



ENFERMEDADES MINORITARIAS EN EL ADULTO

(2ª EDICIÓN)



ENFERMEDADES MINORITARIAS EN EL ADULTO

Grupo de Enfermedades Minoritarias de la
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)



Coordinador:

Antoni Riera Mestre

Revisión Científica:

Leticia Ceberio Hualde

Miguel Ángel Barba Romero

Mónica López Rodríguez

Rosario Sánchez Martínez

Xavi Solanich Moreno

Miguel Ángel Torralba Cabeza

© 2021 Obra: **ENFERMEADES MINORITARIAS EN EL ADULTO (2ª Edición)**
Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

Editado por: **S&H Medical Science Service, S.L.**

Coordinador 2ª Edición:

Antoni Riera Mestre. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio mecánico o electrónico sin la debida autorización por escrito del editor.

ISBN: 978-84-09-29718-4

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS ENFERMEADES MINORITARIAS DEL ADULTO..... 10 L. Martí Sánchez / F. Palau Martínez	CAPÍTULO 7 TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA..... 86 Á. Hermida Ameijeiras
CAPÍTULO 2 APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LAS ENFERMEADES MINORITARIAS DEL ADULTO..... 19 L. Ceberio Hualde / N.López Oslé / G. de Frutos Muñoyerro	CAPÍTULO 8 ACIDEMIAS ORGÁNICAS..... 92 M. López Rodríguez / A. González García
CAPÍTULO 3 ATENCIÓN PSICOLÓGICA EN EEMM..... 43 L. González Riesco / M. Forner Puntonet	CAPÍTULO 9 ALTERACIONES DE LA BETA-OXIDACIÓN..... 98 M. López Rodríguez / C. Arévalo Cañas
CAPÍTULO 4 ENFERMEDAD DE CASTLEMAN..... 55 A. González García / J. L. Patier de la Peña	CAPÍTULO 10 GLUCOGENOSIS..... 103 Á. Hermida Ameijeiras / M. Morales Conejo
CAPÍTULO 5 FENILCETONURIA..... 70 J. M. Grau Junyent/ P. J. Moreno Lozano	CAPÍTULO 11 ALCAPTONURIA..... 113 C. Muñoz Delgado / L. Ordieres Ortega
CAPÍTULO 6 HOMOCISTINURIA..... 79 J. Fco. Gómez Cerezo / Mª C. Moreno de la Santa	CAPÍTULO 12 PORFIRIAS..... 119 J. S. García Morillo
	CAPÍTULO 13 ENFERMEDAD DE WILSON..... 134 J. L. Patier de la Peña/ A. González García

CAPÍTULO 14 FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS.....	145
A. Robles Marhuenda	
CAPÍTULO 15 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.....	154
P. Moral Moral / M. Núñez Beltrán / M. Dafne Cabañero/ X. Solanich Moreno/ A. Antolí Gil/ A. Robles Marhuenda	
CAPÍTULO 16 PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT).....	164
X. Solanich Moreno / A. Antolí Gil / S. Ortega Sánchez/ A. Riera Mestre	
CAPÍTULO 17 ENFERMEDAD DE GAUCHER.....	170
M. A. Torralba Cabeza / J. Fernández Martín	
CAPÍTULO 18 ENFERMEDAD DE FABRY.....	178
M. A. Barba Romero	
CAPÍTULO 19 ENFERMEDAD DE POMPE.....	190
J. M. Grau Junyent / J. César Milisenda	
CAPÍTULO 20 ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C.....	197
V. Giner Galvañ / J. Peris García / M. J. Esteban Giner	
CAPÍTULO 21 DÉFICIT DE ESFINGOMIELINASA ÁCIDA (NP TIPOS A Y B)	208
L. Ceberio Hualde / C. Muñoz Delgado	
CAPÍTULO 22 DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL.....	217
R. Gil Sánchez / M. A. Barba Romero	
CAPÍTULO 23 MUCOPOLISACARIDOSIS.....	225
D. Moreno Martínez / M. Camprodon-Gomez/ G. Pintos-Morell/ M. del Toro Riera	
CAPÍTULO 24 ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.....	234
M. Morales Conejo/ E. Arranz Canales	
CAPÍTULO 25 ESCLEROSIS TUBEROSA.....	243
M. Morales Conejo/ E. Cristina De Sautu	
CAPÍTULO 26 NEUROFIBROMATOSIS TIPO I	251
C. Muñoz Delgado / M. Moltó Abad	
CAPÍTULO 27 AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA.....	260
F. Muñoz Beamud / C. Borrachero Garro	
CAPÍTULO 28 ENFERMEDAD DE MARFAN Y SÍNDROMES RELACIONADOS.....	268
R. Sánchez Martínez / J. Muriel Serrano	
CAPÍTULO 29 SÍNDROME DE EHLER-DANLOS.....	279
R. Sánchez Martínez	
CAPÍTULO 30 TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA.....	289
A. Riera Mestre / J. M ^a Mora Luján / A. Iriarte Fuster P. Cerdà Serra	
CAPÍTULO 31 SÍNDROMES PROS.....	299
A. Riera Mestre / J. M ^a Mora Luján A. Iriarte Fuster / P. Cerdà Serra	
CAPÍTULO 32 LIPODISTROFIAS.....	309
J. S. García Morillo	

PRÓLOGO

La primera edición de este libro, fue un verdadero éxito. Un reflejo de un interés científico común por la enfermedades minoritarias (EEMM). Esta segunda edición pretende seguir el camino marcado, deseando llegar aún más lejos. Se han actualizado los capítulos previos y se han incorporado nuevas EEMM. Aunque se trata de un trabajo realizado dentro del Grupo de EEMM, también se ha potenciado el imprescindible carácter multidisciplinar que requiere la atención a los pacientes con EEMM.

Conscientes que estamos lejos de las más de 6.000 EEMM descritas, el actual formato digital permitirá, además de una continua actualización de su contenido, ir incorporando todas aquellas EEMM en las que los miembros del Grupo de EEMM tengan especial interés y conocimiento.

El objetivo de esta segunda edición es que este compendio de capítulos sea considerado un manual actualizado sobre el manejo de EEMM y que sea de especial utilidad, tanto en la divulgación de estas enfermedades, como en mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EEMM.

Todos los autores son expertos reconocidos en las EEMM que han escrito. Queda marcado el camino que seguiremos haciendo con nuevas actualizaciones de este manual y nuevas incorporaciones de miembros del Grupo de EEMM y de otras especialidades que añadirán conocimiento de nuevas EEMM.

Como actual Coordinador quiero agradecer, especialmente en estos momentos de pandemia, a todos los miembros del Grupo de EEMM su profesionalidad y motivación, que promueven el interés de seguir aprendiendo y generando nuevos proyectos. Agradecer también el soporte técnico de S&H Medical y a todos los autores por compartir su conocimiento, que sin duda, contribuye de forma decisiva en la calidad de este manual.

Deseo que esta nueva edición sea de utilidad y contribuya a mejorar aquello que es nuestra principal motivación y que da sentido a profundizar en el conocimiento de unas patologías tan complejas como las EEMM: mejorar la atención de nuestros pacientes.

Con la ilusión de reencontrarnos pronto, recibid un afectuoso abrazo.

Antoni Riera Mestre

Unidad de THH y otras Enfermedades Minoritarias Vasculares

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias (FEMI)

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS ENFERMEDADES MINORITARIAS DEL ADULTO

Laura Martí Sánchez¹

Francesc Palau Martínez^{1,2,3,4}

¹Servicio de Medicina Genética, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu; ²Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic; ³Unidad de Pediatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona; ⁴CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos adquiridos en genética molecular y genómica a lo largo de las últimas décadas han permitido progresar en el diagnóstico genético de muchas enfermedades, sobre todo en aquellas causadas por múltiples genes como son un número importante de las enfermedades minoritarias (EEMM), tanto en la edad pediátrica como adulta. El diagnóstico molecular de estos pacientes ha sido clave para llevar a cabo en consejo genético y realizar un tratamiento dirigido y personalizado para el paciente. Además, la combinación multidisciplinar de diferentes aproximaciones diagnósticas –evaluación clínica, análisis bioquímico y metabólico, pruebas de diagnóstico por imagen– junto con la secuenciación masiva de nueva generación, la determinación de biomarcadores y los estudios funcionales en programas de diagnóstico traslacional, permiten confirmar la patogenidad de las variantes encontradas en un número creciente de pacientes¹. Se trata de manejar un abordaje holístico y eficaz para establecer el diagnóstico molecular de los pacientes con EEMM².

