

REPORTE DE CASO

Síndrome de Brown Vialetto Van Laere: reporte de primer caso peruano

Peggy Carol Martínez-Esteban¹, Kelvin Harold Alvarez-Toledo², Edson Jair Mattos-Castillo², Carlos Méndez-Dávalos¹

¹Sub Unidad de Atención Integral en Especialidades Pediátricas y Sub Especialidades, Instituto Nacional De Salud Del Niño San Borja, Lima, Perú.

²Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

RESUMEN

El Síndrome de Brown Vialetto Van Laere (SBVVL), también conocido como Deficiencia del Transportador de Riboflavina, es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica recesiva que se presenta con baja frecuencia. Este trastorno se asocia a mutaciones en los genes SLC52A2 y SLC52A3, responsables de codificar el transportador de riboflavina. Se manifiesta clínicamente por una parálisis ponto-bulbar progresiva y una hipoacusia neurosensorial. Presentamos el caso clínico de un niño de 1 año y 10 meses diagnosticado con SBVVL. Este paciente experimentó una parálisis ponto-bulbar progresiva, compromiso respiratorio e hipoacusia neurosensorial, pero mostró una respuesta positiva al tratamiento implementado. Mediante estudios genéticos, se identificó una mutación homocigótica en el gen SLC52A3, correspondiente a la variante c.1156T>C (p.Cys386Arg). Al realizar el estudio de segregación en los progenitores, se detectó la misma variante en estado heterocigótico. El Síndrome de Brown Vialetto Van Laere es una enfermedad potencialmente tratable, subrayando la importancia de su diagnóstico preciso y la implementación temprana de suplementación con riboflavina de forma empírica.

Palabras clave: Deficiencia de Riboflavina; Parálisis Bulbar Progresiva; Hipoacusia Neurosensorial (Fuente DeCS)

Citar como:

Martínez-Esteban PC, Alvarez-Toledo KH, Mattos-Castillo EJ, Méndez-Dávalos C. Síndrome de Brown Vialetto Van Laere, reporte de primer caso peruano. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2023;1(1):70-73. doi:10.59594/iicqp.2023.v1n1.14

Autor correspondiente:

Peggy Martínez-Esteban
Dirección: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Av. Javier Prado Este 3101, Lima 15037, Perú
Teléfono: +51999887130
Correo electrónico: peggymartinez.esteban@gmail.com

ORCID iDs

Peggy Carol Martínez-Esteban
 <https://orcid.org/0000-0002-2513-5839>
Kelvin Harold Alvarez-Toledo
 <https://orcid.org/0000-0002-6111-8489>
Edson Jair Mattos-Castillo
 <https://orcid.org/0000-0002-8249-3739>
Carlos Méndez-Dávalos
 <https://orcid.org/0000-0002-8456-3542>

Recibido: 29/03/2023
Aprobado: 31/05/2023
Publicado: 23/06/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Brown Vialetto Van Laere syndrome: first Peruvian case report

ABSTRACT

The Brown Vialetto Van Laere Syndrome (BVVLS), also known as Riboflavin Transporter Deficiency, is an autosomal recessive neurodegenerative disorder that is infrequently observed. This condition is associated with mutations in the SLC52A2 and SLC52A3 genes, which code for the riboflavin transporter. Clinically, it is characterized by progressive ponto-bulbar palsy and sensorineural hearing loss. We describe the clinical presentation of a 1 year and 10 months old boy diagnosed with BVVLS. This patient experienced progressive ponto-bulbar palsy, respiratory compromise, and sensorineural hearing loss but showed a positive response to the treatment implemented. Through genetic studies, a homozygous mutation in the SLC52A3 gene, specifically the c.1156T>C (p.Cys386Arg) variant, was identified. Upon conducting the segregation study in the parents, the same variant was detected in a heterozygous state. The Brown Vialetto Van Laere Syndrome is a potentially treatable condition, highlighting the importance of its accurate diagnosis and the early empirical supplementation with riboflavin.

Keywords: Riboflavin Deficiency; Bulbar Palsy, Progressive; Hearing Loss, Sensorineural (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

La riboflavina, una vitamina hidrosoluble y componente del complejo B (vitamina B2), se absorbe en el intestino delgado a través de los transportadores de riboflavina (RFVT). Esta vitamina es precursora de diversas coenzimas y cofactores. Actualmente, se conocen tres RFVT (RFVT1, RFVT2 y RFVT3), que se expresan principalmente en el sistema nervioso e intestino delgado (1).

