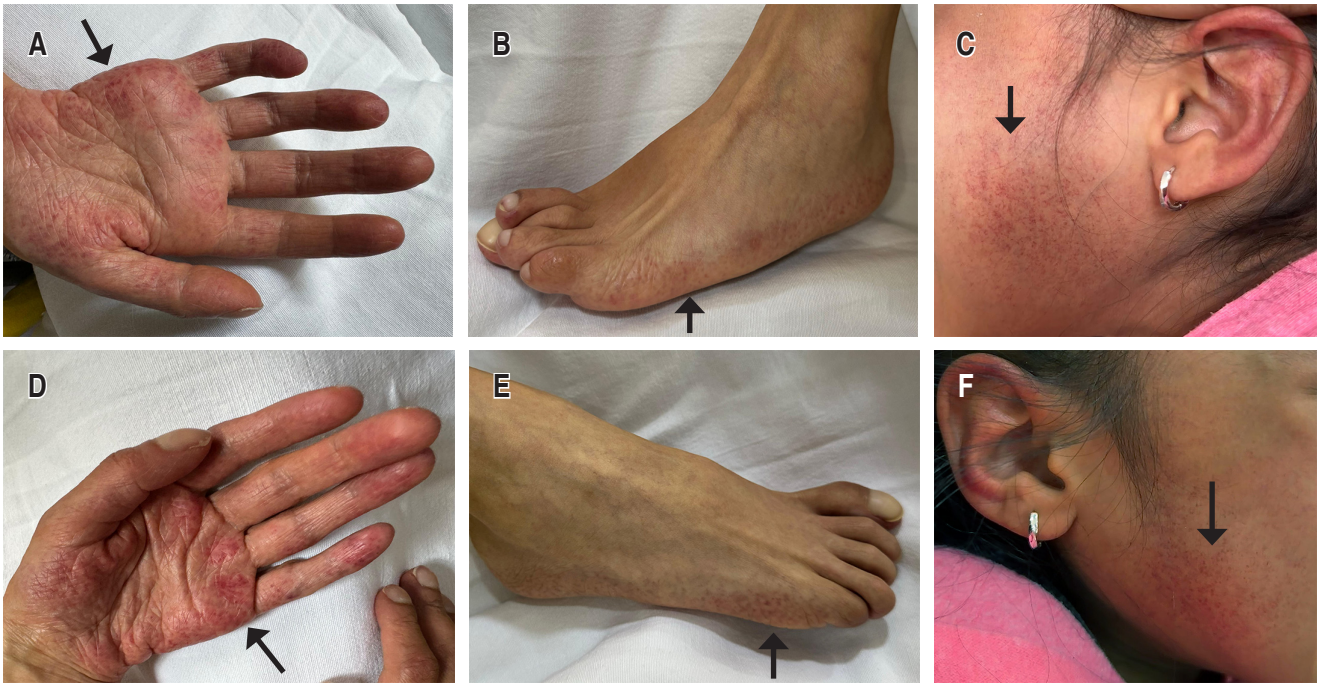


Figura 1: Hallazgos clínicos en la exploración física dismorfológica. Desde **A)** hasta **F)** se observan múltiples máculas violáceas correspondientes a angioqueratomas (flechas). **A)** Mano derecha con clinodactilia de quinto dedo, dedos con hiperflexión. **B)** Sobreposición de segundo y cuarto dedo sobre el tercero, contracturas articulares. **C y F)** Muestran las lesiones cutáneas vasculares en pabellones auriculares. **D)** Mano izquierda con uña hiperconvexa del primer dedo, hipoplasia de región tenar e hipotenar. **E)** Pie derecho con hiperflexión del primer dedo y uña hiperconvexa, los dígitos restantes con contracturas de falanges distales.

inició asesoramiento genético integral a la familia y se informó riesgo de recurrencia de 25%. Al ser una enfermedad grave e irreversible, los padres aceptaron llevar su seguimiento para manejo sintomático con atención en clínica de cuidados paliativos *(Figura 2)*.

Aspectos éticos. Las muestras biológicas y fotografías fueron obtenidas previo consentimiento informado de sus representantes legales. Este reporte se realizó en conformidad de los protocolos de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social y los principios de la Declaración de Helsinki, última enmienda de octubre de 2024.