La mayoría de las enfermedades genéticas debutan durante la infancia o adolescencia, pero también hay un grupo importante de trastornos cuyo inicio ocurre en la edad adulta. Existen varios criterios que pueden indicar que la enfermedad es de causa genética en un diagnóstico diferencial, como son la afectación común entre varios miembros de una familia tras analizar los antecedentes familiares, la repetición de incidencias o condiciones como múltiples abortos espontáneos, niños nacidos muertos o muertes infantiles en más de un miembro de la familia, afecciones comunes en adultos (como enfermedades cardíacas, cáncer o demencia) en dos o más miembros de una familia a edades relativamente tempranas, o síntomas clínicos como retrasos en el desarrollo, discapacidad intelectual, defectos congénitos, dismorfias aparentes o problemas en el crecimiento.

El diagnóstico genético consiste en un análisis biológico realizado en el ADN o ARN del individuo con el fin de detectar variantes genéticas patogénicas, bien hereditarias, bien *de novo*, relacionadas con patologías o fenotipos clínicos³. Estas variantes se pueden investigar y detectar en la línea germinal, analizando cualquier tejido del individuo (normalmente ADN o ARN extraído de los leucocitos sanguíneos), o en una línea somática, como se hace cuando se analiza material biológico procedente de un tumor, bien sea obtenido de la lesión, bien por biopsia líquida. Se pueden detectar distintas variaciones genéticas entre individuos gracias al conocimiento del genoma humano, desde cambios de un solo nucleótido hasta grandes regiones cromosómicas. Las variantes genéticas son denominadas raras cuando son poco frecuentes en la población, encontrándose en menos del 1%

de individuos. El proceso diagnóstico y las técnicas utilizadas como prueba genética varían dependiendo de la patología a estudiar, la situación clínica (ej., muestras de sangre en un paciente con sospecha clínica de una enfermedad genética o minoritaria, o diagnóstico presintomático de individuo sano a riesgo por antecedente familiar de enfermedad rara genética, o biopsia de vellosidad coriónica en un diagnóstico prenatal) y las consecuencias diagnósticas y terapéuticas del paciente. Las distintas pruebas de diagnóstico genético se priorizarán dependiendo del tipo y tamaño de la variante genética asociada a la mayoría de pacientes que padecen el trastorno o la condición a estudiar. No obstante, todas ellas se podrán ir complementando con el fin de obtener el diagnóstico molecular del paciente⁴. A continuación, se ofrece un resumen de las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico genético, indicando las abreviaturas en sus siglas inglesas.

PRUEBAS GENÉTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN ADULTO

En este capítulo, dividiremos las distintas pruebas genéticas utilizadas para el diagnóstico de las EEMM según su nivel de resolución del genoma y la secuencia del DNA (Figura 1)^{5,6}: estudios orientados al análisis de los cromosomas mediante técnicas citogenéticas, estudio de regiones genómicas y variantes en número de copias (CVN, *copy number variants*) empleando análisis de matrices o *microarrays* (CMA, *chromosome microarrays*), mutaciones dinámicas por expansión de secuencias microsatélites repetidas, habitualmente trinucleótidos (STR, *single tandem repeats*), y estudio de variantes genéticas de

nucleótido único (SNV, *single nucleotide variants*) o puntuales⁵. A modo de aproximación en el diagnóstico molecular por sistemas orgánicos, en la **Tabla 1** se muestra un esquema de cómo se procedería con las pruebas genéticas para el conjunto de enfermedades neuromusculares.

Análisis citogenético

La citogenética es el campo de la genética que estudia la estructura, función y defectos en los cromosomas mediante la realización del cariotipo o el empleo de sondas moleculares de *loci* específicos. Esta técnica se realiza fijando y tiñendo los cromosomas en división, ya que éstos son visibles bajo el microscopio. La tinción, habitualmente con Giemsa tras tratamiento específico de los cromosomas, permite reconocer los diferentes patrones de bandas (bandas G) de cada cromosoma, definiendo diferentes regiones y bandas características de cada uno de los 22 pares de cromosomas autosómicos y de los dos cromosomas sexuales, X e Y. Esta prueba nos ayuda a detectar anomalías cromosómicas con un nivel de resolución de más de 3-5 megabases (Mb: 10⁶ pares de bases nucleotídicas o pb). Estas anomalías pueden ser numéricas (aneuploidías completas o parciales, como la trisomía 21 del síndrome de Down [47,XX,+21 o 47,XY,+21] o monosomía parcial distal del brazo corto del cromosoma 5 [46,XX o XY,5p-] en el síndrome del maullido del gato) ó estructurales (translocaciones, inversiones, inserciones). En el caso de las EEMM en adulto, el cariotipo es la técnica óptima para el diagnóstico del síndrome de Turner, donde hay una ausencia parcial o total de un cromosoma X, principalmente en mujeres dando lugar a un cariotipo 45,X o la presencia de un

isocromosoma, bien del brazo largo iXq, bien del brazo corto iXp, en la paciente. También es la prueba prínceps ante la sospecha de un síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes) en varones.

Las técnicas de hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) permiten reconocer los cromosomas mediante unas secuencias satélite específicas de los centrómeros de cada uno de ellos. Esto se aplica para detectar trisomías o monosomías de cromosomas tanto en células en metafase de la división mitótica o meiótica como en núcleos en interfase. Las sondas específicas de locus se emplean para reconocer microdeleciones o microduplicaciones como las que se asocian a síndromes de genes contiguos o aneusomías parciales (ver el siguiente apartado), tal como el síndrome de microdelección 22q11.2 (con fenotipos de síndrome de DiGeorge, velocardiocéfalo, o cardiopatías congénitas con defecto de la salida del cono troncal tipo tetralogía de Fallot o *truncus arteriosus*) o el síndrome de Williams por microdelección del cromosoma 7q11.23.

Análisis genómico y de CNV

Las enfermedades causadas por reordenamientos del genoma submicroscópicos, bien sea por deleciones, duplicaciones o inserciones, menores de 3-5 Mb, se conocen como trastornos genómicos o síndromes de genes contiguos. Se estudian mediante técnicas de CMA o cariotipo molecular, fundamentalmente empleando arrays de hibridación genómica comparada (aCGH, *comparative genomic hybridization*) o de polimorfismos de nucleótido sencillo (aSNP, *single nucleotide polymorphism*). El

cariotipo molecular permite detectar deleciones o duplicaciones entre 100 kb y 3 Mb. Esta prueba consiste en una hibridación del ADN del paciente con múltiples sondas (BAC u oligonucleótidos fijados a un soporte sólido, conocido como chip o array).

Una segunda técnica para detectar reordenamientos genómicos es la prueba conocida como MLPA (*multiplex ligation probe assay*) que permite el análisis selectivo de cambios en el número de copia en el ADN, detectando deleciones o duplicaciones de varios exones e intrones, y ofreciendo un valor semicuantitativo. Esta técnica permite la amplificación de hasta 40 regiones de ADN mediante una variación de la reacción en cadena de la enzima ADN polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) múltiple. Por ejemplo, esta técnica es muy eficaz para el diagnóstico de las distrofinopatías, con sus formas clínicas de distrofia muscular de Duchenne, que es una enfermedad neuromuscular donde aproximadamente el 60-70% de los pacientes portan deleciones o duplicaciones en el gen que codifica la distrofina, la distrofia muscular de Becker o síndromes de mialgias-calambres o hiperCKaemia aislada⁷. También se emplea para analizar la duplicación CMT1A de 1,4 Mb asociada con la forma más frecuente de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth.