La deficiencia del transportador de riboflavina (RTD) es un trastorno neurológico poco frecuente que abarca el síndrome de Brown Vialetto Van Laere (SBVVL) y el síndrome de Fazio Londe (FL). Estos síndromes, que forman un continuo fenotípico, se diferencian principalmente por la presencia de hipoacusia en el SBVVL. Ambos síndromes resultan de mutaciones patogénicas heterocigotas u homocigotas en los genes SLC52A2 y ALC52A3, que codifican los transportadores de riboflavina, provocando neurodegeneración (2).

El SBVVL es un trastorno neurológico autosómico recesivo que forma parte del espectro de RTD. Este síndrome se caracteriza por un curso generalmente insidioso y progresivo, con neuropatía motora-sensitiva, hipoacusia neurosensorial, alteración de los nervios craneales, atrofia óptica, afectación de motoneurona superior e inferior, ataxia e insuficiencia respiratoria, que puede requerir ventilación mecánica (3). Aunque las neuroimágenes suelen ser normales, los estudios anatomopatológicos han encontrado gliosis prominente, activación microglial y vacuolización del neuropilo en el tegmento del tronco encefálico, lemnisco medial, formación reticular, nervios craneales, cerebelo y médula espinal (4,5).

Se debe considerar el diagnóstico de SBVVL en pacientes que presenten este cuadro clínico, particularmente si está asociado con atrofia óptica, disfunción bulbar, hipoacusia o insuficiencia respiratoria. Es fundamental iniciar la suplementación con riboflavina mientras se espera la confirmación genética (6).

CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de un niño de 1 año y 10 meses con desarrollo psicomotor adecuado para su edad, sin antecedentes médicos relevantes. El paciente presentó inicialmente parálisis facial periférica derecha, disartria escandida y disfagia a sólidos. Un mes después, se sumaron parálisis facial periférica izquierda, disfagia a líquidos y dificultad respiratoria. Posteriormente, experimentó sialorrea, dificultad para caminar y disfagia severa, lo que requirió la instalación de una sonda nasogástrica (SNG). Después de estos episodios, decidió acudir a nuestra institución.

Durante el examen, el paciente estaba despierto y alerta, con presencia de una SNG, incapacidad para tolerar la posición supina, ausencia de lenguaje verbal, movimientos oculares conservados, pupilas isocóricas fotorreactivas, reflejo fotopalpebral presente, fondo de ojo con palidez papilar temporal bilateral, diparesia facial, reflejo nauseoso disminuido. Se observó hipotonía, cuadriparesia, con una escala de Medical Research Council (MRC) de 4/5 proximal, 5/5 distal en extremidades superiores e inferiores, reflejos osteotendinosos conservados y reflejo plantar flexor bilateral. La sensibilidad estaba conservada.

Los estudios de laboratorio y de imagenología generales se encontraron dentro de parámetros normales (hemograma, constantes corpusculares, ácido fólico, vitamina B12, TSH, T4L, aglutinaciones tíficas y paratíficas, VIH, RPR, ANA, ANCA, tomografía de encéfalo sin contraste). El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostró anomalías, y

los cultivos para bacterias, virus y hongos fueron negativos. La resonancia magnética (RM) de encéfalo con contraste no evidenció anomalías, mientras que la RM espinal total con contraste mostró captación de contraste en el cono medular y la cauda equina (Figura 1), atribuido a la punción lumbar. El dosaje de metales pesados (plomo, arsénico, cadmio y mercurio) fue negativo. La electromiografía (EMG), velocidad de conducción (VC) y la estimulación nerviosa repetitiva mostraron disminución de las amplitudes de los potenciales de acción muscular compuesto (PAMC) como único hallazgo.

Es importante mencionar que cuatro días después del ingreso, el paciente presentó insuficiencia respiratoria aguda, asociada a neumonía aspirativa, necesitando ventilación mecánica. Nueve días después del ingreso, bajo la sospecha de una variante atípica del síndrome de Guillain Barré, se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) a dosis de 2g/kg durante 4 días. Posterior al tratamiento, se evidenció hiperreflexia global, signo de Babinski y clono Aquileo bilateral, por lo que se realizó una RM de encéfalo y espinal



Figura 1. RM espinal total (3 meses de evolución): T1 sagital CC, se evidencia captación de contraste en cono medular y raíces ventrales lumbosacras (Flecha blanca).



Figura 2. RM espinal total (4 meses de evolución): T1 sagital CC, se evidencia captación de contraste marcado en raíces ventrales lumbosacras (Flecha blanca).

total con contraste, esta mostró persistencia de realce de contraste en las raíces ventrales a nivel lumbar y sacro (Figura 2), lo que reforzó la sospecha de encefalitis de Bickerstaff incompleta. Se inició un segundo ciclo de Ig IV, tras lo cual se observó una discreta mejoría de la fuerza muscular y ausencia de reflejos patológicos. Un mes después del ingreso, la EMG de control mostró ondas positivas y fibrilaciones en músculos de extremidades superiores, y el estudio del LCR de control permaneció sin cambios.