DISCUSIÓN

El presente caso representa el primer reporte de fucosidosis tipo II relacionado a cataplejía gelástica a nivel mundial. Una manifestación neurológica no reportada en esta enfermedad, pero sí reconocida en el fenotipo de otras enfermedades de depósito lisosomal como ENP-C. Además, la nueva variante patogénica en el gen *FUCA1* c.551C>G (p.Ser184Ter) identificada en esta paciente, corresponde a un cambio puntual de tipo transversión que a nivel de la proteína genera el cambio de un codón de serina por uno de terminación prematura de la traducción de la proteína, que corresponde a un mecanismo de pérdida de función.[14] Realizando una relación genotipo-fenotipo suponemos que, a pesar de tratarse de una variante sin sentido, pudo haber existido producción enzimática residual que permitió algún grado de degradación de los glucolípidos ricos en fucosa haciendo a la enfermedad lentamente progresiva con una supervivencia más allá de los 10 años de vida, correspondiendo clínicamente con una fucosidosis tipo II.

En 1999, se publicó una revisión acerca del espectro mutacional en fucosidosis y se informó de un paciente de origen austriaco con un genotipo muy similar en *FUCA1* c.549 G>A (p.Trp183Ter) en estado homocigoto causando un fenotipo grave por disminución del valor de alfa-l-fucosidasa de 1.0 nmol/h/mg (27-229 nmol/h/mg).[15,16] Estos hallazgos concuerdan con los mostrados en el presente caso.

En general, los recién nacidos con esta enfermedad no presentan signos evidentes. No obstante, desde los primeros días de vida suelen desarrollar infecciones recurrentes en las vías respiratorias, angioqueratomas, retraso del crecimiento y, posteriormente, afección del neurodesarrollo y epilepsia, entre otras manifestaciones.[17,18] Nuestra paciente inició su cuadro clínico aproximadamente a los 18 meses de edad, presentando retraso global del desarrollo, infecciones respiratorias y máculas violáceas en palmas y plantas correspondientes con angioqueratomas.

Particularmente, la cataplejía gelástica fue un dato singular en esta paciente. Esta manifestación ha sido reportada hasta en 50% de los pacientes con ENP-C. Tomando lo anterior como base, se planteó la hipótesis de que ambas enfermedades por depósito lisosomal comparten un mecanismo fisiopatológico a nivel celular que pudiera explicar esta manifestación en el SNC. Estudios realizados en pacientes con ENP-C con cataplejía gelástica han mostrado valores reducidos de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo. Esta sustancia sólo se sintetiza en neuronas del hipotálamo y fisiológicamente se encarga de excitar las motoneuronas permitiendo que se mantenga el tono muscular. Sin embargo, al existir almacenamiento de lípidos en neuronas del hipotálamo dorsolateral podría alterarse la producción de hipocretina-1 generando los episodios de cataplejía.[19]

Por su parte, investigaciones en modelos animales, tanto en murinos como caninos con *Knockout* en el gen *FUCA1*, evidenciaron acumulación de moléculas fucosiladas dentro de los lisosomas con agrandamiento progresivo y formación de vacuolas en las neuronas piramidales de la corteza cerebral, en los núcleos talámicos y el cerebelo.[20] Dichos cambios ocasionan estrés lisosomal dependiente de catepsinas, inflamación axonal acompañada de activación de la microglía y astrocitos, lo que clínicamente se traduce en un deterioro cognitivo, caídas frecuentes y otros síntomas neurológicos.[20,21]

En cuanto al pronóstico, se ha documentado que la mortalidad es alta, casi 50% de los pacientes fallecen alrededor de los 10 años de edad en la fucosidosis tipo I debido a la gravedad de las manifestaciones neurológicas e infecciones respiratorias recurrentes, mientras que los pacientes con la tipo II pueden sobrevivir hasta la etapa de adulto.[22-24] Nuestra paciente, pese al genotipo de una variante sin sentido, ha logrado vivir más de 19 años, pero se mantiene con dificultades para la marcha, contracturas articulares y afección grave del estado neurológico.

Sobre el manejo de estos pacientes, comentamos que debe ser multidisciplinario y sintomático, ya que no existe una molécula disponible para el reemplazo enzimático. Es posible que el trasplante de células troncales hematopoyéticas pueda ser curativo en casos con diagnóstico temprano y antes que inicien los síntomas, sin embargo, faltan estudios que prueben su eficacia a largo plazo.[23,24]

Por último, señalamos algunas limitaciones que nos enfrentamos en este caso: 1) no se realizó la