Análisis de mutaciones dinámicas por expansión de microsatélites

Las mutaciones dinámicas son variantes genéticas debidas a la expansión de trinucleótidos y otras secuencias microsatélites, y se caracterizan por su inestabilidad meiótica en la mayoría de ellas. Se detectan mediante TP-PCR (*triplet repeat primed-*

PCR) y, en aquellas que las expansiones son largas (ej., distrofia miotónica, ataxia de Friedreich, síndrome del cromosoma X frágil y variantes), también mediante transferencia de Southern. La TP-PCR consiste en una modificación de la técnica de PCR donde detectaremos mediante una electroforesis capilar en un secuenciador automático de ADN tantos picos como número de tripletes o repeticiones haya en el paciente estudiado. Estas repeticiones pueden encontrarse en regiones codificantes (exones) del gen, causante de enfermedades como la enfermedad de Huntington o ataxias espinocerebelosas, o no codificantes intrónicas, como la ataxia de Friedreich, o regiones 3'UTR o 5'UTR como las asociadas con la distrofia miotónica tipo 1 o al síndrome del X frágil, respectivamente⁸.

El fenómeno de anticipación genética es característico de la mayoría de estas enfermedades. Consiste en la aparición más precoz y con mayor agresividad o expresión clínica en las sucesivas generaciones de una familia. Hay una relación directamente proporcional entre el número de repeticiones del trinucleótido o microsatélite que porta el paciente y el debut de la enfermedad y/o la gravedad de la misma.

Análisis de variantes genéticas sencillas o puntuales

La mayoría de las EEMM de causa genética son debidas a mutaciones puntuales o pequeñas inserciones o deleciones en uno o varios genes, por lo que se diagnostican más eficazmente con aquellas pruebas basadas en la lectura de las secuencias del genoma. Éstas se realizan principalmente en sangre periférica, pero pueden realizarse a partir de tejido, por ejemplo

para el estudio de mosaicismos o en cáncer. Actualmente disponemos de varias técnicas para la detección de cambios de un solo nucleótido (SNV, *single nucleotide variant*) y pequeñas inserciones y deleciones en el genoma. La técnica o tecnología a utilizar dependerá de la región que queremos estudiar y del tamaño de la misma. En muchas patologías monogénicas con un diagnóstico claro, la secuenciación Sanger del gen puede ser una opción, como es el caso de la enfermedad de Fabry causada por mutaciones en el gen *GLA*. Sin embargo, en aquellas que no se dispone de un biomarcador específico, que su diagnóstico diferencial no orienta bien el diagnóstico clínico (ej., epilepsias familiares o encefalopatías epilépticas) o se sospecha una enfermedad con heterogeneidad genética de locus (ej., esclerosis tuberosa con dos formas genéticas TSC1 y TSC2; la telangiectasia hemorrágica hereditaria con cuatro genes reconocidos, o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth con más de 90 genes), esta estrategia puede ser costosa y poco resolutive. En estos últimos años, las estrategias de secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*) han ido desplazando la secuenciación Sanger como herramienta diagnóstica. Con esta tecnología se puede analizar el genoma completo o parte del mismo, obteniéndose la secuencia codificante o completa de miles de genes de un modo simultáneo.

La mayoría de EEMM en la edad adulta presentan una gran heterogeneidad tanto clínica como genética, por lo que son necesarias técnicas de NGS para su diagnóstico. Por ejemplo, las distrofias retinianas o las hipoacusias congénitas se relacionan con más de 100 genes cada una como causa de las diferentes

formas clínicas de las mismas. En el caso de la osteogénesis imperfecta, en OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) se reconocen 19 genes relacionados con formas recesivas, dominantes y ligadas al cromosoma X. En el conjunto de enfermedades por depósito en los lisosomas, el grupo de la mucopolisacaridosis lo constituyen 13 entidades nosológicas con caracterización bioquímica y causadas por mutaciones en 11 genes. Si nos referimos a la epidermólisis bullosa, encontramos que cada una las diversas formas clínicas, simple, distrófica o de la unión dermo-epidérmica, está causada por varios genes. Las diferentes plataformas de NGS utilizadas van desde paneles de genes, que incluyen un número determinado de genes asociados con un grupo nosológico concreto de enfermedades, hasta la secuenciación del genoma completo (WGS, *whole genome sequencing*).

Los paneles de genes permiten estudiar de forma simultánea las regiones codificantes y flanqueantes de un número determinado de genes asociados con una enfermedad. Se pueden encontrar tanto paneles ya diseñados para patologías concretas de distintos laboratorios diagnósticos como la posibilidad de diseñar un panel con los genes de interés. El panel dirigido que incluye un mayor número de genes es el llamado exoma clínico. Este panel comercial que ofertan distintos laboratorios de diagnóstico incluye los genes asociados con patología según las tres bases de datos de enfermedades mendelianas más utilizadas, HGMD (*Human Gene Mutation Database*), GeneTest y OMIM. Estas herramientas son muy útiles en aquellos casos donde la mayoría de los pacientes porten mutaciones en genes ya conocidos. El

estudio de únicamente los genes asociados en el momento de la realización del panel puede ser una limitación de esta herramienta ya que no te permite incluir nuevos genes publicados y asociados *a posteriori*, sobre todo en el caso de EEMM donde se describen cada año nuevos genes.

La secuenciación de exoma completo (WES, *whole exome sequencing*), es decir, el estudio de todas las regiones codificantes del genoma, tiene las ventajas de ser una aproximación menos restringida, que proporciona la identificación de variantes en genes no previamente asociados a enfermedad y también, permite reanalizar los datos con el estudio de genes nuevos asociados a enfermedad posteriormente⁹. Este hecho hace posible que en las enfermedades muy heterogéneas clínicamente como el síndrome de Leigh, que es una enfermedad rara, neurológica y progresiva causada por la disfunción mitocondrial, se puedan estudiar los nuevos genes asociados anualmente sin necesidad de volver a realizar la técnica, con el coste de tiempo y económico que implicaría.

Por último, el WGS cubre el 100% de las regiones del genoma. Esta herramienta nos faculta para analizar aquellas regiones no cubiertas por el WES, como son los promotores, *enhancers* y las regiones intrónicas. Las principales limitaciones del WGS es el coste y tiempo de análisis ya que implica la obtención de un gran número de variantes de significado incierto y en regiones poco conocidas del genoma que son difíciles de interpretar. Otra opción es el análisis del ARN mediante RNAseq.

El diagnóstico molecular de las EEMM en adultos que implican afectación mitocondrial, como el síndrome de Leigh explicado anteriormente o la enfermedad de MELAS, se complementan con el estudio del ADN mitocondrial¹⁰. En este caso, se utilizan tecnologías de NGS similares cuya diana de estudio es el ADN mitocondrial. Estas técnicas incluyen la detección de las mutaciones patológicas conocidas o la secuenciación y estudio de los 16,5 kb del ADN mitocondrial completo para la detección de SNV o pequeñas inserciones y/o deleciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pijuan J, et al. *Translational diagnostics: an in-house pipeline to validate genetic variants in children with undiagnosed and rare diseases. J Mol Diagn. 2021;23:71-90*
2. Sofou, K. et al. *Phenotype-genotype correlations in Leigh syndrome: New insights from a multicentre study of 96 patients. J. Med. Genet. 55, 21–27 (2018).*
3. Sequeiros, J. et al. *The wide variation of definitions of genetic testing in international recommendations, guidelines and reports. J. Community Genet. 3, 113–124 (2012).*
4. Wise, A. et al. *Genomic medicine for undiagnosed diseases. Lancet 394, 533–540 (2019).*
5. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. *Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. Nat Rev Genet 2018; 19: 253-268.*
6. Palau F, Hoenicka J. *Genoma humano y análisis genético. En:*

Tratado de Neuropediatría. Caraballo R, Campistol J, González G eds. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2021 (en prensa)