Cuarenta y cinco días después del ingreso, el paciente presentó un nuevo deterioro de la fuerza muscular, asociado a hiperreflexia global, signo de Babinski y clono Aquileo bilateral, tornándose encefalopático. El EEG registró actividad lenta generalizada y ausencia de actividad epileptiforme. Ante el agravamiento clínico y la respuesta parcial a la Ig IV, se inició plasmaféresis en 5 sesiones, sin evidencia de mejoría. La EMG de control mostró PAMC de amplitud marcadamente disminuida, VC motora levemente disminuida en nervios de extremidades superiores, presencia de ondas positivas, fibrilaciones en músculos faciales y las cuatro extremidades.

Los potenciales auditivos de tronco encefálico registraron ausencia de respuesta bilateral a estímulos tipo click de alta intensidad (95 dB). Ante la sospecha de SBVVL, se inició tratamiento con riboflavina a dosis de 20mg/kg/día, con un incremento progresivo hasta 60mg/kg/día. La respuesta clínica fue favorable, con mejoría del nivel de conciencia y de la fuerza muscular, aunque la musculatura bulbar tardó más en mejorar. No se presentaron efectos adversos. El estudio genético reveló una alteración en el gen SLC52A3, la variante c.1156T>C (p.Cys386Arg) en homocigosis, clasificada como de significado incierto. La misma variante fue hallada en cada uno de los padres en heterocigosis.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un niño de 1 año y 10 meses que comenzó con neuropatía craneal múltiple (VII, IX y X) junto con dificultades respiratorias y ataxia. Su evolución permitió definir el diagnóstico de SBVVL.

El SBVVL es una rara enfermedad neurodegenerativa, a menudo asociada con mutaciones heterocigotas o compuestas homocigotas en los genes SLC52A2 y SLC52A3, que codifican RFTV3. La enfermedad es progresiva, subaguda o crónica y se caracteriza por parálisis pontobulbar progresiva, hipoacusia neurosensorial, neuropatía y compromiso respiratorio. En algunos casos se reportan antecedentes familiares (7). Nuestro paciente presentó las características clínicas típicas de este síndrome que comenzaron con parálisis pontobulbar e hipoacusia, evolucionando hasta requerir ventilación mecánica. En la mayoría de los casos, la resonancia magnética es normal; sin embargo, a veces se puede encontrar hiperseñal en la médula espinal y captación de contraste en las raíces de la cauda equina (8), como se observó en nuestro caso, con aumento de la captación de contraste a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Varias condiciones son similares a SBVVL y siempre deben considerarse en el diagnóstico diferencial. El síndrome más estrechamente relacionado es el de FL, donde la única característica distintiva es la ausencia de sordera. Sin embargo, existe una amplia gama de diagnósticos diferenciales que incluyen el síndrome anti-GQ1b, miastenia gravis, neuropatía motora multifocal, y enfermedades que comprometen la neurona motora (síndrome de Nathalie, Boltshauser y otros). Llegar al diagnóstico es un reto; sin embargo, hoy en día, ante la sospecha, se puede realizar un estudio genético para confirmar el diagnóstico (9). Es importante mencionar que, debido a las características clínicas, este caso fue inicialmente atribuido a la encefalitis de Bickerstaff. Sin embargo, la ausencia de oftalmoplejia, el compromiso proximal, LCR sin disociación albúmino citológica y la pobre respuesta a la plasmaféresis alejaron esta posibilidad, sugiriendo SBVVL como la mejor alternativa diagnóstica.

El SBVVL es potencialmente tratable. La suplementación con riboflavina a dosis de 70-80 mg/kg/día debe iniciarse tan pronto como se sospeche la enfermedad, a la espera de la confirmación genética. Incluso en ausencia de una respuesta inicial al tratamiento, el tiempo para evidenciar mejoría clínica varía desde pocos días hasta varios meses o años. Sin

embargo, se han observado casos aislados que fueron tratados con Ig IV y mostraron estabilización temporal (10–13). En nuestro caso, ante la sospecha de SBVVL, aún sin el resultado del estudio genético, se inició el tratamiento con riboflavina y se observó una mejora clínica a los 25 días. Cabe señalar que antes de iniciar la riboflavina se observó una respuesta parcial y temporal a la Ig IV, tal como se describe en la literatura médica.