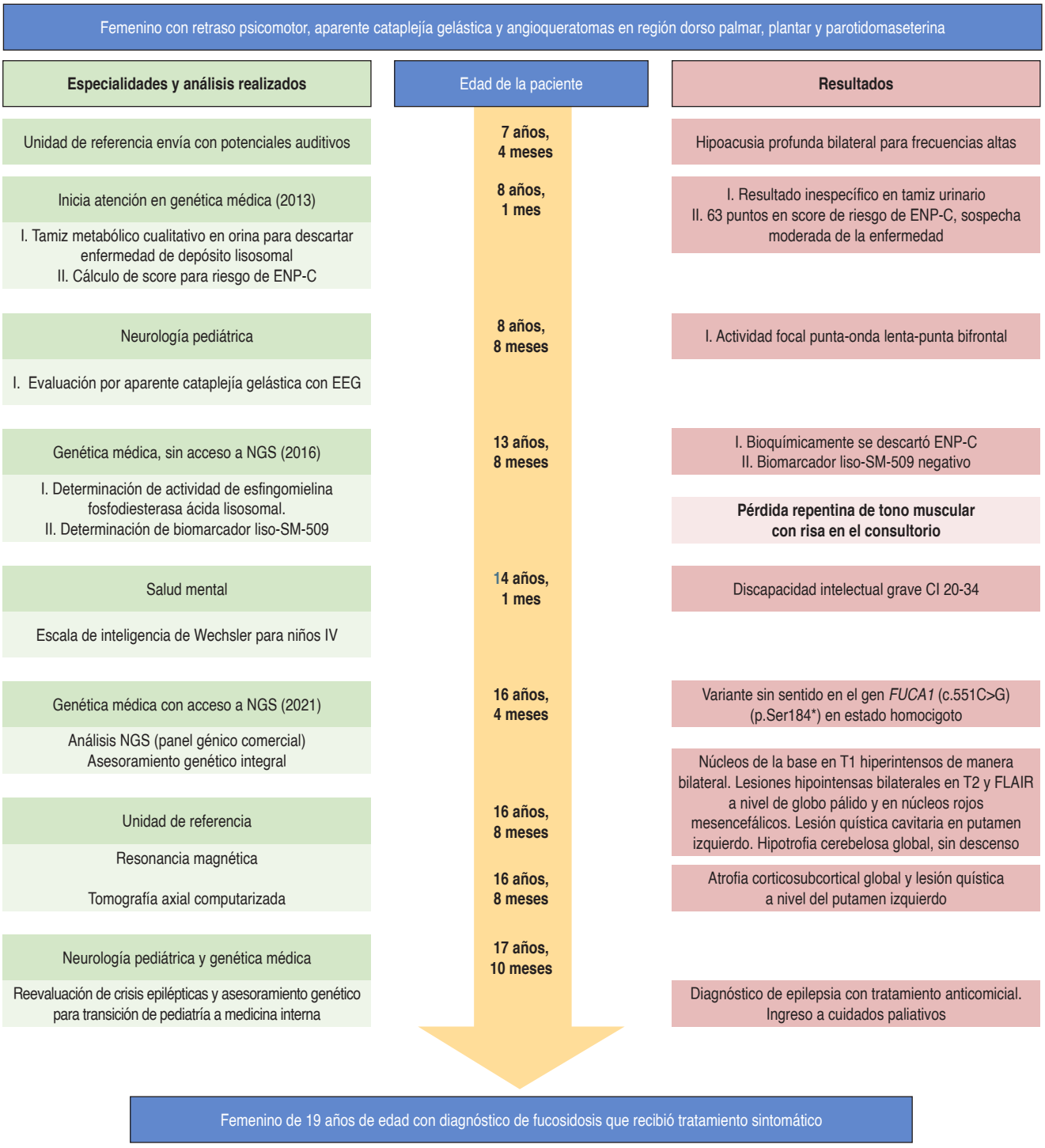


Figura 2: Línea del tiempo por edad del caso clínico. Se describe brevemente el abordaje diagnóstico por cada especialidad en la columna izquierda y los resultados de cada valoración en la columna derecha; mientras que la flecha central presenta la edad de cada fase. Destacamos el retraso en el diagnóstico confirmatorio debido a la carencia de análisis molecular secuenciación de nueva generación, a partir de entonces se logró personalizar un abordaje integral y brindar asesoramiento genético.
CI = coeficiente intelectual. EEG = electroencefalograma. ENP-C = enfermedad de Niemann-Pick tipo C. NGS = *next generation sequencing*.

medición de la actividad enzimática de alfa-L-fucosidasa, lo que impidió una caracterización bioquímica completa; 2) no se llevó a cabo una confirmación mediante secuenciación de Sanger; sin embargo, las manifestaciones clínicas de la paciente coinciden plenamente con la patología, por lo que no se consideró imprescindible; 3) no fue posible realizar el análisis de segregación de la variante en ambos padres. Estas limitaciones subrayan la importancia de disponer con pruebas diagnósticas completas y establecer una adecuada correlación genotipo-fenotipo en enfermedades raras como la fucosidosis, acompañada del otorgamiento de un asesoramiento genético integral que permita ofrecer un escenario propicio para la toma de decisiones reproductivas en la pareja con total autonomía.

AGRADECIMIENTOS

A los padres de la paciente por su confianza y cooperación constante durante el tiempo de vigilancia médica. Su apertura y compromiso hicieron posible la elaboración de este artículo, a fin de favorecer la identificación de futuros pacientes con enfermedades de depósito lisosomal con presentaciones atípicas.