7. Kong, X. et al. *Genetic analysis of 1051 Chinese families with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. BMC Med. Genet. 20, 4–9 (2019).*
8. Palau Martínez F. *Enfermedades monogénicas raras. En: Medicina Interna Farreras/Rozman, XIX edición, Rozman C y Cardellach F eds. Elsevier, Barcelona, pp. 1172-1185, 2020*
9. Dillon, O. J. et al. *Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. Eur. J. Hum. Genet. 26, 644–651 (2018).*
10. El-Hattab, A., Almannai, M. & Scaglia, F. MELAS. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021 (2018).*

Figura 1. Estrategias para el análisis genético y genómico en medicina. (A) Representación lineal del genoma, desde el cromosoma, estado más compacto de la cromatina, hasta la secuencia de nucleótidos del DNA. (B) Análisis de las imágenes obtenidas tras el análisis citogenético microscópico (cariotipo, se muestra los cromosomas 11 y 15), análisis CMA del cromosoma 15 donde se aprecia una delección de 1,6 Mb en el cromosoma 15q13.2-q13.3, y secuenciación nucleotídica mediante NGS. (C) Conceptos para la aplicación de las diferentes pruebas genéticas: nivel de resolución, número de loci que se reconoce, tipo de variantes genéticas que se determinan, número de variantes por persona, y tasas de diagnóstico y de hallazgos incidentales. Las siglas están indicadas en el texto principal. (Adaptado de Wright et al. 2018 [5]) y Palau y Hoenicka 2021[6]).

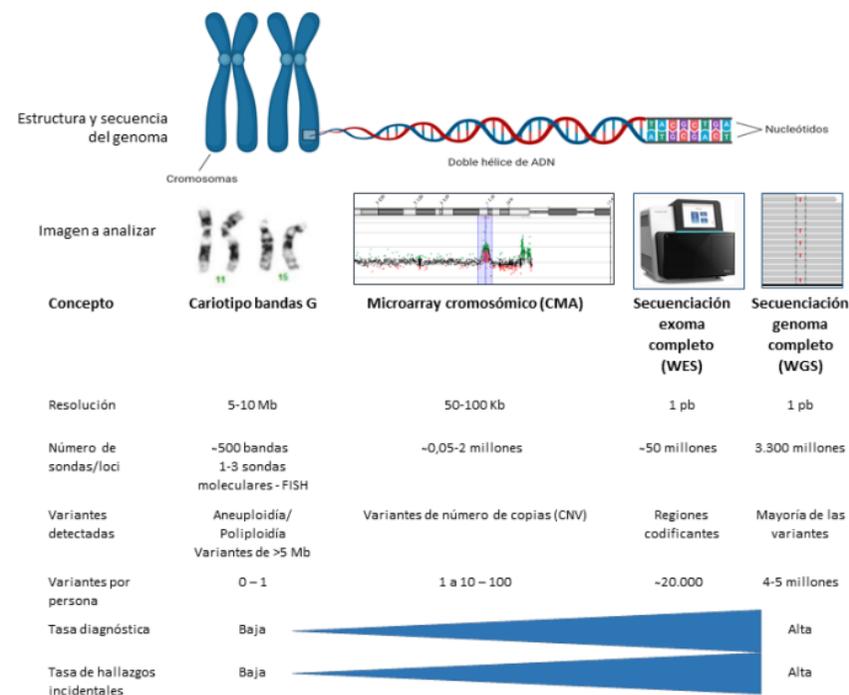


Tabla 1. Pruebas genéticas recomendadas en las enfermedades neuromusculares (modificado de Yubero et al. 2021, enviado).

	MLPA	CMA	NGS	TP-PCR	Sanger	Transferencia Southern	PCR larga
Distrofinopatías ^a	1		2		3		
SMA ligado a 5q ^b	1				2		
DM1 y DM2 ^c				1		2	
FSHD1 y FSHD2 ^d					2	1	
CMT1A dup and HNPP del ^e	1	1					
FRDA ^f				1	2	3	3
Trastornos neuromusculares sin prueba específica			1		2		

Las siglas de las pruebas están indicadas en el texto principal. Los números indican el nivel orden de las pruebas genéticas. La secuenciación de Sanger suele reservarse para la confirmación y el análisis de la segregación familiar. Se mantiene las siglas en inglés de las enfermedades.

^a *Distrofinopatías*. MLPA es la prueba genética de primer nivel para detectar la delección o duplicación de exones para las distrofias musculares de Duchenne y Becker y otras distrofinopatías. NGS es la prueba de segundo nivel.

^b *Atrofia muscular espinal ligada al cromosoma 5q*. MLPA es la principal prueba genética para detectar la delección del exón 7 del gen *SMN1* y el número de copias del gen *SMN2*. En pacientes heterocigotos, la segunda mutación se busca mediante secuenciación de NGS o Sanger.

^c *Distrofia miotónica 1 y 2*. La transferencia de Southern de los genes *DMPK* y *CNBP* se usa para determinar el tamaño de las expansiones de repetición dinámica CTG (DM1) y CCTG (DM2).

^d *Distrofia facio-espapulo-humeral 1 y 2*. La longitud o el número de unidades repetidas del locus *D4Z4* se determina clásicamente mediante análisis de transferencia Southern, típicamente con una sonda (p. ej., p13E-11), localizada inmediatamente proximal a *D4Z4* (doble digestión con las enzimas de restricción *EcoRI* y *BlnI* para distinguir las regiones cromosómicas 4q35 y 10q26). El enfoque completo del diagnóstico molecular de FSHD también requiere el análisis del estado de metilación del locus *D4Z4* y la secuenciación de los genes *SMCHD1* y *DNMT3B*.

^e *Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 1A y neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión*. Tanto la duplicación CMT1A de 1,4 Mb como la delección HNPP de 1,4 Mb en el cromosoma 17p11.2 se analizan mediante MLPA o CMA.

^f *Friedreich ataxia*. La transferencia de Southern o la PCR de largo alcance del gen *FXN* se utilizan para determinar el tamaño de la expansión dinámica del triplete GAA.

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE PRESENTACIÓN EN EL ADULTO A PARTIR DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Leticia Ceberio Hualde

Nuria López Osle

Gorka de Frutos Muñoyerro

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM), se clasifican dentro de las enfermedades minoritarias y son un grupo de condiciones caracterizadas por el acúmulo de sustancias tóxicas secundario a un defecto enzimático. Existen ciertos patrones de signos y síntomas que pueden hacer sospecharlas. Se trata de enfermedades multisistémicas, donde la afectación neurológica y psiquiátrica es la más frecuente. Su forma de presentación puede ser aguda, como ocurre en la edad pediátrica o progresiva como en la edad adulta.

Los ECM se dividen en 3 grupos:

Grupo I INTOXICACIÓN: acumulación de sustratos tóxicos, como ocurre en las aminoacidopatías, las acidemias orgánicas y los trastornos del ciclo de la urea. Cursan con episodios de descompensación aguda.

Grupo II DÉFICIT ENERGÉTICO: Trastornos en la **producción y utilización de la energía** como en las enfermedades mitocondriales, defectos en la beta oxidación de ácidos grasos, trastornos del

almacenamiento del glucógeno, alteraciones de la glucólisis y gluconeogénesis.

Grupo III MOLÉCULAS COMPLEJAS: problemas en **síntesis o el catabolismo** de grandes moléculas, que tienden a acumularse dentro de las organelas celulares como los trastornos lisosomales y peroxisomales.

En este capítulo se pretende realizar un enfoque práctico abordando las características generales y las claves clínicas de sospecha de los ECM más habituales de presentación.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS - PSIQUIÁTRICAS

Son las manifestaciones más frecuentes de los ECM y suelen ocurrir de **forma rápida, con el ejercicio, fiebre, circunstancias catabólicas o en el postparto**.

ENCEFALOPATÍA Y COMA (TABLA 1): Los dos grupos más importantes de ECM que producen encefalopatía son los síndromes de intoxicación (Grupo I) y los defectos en el metabolismo de la energía (Grupo II).