El estudio genético realizado en nuestro paciente mostró una alteración en el gen SLC52A3, específicamente la variante c.1156T>C en homocigosis. Esta variación genética fue previamente descrita en una paciente, hija de padres ecuatorianos, que comenzó con la enfermedad a los 2 años y 6 meses. Progresivamente, desarrolló regresión del habla, ptosis, diplejía facial, disfagia, hipoacusia neurosensorial bilateral, ataxia y compromiso respiratorio que requirió ventilación mecánica. Los exámenes paraclínicos no mostraron anormalidades, incluyendo los niveles de aminoácidos en suero, perfil de acilcarnitina y nivel de riboflavina sérica. La respuesta terapéutica favorable a la riboflavina se observó al tercer día, sin embargo, se requirieron varios años de tratamiento para lograr una mejoría neurológica sostenida (3).

Conclusión

Es fundamental mantener en nuestro radar diagnóstico al SBVVL, una enfermedad poco reconocida pero potencialmente tratable. Al enfrentarnos a un cuadro clínico que encaja con este síndrome, es crucial iniciar la suplementación con riboflavina tan pronto como sea posible, incluso cuando aún se esté a la espera de la confirmación genética. El objetivo de este abordaje precoz es mejorar el pronóstico, minimizar la posibilidad de complicaciones y prevenir secuelas irreversibles. Aunque el SBVVL es una enfermedad rara, su consideración oportuna puede marcar una diferencia significativa en el curso de la enfermedad y en la calidad de vida del paciente.

Contribuciones de los autores: PCME ha participado en la concepción y organización del manuscrito. Todos los autores participaron de la ejecución, redacción y discusión del trabajo final.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaeger B, Bosch AM. Clinical presentation and outcome of riboflavin transporter deficiency: mini review after five years of experience. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(4):559-64. doi: 10.1007/s10545-016-9924-2
2. O'Callaghan B, Bosch AM, Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):598-607. doi: 10.1002/jimd.12053
3. Thulasi V, Veerapandiyan A, Pletcher BA, Tong CM, Ming X. A Case of Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome Due To a Novel Mutation in SLC52A3 Gene: Clinical Course and Response to Riboflavin. *Child Neurol Open.* 2017;4:2329048X17725610. doi: 10.1177/2329048X17725610
4. Manole A, Jaunmuktane Z, Hargreaves I, Ludtmann MHR, Salpietro V, Bello OD, et al. Clinical, pathological and functional characterization of riboflavin-responsive neuropathy. *Brain.* 2017;140(11):2820-37. doi: 10.1093/brain/awx231
5. Allison T, Roncero I, Forsyth R, Coffman K, Pichon JL. Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome as a Mimic of Neuroimmune Disorders: 3 Cases From the Clinic and Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2017;32(6):528-32. doi: 10.1177/0883073816689517
6. Woodcock IR, Menezes MP, Coleman L, Yapliito-Lee J, Peters H, White SM, et al. Genetic, Radiologic, and Clinical Variability in Brown-Vialetto-van Laere Syndrome. *Semin Pediatr Neurol.* 2018 Jul;26:2-9. doi: 10.1016/j.spen.2017.03.001.
7. Udhayabanu T, Subramanian VS, Teafatiller T, Gowda VK, Raghavan VS, Varalakshmi P, et al. SLC52A2 [p.P141T] and SLC52A3 [p.N21S] causing Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome in an Indian patient: First genetically proven case with mutations in two riboflavin transporters. *Clin Chim Acta.* 2016;462:210-4. doi: 10.1016/j.cca.2016.09.022
8. Pillai NR, Amin H, Gijavanekar C, Liu N, Issaq N, Broniowska KA, et al. Hematologic presentation and the role of untargeted metabolomics analysis in monitoring treatment for riboflavin transporter deficiency. *Am J Med Genet A.* 2020;182(11):2781-7. doi: 10.1002/ajmg.a.61851
9. Kranthi P, Garuda BR, Gopi S, Kumar TS. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: A rare case report of MND mimic. *Neurol India.* 2020;68(5):1217-9. doi: 10.4103/0028-3886.299175
10. Camargos S, Guerreiro R, Bras J, Mageste LS. Late-onset and acute presentation of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in a Brazilian family. *Neurol Genet.* 2018;4(1):e215. doi: 10.1212/NXG.0000000000000215
11. Bashford JA, Chowdhury FA, Shaw CE. Remarkable motor recovery after riboflavin therapy in adult-onset Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Pract Neurol.* 2017;17(1):53-6. doi: 10.1136/practneurol-2016-001488
12. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
13. Nimmo GAM, Ejaz R, Cordeiro D, Kannu P, Mercimek-Andrews S. Riboflavin transporter deficiency mimicking mitochondrial myopathy caused by complex II deficiency. *Am J Med Genet A.* 2018;176(2):399-403. doi: 10.1002/ajmg.a.38530