REFERENCIAS

1. Holzman RS. Inborn errors of metabolism. In: Holzman RS, Mancuso TJ, Cravero JP, DiNardo JA. *Pediatric anesthesiology review*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 607-620. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60656-5_43
2. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*. 2018; 8(2): 021102. http://dx.doi.org/10.7189/jogh.08.021102
3. Balakrishnan U. Inborn errors of metabolism-approach to diagnosis and management in neonates. *Indian J Pediatr*. 2021; 88(7): 679-689. https://doi.org/10.1007/S12098-021-03759-9
4. Del Toro R, González L, Pintos G et al. *Enfermedades de depósito lisosomal: pautas de diagnóstico y tratamiento*. In: Gil D, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid: Ergon; 2018. p. 291-301. Disponible en: https://aepmi.org/wp-content/uploads/2022/02/protocolos-AECOM-2-ed.pdf
5. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-clinical manifestation, long-term outcomes, and genetic profile-review and case series. *Genes (Basel)*. 2020; 11(11): 1383. http://dx.doi.org/10.3390/genes11111383
6. Gowda VK, Srinivasan VM, Vegda H, Bhat M, Benakappa N. Fucosidosis with a pathogenic variant in FUCA1 gene. *Indian J Pediatr*. 2020; 87(10): 867-868. http://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03246-7
7. Ciara E, Jezela-Stanek A, Stepien K. *Orphanet: fucosidosis*. Orpha.net. 2023 [cited 2024 Aug 14]. Available in: https://www.orpha.net/en/disease/detail/349
8. Mao SJ, Zhao J, Shen Z, Zou CC. An unusual presentation of fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2022; 22(1): 403. https://doi.org/10.1186/s12887-022-03414-y
9. Kaur A, Dhaliwal AS, Raynes H, Naidich TP, Kaufman DM. Diagnosis and supportive management of fucosidosis: a case report. *Cureus*. 2019; 11(11): e6139. http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6139
10. Reading P. Cataplexy. *Pract Neurol*. 2019; 19(1): 21-27. http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-002001
11. Centro de Epilepsia Russi C. *Epilepsia gelástica. Viviendo con epilepsia*. Epilepsia Russi Institut del Dr. Antonio Russi; 2020 [Citado 2024 Agosto 12]. Disponible en: https://www.epilepsiarussi.com/blog/epilepsia-gelastica/
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *2 a 20 años: niñas, percentiles de estatura por edad y peso por edad*. Cdc.gov. [Citado 2024 Agosto 15]. Disponible en: https://www.cdc.gov/growthcharts/data/spanishpdf97/co06l030.pdf
13. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 2012; 78(20): 1560-1567. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b82
14. Franklin. *Genoox.com*. [Cited 2024 Aug 26]. Available in: https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr1-23863245-G-C-hg38?app=acmg-classification
15. Willems PJ, Seo HC, Coucke P, Tonlorenzi R, O'Brien JS. Spectrum of mutations in fucosidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7(1): 60-67.
16. Cragg H, Williamson M, Young E, O'Brien J et al. Fucosidosis: genetic and biochemical analysis of eight cases. *J Med Genet*. 1997; 34(2): 105-110.
17. Willems PJ, Gatti R, Darby JK et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet*. 1991; 38(1): 111-131. http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320380125
18. Khaladkar SM, Dhirawani S, Agarwal A, Chanabasanavar V, Singh T. A case of type II fucosidosis-diagnosed with neuroradiological and dysmorphological findings. *Curr J Neurol*. 2023; 22(4): 265-267. http://dx.doi.org/10.18502/cjn.v22i4.14534
19. Vankova J, Stepanova I, Jech R et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep*. 2003; 26(4): 427-430. https://doi.org/10.1093/sleep/26.4.427
20. Fletcher JL, Kondagari GS, Vite CH, Williamson BG, Taylor RM. Oligodendrocyte loss during the disease course in a canine model of the lysosomal storage disease fucosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014; 73(6): 536-647. http://dx.doi.org/10.1097/nen.0000000000000075
21. Wolf H, Damme M, Stroobants S et al. A mouse model for fucosidosis recapitulates storage pathology and neurological features of the milder form of the human disease. *Dis Model Mech*. 2016; 9(9): 1015-1028.
22. Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H et al. Phenotypic spectrum of fucosidosis in Tunisia. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31(S2): 313-316. http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0891-0
23. Pekdemir B, Bechelany M, Karav S. Fucosidosis: a review of a rare disease. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(1): 353. https://doi.org/10.3390/ijms26010353
24. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells*. 2020; 9(6): 1411. https://doi.org/10.3390/cells9061411