ICTUS Y PSEUDOICTUS (TABLA 1): Los ictus que se producen en la adolescencia y primeras etapas de la edad adulta pueden estar relacionados con ECM sobre todo los que afectan a **arterias pequeñas o en localizaciones atípicas**. Otros trastornos relacionados con los ECM son los pseudoinfartos cerebrales que se asocian a signos de encefalopatía y se ven en la RMN cerebral como captación anormal de la señal del tálamo y del tronco cerebral con lesiones corticales.

ATAXIA CEREBELOSOSA (TABLA 1): La ataxia cerebelosa puede ser aguda o crónica e ir asociada a polineuropatía. Cuando la ataxia se presenta aislada se podrá sospechar una gangliosidosis GM2 o una enfermedad de Niemann- Pick tipo C.

POLINEUROPATIA (TABLA 2): Puede ser una **polineuropatía aguda o polineuropatía periférica crónica**. Dentro de este grupo hay que considerar la afectación a nivel de la **fibra fina** como ocurre en la enfermedad de Fabry (acroparestesias), enfermedad de Tangier, gangliosidosis y porfiria, ya que para su diagnóstico se requiere de la realización de un EMG dirigido.

LEUCOENCEFALOPATIA Y DEMENCIA: En el caso de la demencia, se debe sospechar un ECM cuando se presenta en un paciente menor de 50 años. Podremos encontrar una leucoencefalopatía en aquellos pacientes diagnosticados de ECM que precisan de tratamiento con dieta restrictivas. Las lesiones de leucoencefalopatía suelen ser **bilaterales y simétricas** y en ocasiones se acompañan de **polineuropatía**.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (TABLA 3): Los trastornos del movimiento se incluirán en el diagnóstico diferencial de los ECM cuando ocurran como formas severas, en los casos que se asocian a otros signos neurológicos (demencia, epilepsia), cuando existe una distonía que afecta a la región orofacial o cuando el trastorno del movimiento se asocia a lesión en los ganglios basales. En algunos casos asocian signos en la RMN cerebral que son característicos de determinadas patologías, como por ejemplo:

- **La necrosis de los ganglios basales:** defectos en el metabolismo de la energía

- **Disminución de la intensidad de la señal en la RMN cerebral en el globo pálido:** si existe acumulación del hierro
- **Mayor intensidad en la difusión en RMN T2 en el tálamo, tallo cerebral y pedúnculos cerebelosos:** característico en la enfermedad de Wilson.

PARAPARESIA ESPASTICA (TABLA 4): La paraparesia espástica debe hacer sospechar un ECM, sobre todo si se asocia a polineuropatía, leucoencefalopatía o ataxia cerebelosa que surja de forma aguda o subaguda y que sugiere degeneración subaguda del cordón espinal.

EPILEPSIA (TABLA 5): La epilepsia puede surgir en un ECM de **forma aguda** debida a hipoglucemia, hiperamonemia o de **forma crónica** en relación con afectación directa sobre el sistema nervioso central. Se debe pensar en ECM cuando: no cumple criterios de epilepsia típica, existe una afectación en el electroencefalograma atípica, hay mala respuesta a los fármacos anticonvulsivos típicos, mezcla entre crisis parciales y generalizadas, epilepsia mioclónica progresiva, asociación a otras alteraciones neurológicas estructurales con retraso mental no explicado o asociado a otros trastornos orgánicos, la crisis se produce tras ingesta de un alimento determinado o existe un estatus epiléptico inexplicado.

DESORDENES PSIQUIÁTRICOS (TABLA 6): Los ECM pueden pasar desapercibidos durante años siendo etiquetados de enfermedades psiquiátricas con características atípicas. Es una forma habitual de presentación en la adolescencia o edad adulta temprana. Se dividen según su aparición en, **formas agudas y episódicas o formas crónicas**.

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL (TABLA 7)

MANIFESTACIONES EXTRA-NEUROLÓGICAS

Los ECM pueden presentar afectación de casi cualquier órgano del cuerpo humano. En los siguientes apartados se comentarán las manifestaciones no neurológicas.

AFECTACIÓN OCULAR (TABLA 7): Las más frecuentes son la **afectación corneal, catarata y subluxación de cristalino, distrofia retiniana** (siendo la patología más característica dentro de la retina la retinitis pigmentosa) y la **neuropatía óptica**.

AFECTACIÓN CUTÁNEA (TABLA 8): como la fotosensibilidad, hiperpigmentación cutánea, lesiones ampollosas, angioqueratomas cutáneo - mucosos, hiperqueratosis y lesiones descamativas.

AFECTACIÓN MUSCULAR (TABLA 8): los ECM pueden cursar como **rabdomiolisis** en contexto de estrés, ejercicio físico, ayuno prolongado o fiebre. Suele ser habitual que estos episodios de elevación de CPK no vayan asociados a un empeoramiento

de la función renal. Los pacientes con ECM pueden referir síntomas de **intolerancia al ejercicio** (principalmente los correspondientes al grupo II) y/o mialgias.

AFECTACIÓN CARDIACA (TABLA 8): los ECM pueden tener afectación del músculo cardíaco: miocardiopatía hipertrófica (E. Fabry), dilatada, restrictiva o un ventrículo izquierdo no compactado (Mitocondrial), arritmias - muerte súbita y valvulopatías.

AFECTACIÓN PULMONAR (TABLA 8 Y 10): afectación poco frecuente dentro de los ECM cuya forma de presentación más habitual es el patrón intersticial.

AFECTACIÓN ÓSEA (TABLA 11 Y 12): El hueso puede verse afectado en los ECM como manifestación primaria en un paciente adulto o en relación con las dietas restrictivas en pacientes diagnosticados de ECM del grupo I. Las manifestaciones más importantes son: dolor óseo, artritis y osteoartritis y alteraciones en la densidad mineral ósea.

AFECTACIÓN HIGADO Y BAZO (TABLA 13): La forma **más frecuente** de presentación de errores ECM en el adulto después de la neurológica es la **hepatoesplenomegalia**. Los ECM también pueden debutar con **insuficiencia hepática** como en el caso de la enfermedad de Wilson o la tirosinemia tipo I o las descompensaciones del grupo I. La incidencia de **neoplasias hepáticas** también es mayor en pacientes con glucogenosis o tirosinemias.

AFECTACIÓN RENAL (TABLA 14): Algunos ECM cursan con daño a nivel glomerular presentándose como **síndrome nefrótico** o proteinuria glomerular (ej. Fabry), **afectación tubulointestinal** (ej: tirosinemia tipo I), Cólicos nefríticos de repetición (ej: cistinosis). La utilización de suplementos alimenticios ricos en aminoácidos, a largo plazo puede provocar afectación renal.

AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA (TABLA 15): Pueden deberse a la esplenomegalia, al déficit nutricional en relación a dietas restrictivas en aquellos ECM del grupo I o a la repercusión de la enfermedad de base sobre la médula ósea o sobre los mecanismos de inflamación. Como consecuencia a dichos mecanismo los ECM pueden cursar con: **citopenias, alteraciones en la coagulación y hemolisis.**

AFECTACIÓN ENDOCRINOLÓGICA: Las enfermedades endocrinológicas de debut en el adulto raramente serán una manifestación de un ECM pero deberemos pensar en ellas cuando asocien afectación multisistémica asociada (neurológica, muscular, hepática, etc.). Entre las más importantes **la diabetes mellitus** insulino o no insulino dependiente permanente o esporádica, la afectación endocrina múltiple o el **hipogonadismo hipogonadotrófico**. A destacar entre los ECM que producen alteración endocrinológica encontramos las enfermedades mitocondriales y la galactosemia

AFECTACIÓN DIGESTIVA (TABLA 16). La afectación digestiva puede producir **diarrea, estreñimiento y dolor abdominal, síndrome de los vómitos cíclicos, pancreatitis** aguda o crónica recurrente o **dolor abdominal agudo.**

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS: En algunas ocasiones las alteraciones analíticas graves que encontramos en pacientes en servicios de urgencias o ingresados pueden corresponder con ECM, sobre todo las que no presentan una evolución favorable con tratamientos habituales. La hiperamonemia, la acidosis metabólica y la hipoglucemia son las condiciones que con mayor frecuencia se relacionan con una emergencia metabólica. Otra alteración analítica es el déficit de cobalamina y ácido fólico.

1. HIPERAMONIEMIA: El aumento de amonio provoca encefalopatía y puede llegar a ser mortal. En el adulto es frecuente encontrar hiperamonemia en hepatopatía de distinta índole pero habrá que valorar la posibilidad de un ECM cuando se presenta ante desencadenantes como infecciones, cirugía, embarazo o toma de medicaciones como el ácido valproico. La hiperamonemia en los ECM se produce por los siguientes mecanismos: fallo hepático agudo (ej: enfermedad mitocondrial), cirrosis o hepatopatía crónica (ej: Wilson), alteración del ciclo de la urea (ej: Ornitin Trascarbamilasa) y acidemias orgánicas.

2. ACIDOSIS METABÓLICA: Principalmente presente en los ECM del grupo I, se trata de acidosis metabólica anión gap positivo y se asocia a desencadenantes como infecciones, cirugía o embarazo. Los mecanismos por los que ocurre son: aumento de la generación de ácidos, alteración renal o en la síntesis de bicarbonato, alteración respiratoria por compromiso muscular o neurológico.

3. HIPOGLUCEMIA: en pacientes donde se han descartado otras causas más frecuentes de hipoglucemia (DM, ingesta de OH severa...), se podrá valorar el diagnóstico de un ECM. La hipoglucemia **postprandial** se presenta en intolerancia a la fructosa o alteraciones en la glicosilación. Cuando ocurre **en ayunas** habrá que pensar en errores del metabolismo de las grasas o del glucógeno

4. ALTERACIONES DE LA COBALAMINA (B12) Y EL ACIDO FÓLICO: Aunque la mayoría de las causas de descenso en la concentración de B12 y ácido fólico son **adquiridas**, en algunas ocasiones esta disminución puede ser ocasionada por errores **congénitos**.

- La **B12** se convierte en 2 cofactores que interactúan en procesos del metabolismo de aminoácidos, grasas y en el metabolismo de la homocisteína. Es fácil entender, por tanto, que descensos en los niveles de B12 podrán ir acompañados de elevación de homocisteína y metionina (interferencia en el metabolismo de la homocisteína) y de niveles de ácido metilmalónico (interferencia en el metabolismo de los aminoácidos). En las congénitas o asociadas a otros ECM el déficit se asocia a alteraciones principalmente hematológicas (anemia megaloblastica) y neurológicas (mielopatía) pero en estos casos pueden asociar además características de homocistinuria (fenotipo marfanoides o eventos trombóticos) o de acidemia metilmalónica (aumento de ácidos orgánicos).

- **Ácido fólico.** Una vez absorbido, el ácido fólico pasar a su forma activa 5- metiltetrahidrofolato. Existen defectos congénitos en la absorción, o en la deficiencia de la síntesis de su metabolito activo por errores en la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o en la glutamato formiminotransferasa. En adultos es frecuente que se presente en forma de manifestaciones psiquiátricas, anemia megaloblastica y por su interferencia en el metabolismo de la homocisteína como complicaciones vasculares tempranas y complicaciones en el embarazo. Los ácidos orgánicos en orina y la determinación de aminoácidos como homocisteína y metionina puede ayudar al diagnóstico de estas.

TABLA 1. SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Enfermedad	Encefalopatía	ACV	Pseudo ictus	Ataxia	PNP
GRUPO 1 (Intoxicación)					
Acidemias orgánicas	+				
Defectos del ciclo de la urea	+		+	+	
Porfirias agudas	+				+
Homocistinuria por DR	+	+			
Homocistinuria por CBS		+			
GRUPO 2 (Energía)					
Déficits de la OAG	+				
Mitocondrias: Déficit de la PDH	+			+	+
Mitocondrias: Déficit de la CRM	+	+	+	+	
E. de Pompe		+	+		
GRUPO 3 (Moléculas complejas)					
E. de Fabry		+	+		
E. de Refsum					+

CBS: Defectos en la cistionina beta sintasa. CRM: Cadena respiratoria mitocondrial. DR: Defectos en la remetilación.
PDH: Piruvato deshidrogenasa. OAG: Oxidación de los ácidos grasos

TABLA 2. POLINEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Enfermedad	Desmielinizante Crónica	Axonal Crónica	Motoneurona	Pequeñas fibras	Ganglios dorsales	Agudas	MNM
GRUPO 1 (Intoxicación)							
Déficit de biotinidasa			+			+	
Homocistinuria por DR	+	+			+		
Porfiria				+		+	
GRUPO 2 (Energía)							
Mitocondrias: Déficit de PDH		+				+	
Mitocondrias: Déficit de la CRM		+			+		
Déficits de la OAG		+					
GRUPO 3 (Moléculas complejas)							
E. de Fabry				+ *			
Gangliosidosis GM2			+	+			
E. de Refsum	+	+				+	+
E. de Krabbe	+	+					
Adrenoleucodistrofia	+	+					
L. metacromática	+	+					
X.C.T.	+	+					

CBS: Defectos en la cistionina beta sintasa. CRM: Cadena respiratoria mitocondrial. DR: Defectos en la remetilación. MNM: Mononeuropatía múltiple.
OAG: Oxidación de los ácidos grasos. PDH: Piruvato deshidrogenasa. X.C.T.: Xantomatosis cerebrotendinosa * Acroparestesias

TABLA 3. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Enfermedad	Parkinsonismo	Distonía	Corea	Mioclónicas	D. Paroxística
GRUPO 1 (Intoxicación)					
Fenilcetonuria	+				
Homocistinuria	+	+	+	+	
E. de Wilson	+	+	+		+
Aceruloplasminemia	+	+	+		
Neuroferritinopatía	+	+	+		
Déficit del metabolismo de NT	+	+			+
GRUPO 2 (Energía)					
Mitocondrias: Déficit de PDH	+	+	+		+
Mitocondrias: Déficits de la CRM	+	+	+	+	
GRUPO 3 (Moléculas complejas)					
E. de Gaucher	+	+		+	
E. de Niemann Pick tipo C	+	+	+	+	
Gangliosidosis GM1	+	+			
Gangliosidosis GM2	+	+	+		
Sialidosis tipo 1				+	
X.C.T.	+				

CRM: Cadena respiratoria mitocondrial. NT: Neurotransmisores. PDH: Piruvato deshidrogenasa. X.C.T: Xantomatosis cerebrotendinosa.

TABLA 4. PARAPARESIA ESPÁSTICA

Enfermedad	Crónica	Aguda
GRUPO 1 (Intoxicación)		
Fenilcetonuria	+	
Déficit de biotinidasa		+
Déficit de arginasa (ciclo de la urea)	+	+
S. de la triple H (ciclo de la urea)	+	
Homocistinuria por DR	+	+
GRUPO 3 (Moléculas complejas)		
Adrenoleucodistrofia	+	
E. de Krabbe	+	
X. cerebrotendinosa	+	

DR: Defecto en la remetilación.

TABLA 5. EPILEPSÍA

Enfermedad	E. generalizada o focal	E. mioclónica progresiva
GRUPO 1 (Intoxicación)		
Homocistinuria por DR	+	
Homocistinuria por CBS	+	
Porfirias agudas	+	
GRUPO 2 (Energía)		
A. de la cadena respiratoria: MELAS, Sd. de MERRF	+	+
Acidemia glutárica tipo 1	+	+
GRUPO 3 (Moléculas complejas)		
E. de Gaucher tipo 3	+	+
E. de Nieman Pick tipo C	+	+
Lipofuscinosis cerioide	+	+
Sialidosis tipo 1		+
X. cerebrotendinosa	+	

CBS: Defectos en la cistationina beta sintasa. DR: Defectos en la remetilación.

TABLA 6. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Sin retraso mental	Con retraso mental
Fenilcetonuria	Fenilcetonuria
Trastornos del ciclo de la urea	Trastornos del ciclo de la urea
Homocistinuria por CBS	Homocistinuria por déficit de CBS
Homocistinuria por DR	Homocistinuria por DR
Lipofuscinosis cerioide	Lipofuscinosis cerioide
X. cerebrotendinosa	X. cerebrotendinosa
Adrenoleucodistrofia	Adrenoleucodistrofia
Aceruloplasminemia	Déficit en metabolismo de neurotransmisores
E. de Niemann-Pick tipo C	E. de San Filipo
E. de Wilson	T.de la cadena respiratoria
Gangliosidosis GM2	
Leucodistrofia metacromática	
Neuroferritinopatía	
Porfirias agudas	

CBS: Defectos en la cistationina beta sintasa. DR: Defectos en la remetilación.

TABLA 7. HIPOACUSIA Y ALTERACIONES OCULARES

Enfermedad	Hipoacusia	A. corneal	Retinopatía	M. roja	N. óptico	Cataratas	P. Mirada
GRUPO 1 (Intoxicación)							
Aceruloplasminemia			+				
Fenilcetonuria					+		
D. de biotinidasa	+				+		
Homocistinuria DR					+		
Homocistinuria CBS						+	
E. de Wilson		+*	+*1			+	
Tirosinemia tipo 2		+					
GRUPO 2 (Energía)							
T. cadena respiratoria	+	+	+	+*2		+	OEPC
T. de la oxidación de los ácidos grasos			+				
Galactosemia						+	

Enfermedad	Hipoacusia	A. corneal	Retinopatía	M. roja	N. óptico	Cataratas	P. Mirada
GRUPO 3 (Moléculas complejas)							
Adrenoleucodistrofia	+						
Alfa y Beta manosidosis	+						
Cistinosis		+					
E. de Fabry	+	+**					
E. de Gaucher tipo 3							OHS
E. de Nieman Pick tipo C	+						OSV
Gangliosidosis GM1		+					
Gangliosidosis GM2			+		+		
E. de Refsum	+		+			+	
Lipofuscinosis ceroides neuronal			+			+	
Mucopolisacaridosis	+	+	+			+	
Sialidosis tipo 1		+		+		+	
X. cerebrotendinosa						+	
Galactosialidosis		+				+	

CBS: Defectos en la cistationina beta sintasa. CRM: Cadena respiratoria mitocondrial. DR: Defectos en la remetilación. OHS: Oftalmoplejia horizontal supranuclear. OSV: oftalmoplejia supranuclear vertical. OEPC: Oftalmoplejia externa progresiva crónica * Anillo de Kayser- Fleischer. ** Cornea verticillata. *1 Catarata en girasol. *2Neuropatía hereditaria de Leber

TABLA 8. AFECTACIÓN EXTRANEUROLÓGICAS EN LOS ECM

Defecto	Hipoglucemia	Disfunción hepática	Hematológicas A, P, L	Endocrinológicas	Muscular	Cardíaca	Pulmonar	Digestiva	Megalias (H)(E)	Ósea	Renal	Cutánea
GRUPO 1 (Intoxicación)												
Acidurias orgánicas		+	P,L			+		+	H		+	+
T. del ciclo de la urea		+						+				
E. de Wilson		+	A,P,L			+		+	H	+	+	
Hemocromatosis		+	A	+		+			H	+		+
Homocistinuria			Trombosis			+	+	+		+		
Porfirias			A					+				+
Tirosinemia tipo 1		+							H			
Tirosinemia tipo 2												+
GRUPO 2 (Energía)												
E. de las mitocondrias	+	+	A,P,L	Múltiple	+	+		Múltiple	H		+	+
T. de la beta oxidación	+	+			+	+		+	H			
T. de la carnitina	+	+			+	+						
Glucogenosis	+				+	+			H		+	

Defecto	Hipoglucemia	Disfunción hepática	Hematológicas A, P, L	Endocrinológicas	Muscular	Cardíaca	Pulmonar	Digestiva	Megalias (H)(E)	Ósea	Renal	Cutánea
GRUPO 3 (Moléculas complejas)												
Adrenoleucodistrofia				+								
E. de Fabry						+	+	+		+	+	+*
E. de Gaucher			A,P,L					+	H,E	+		
E. de Niemann-Pick tipo C		+	P,L				+		H,E			
E. de Niemann-Pick tipo B			A,P,L				+		H,E	+		
E. de Refsum						+				+		+**
Déficit de lipasa ácida lisosomal		+		Calcificación suprarrenal		Vascular			H,E			
Mucopolisacaridosis		+				+		+	H	+		

A: Anemia. P: Plaquetopenia. L: Leucopenia. H: Hepatomegalia. E: Esplenomegalia. * Angioqueratomas. ** Ictiosis

TABLA 9. AFECTACIÓN MUSCULAR

Enfermedad	Intolerancia al ejercicio	Mialgias/ Debilidad	CK	Rabdomiolisis	Desencadenantes: fiebre, ejercicio, ayuno
Trastornos mitocondriales	Precoz/ Tardía	+	+	+	++
Trastornos de la Beta oxidación de los ácidos grasos	Tardía	+	+/-**	+++	+++
Trastornos en el almacenamiento del glucógeno	Precoz*	+	+	-	-

*Fenómeno del segundo aliento se suspende actividad física y desaparece la clínica de mialgias y astenia, se puede volver a iniciar actividad con lo que se iniciara nuevamente la clínica. ** Entre episodios de rabdomiolisis la CK puede estar normalizada

TABLA 10. AFECTACIÓN RESPIRATORIA

Enfermedad	Signos respiratorios
Niemman Pick tipo B	Enfermedad intersticial y disnea
Enfermedad Gaucher	Enfermedad intersticial pulmonar, disnea, hipertensión arterial pulmonar
Lisinuria con intolerancia a la proteína	Enfermedad intersticial pulmonar, disnea, hipertensión arterial pulmonar
Mucopolisacaridosis/ oligosacaridosis	Ronquidos, infecciones respiratorias frecuentes, disnea
Enfermedad de Fabry	Disnea y sibilancias
Enfermedad de Pompe	Disnea y fallo respiratorio
Miopatía mitocondrial	Disnea, fallo respiratorio
Homocistinuria	Neumotórax

TABLA 11. ALTERACIONES OSEAS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Anormalidad Esquelética	Enfermedad	Signos adicionales
Dolor abdominal, artritis, osteoartritis	Enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3, Niemann- Pick B	Hepatomegalia, citopenia
	Raquitismo hipofosfatemico familiar	Estatura pequeña, deformidades en las extremidades inferiores, fatiga, astenia, disminución de la fosfatasa plasmática
	Hipofosfatasa	Depósitos de calcio, disminución de la fosfatasa alcalina ósea en sangre
	Alkaptonuria	Formación de piedras y rotura de tendones, orina oscura, pigmentación de aurícula y esclera
	Enfermedad de Wilson	Enfermedad hepática y/o síntomas neurologicos
	Mucopolisacaridosis y mucopolipidosis II	Estatura baja, facies tosca, síndrome de túnel carpiano, rigidez/ hiperlaxitud articular, disostosis múltiple
Osteoporosis	Todo trastorno metabólico hereditario que precise de dieta estricta	Miscelania, síntomas neurológicos frecuentemente
	Galactosemia	Retraso cognitivo, cataratas
	Fenilcetonuria	Retraso cognitivo en pacientes no tratados
	Homocistinuria	Habito marfanoide, cifosis, luxación de cristalino, retraso cognitivo
Fracturas patológicas	Lisinuria con intolerancia proteica	Evitar proteínas, síntomas gastrointestinales, hiperamonemia, enfermedad pulmonar
	Enfermedad de Gaucher	Baja estatura, osteopetrosis
Osteopetrosis	Picnodisostosis	Baja estatura, osteopetrosis

TABLA 12. HALLAZGOS RADIOLOGICOS/ CLINICOS CARACTERISTICOS DE CADA ENFERMEDAD

Hallazgos radiológicos/clínicos	Enfermedad	Signos adicionales
Necrosis avascular	Gaucher	Hepatoesplenomegalia, citopenas
	Mucopolisacaridosis III	Fenotipo como las mucopolisacaridosis con retraso cognitivo
Cifosis	Gaucher tipo 3	
	Homocistinuria	Habito marfanoide, aracnodactilia, alteraciones en el pectum, luxación del cristalino, retraso cognitivo
Deformación Erlenmeyer en fémur/ infiltración de medula ósea	Enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3 Niemann Pick tipo B	Hepatomegalia, citopenia
Disostosis múltiple	Mucopolisacaridosis y mucopolipidosis III	Fenotipo como las mucopolisacaridosis

TABLA 13. HEPATOMEGALIA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad	Esplenomegalia	Hepatomegalia	Esteatosis	Hipertensión portal/ cirrosis	Lesiones ocupantes de espacio
Enfermedad de Gaucher	++++	+++	+/-	+/-	
Niemann- Pick tipo B/C	+++	+	++	++/-	
Enfermedad de los esteres de colesterol	+/-	+	++	++/-	
Enfermedad de Wilson	+/-	+	+/-	++	
Mucopolisacaridosis	+	++	-	-	
Enfermedades del almacenamiento del glucógeno	+/-	++/+++	+/-	+	+*
Dislipemias, desordenes en la beta oxidación de ácidos grasos, tirosinemia tipo 1	+/-	+	++	+/-	+**
Enfermedad de Tanger	++	+	-	-	

*Principalmente en la glucogenosis tipo 1 y mayoritariamente adenomas. ** Hepatocarcinoma frecuente en la tirosinemia tipo 1.

TABLA 14. ALTERACIONES RENALES

Síntomas	Enfermedad	Otros síntomas
Síndrome nefrótico / proteinuria	Fabry	Cardiopatía, dolor abdominal , angioqueratoma
	Glucogenosis Ia	Hipoglucemia, hepatomegalia
	Trastorno de glicosilacion	Hepatoesplenomegalia
	Enfermedad mitocondrial	Neurológica / sensorial
T.tubulointersticial	Acidemia Metilmalónica	Crisis agudas de acidosis
	Tirosinemia tipo I	Hepatopatía
	Enfermedad mitocondrial	Neurológica / sensorial
	Galactosemia	Opacidad corneal
	Wilson	Hepatopatía
	Fructosemia	Hepatopatía
Cólico nefrítico	Cistinosis	Alteración corneal
	Enfermedad mitocondrial	Neurológica / sensorial

TABLA 15. ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

	Enfermedad	Otros síntomas
Anemia Hemolítica	Déficit de G6PD	
	Deficit de piruvato quinasa	
	Gaucher tipo I	Hepatoesplenomegalia
	Niemann pick B	Hepatoesplenomegalia
	Porfiria	Lesiones vesiculosas
Anemia Megaloblastica	Alteraciones del metabolismo B12 o ácido fólico	Clinica neurologica
Anemia sideroblastica	Enfermedad mitocondrial	Clinica neurológica y sensorial
Trombocitopenia	Gaucher tipo I	Hepatoesplenomegalia
	Niemann pick B	Hepatoesplenomegalia
Neutropenia	Glucogenosis tipo I B	Hepatomegalia, hipoglucemia
	Barth	Cardiopatía, miopatía y alteración osea
Pancitopenia	Gaucher tipo I	Hepatoesplenomegalia
	Niemann pick B	Hepatoesplenomegalia
	Acidemias organicas	Crisis agudas
	Deficit de mevalonato quinasa	Crisis de inflamación
Trombosis	Homocistinuria	Habito marfanoide, subluxación de cristalino
	Fabry	Proteinuria, cardiopatía, dolor neuropatico , angioqueratomas

TABLA 16. DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE

Enfermedad	Vómitos, acidosis, letargia	Pancreatitis	PNA, A. psíquica	Acroparestesias	Anemia hemolítica	Fiebre, artralgias y exantema
Acidurias orgánicas	+	+				
Defectos de ciclo de la urea (OTC)	+					
Trastornos de la cadena respiratoria	+					
Déficit de mevalonatocinasa						+
Síndrome de hiper Ig D						+
E. de Fabry				+		
E. de Wilson		+/-			+	
Porfirias agudas			+			
Trastornos de la Beta Oxidación ácidos grasos	+					

PNA: Polineuropatía aguda.

ATENCIÓN PSICOLÓGICA EN LAS ENFERMEDADES MINORITARIAS

Laura González Riesco¹

Mireia Forner Puntonet^{2,3}

¹ Àrea de Salut Mental. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

² Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

³ Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La definición del concepto de "salud" no ha sido modificado desde 1948, cuando en el preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, ésta la definió como el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no como la simple ausencia de afecciones o enfermedad (OMS, 1948). De este modo, dejó de entenderse la salud como un concepto puramente biológico, para abordarse y comprenderse desde una dimensión biopsicosocial.

Vivir con una enfermedad minoritaria (EM) supone enfrentarse a desafíos únicos, no compartidos por pacientes con enfermedades de mayor prevalencia. Los adultos con EEMM refieren que los mayores desafíos con los que se encuentran son la incertidumbre, la gestión de los síntomas propios de la enfermedad, las limitaciones funcionales, la demanda de los tratamientos y el malestar emocional, consecuencia del dolor o de otros aspectos estresantes de la enfermedad

(Bryson et al., 2019; Von der Lippe, Diesen y Feragen, 2017). Por todo ello, las personas con EEMM presentan en general una menor calidad de vida en comparación con las personas con otras enfermedades crónicas (Bogart y Irvin, 2017).

El concepto de **calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)** es un concepto esencial en salud. En la actualidad, no existe una definición consensuada, aunque la OMS (Whoqol Group, 1995) la define como la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. Si pudiéramos medir la puntuación total de CVRS de forma cuantitativa, ésta representaría la discrepancia entre el estilo de vida esperado y la valoración que el individuo hace sobre su propia vida. La CVRS es un concepto por lo tanto subjetivo, centrado en el/la paciente (siendo el mejor evaluador es la persona, no un observador), y multidimensional, incluyendo como mínimo tres dominios: el físico (percepción de la persona de su estado físico), el psicológico (percepción del estado cognitivo y afectivo), y el social (percepción de las relaciones y su rol en ellas).

Cuando se analizan por separado los tres dominios que incluyen el concepto de CVRS, se observa que los factores psicosociales son el principal factor predictor de la calidad de vida. En este sentido, parece que los/las pacientes con síntomas de depresión, ansiedad y distrés psicosocial, tienen en general, peor calidad de vida (Cohen y Biesecker, 2010). Precisamente porque en la actualidad para un grupo importante de EEMM

aún no se dispone de tratamientos curativos, y en ocasiones los tratamientos médicos disponibles no alivian completamente los síntomas físicos causantes de malestar y las complicaciones médicas, desarrollar intervenciones que permitan mejorar la CVRS debería ser un aspecto central en el abordaje terapéutico de los/las pacientes con EEMM, así como una medida clave a incluir en los ensayos clínicos sobre eficacia terapéutica.

Las EEMM suponen también un reto para los propios profesionales de la salud que a menudo disponen de escaso conocimiento sobre las mismas. Este aspecto es percibido por los/las pacientes como un factor generador de angustia y malestar, que en ocasiones se asocia a demoras en el diagnóstico y ocasiona la búsqueda de información por parte del/la paciente. De hecho, precisamente por las características de baja prevalencia y por el desconocimiento de las EEMM muchos/as pacientes adultos acaban convirtiéndose en "pacientes expertos/as" de la enfermedad que padecen y del consecuente proceso médico. En este contexto cobra especial importancia la colaboración entre los profesionales de la salud y los/las pacientes con EEMM, siendo el empoderamiento y la participación un elemento fundamental en la toma de decisiones y el proceso de afrontamiento de la enfermedad. Así mismo, los estudios indican que estos/as pacientes parecen adaptarse mejor, tener mejor salud y ser menos dependientes de la atención médica hospitalaria, por lo que los "Programas de Paciente Experto/a" pueden considerarse una medida coste-efectiva y eficiente en la atención sanitaria (Von der Lippe et al., 2017).

Proceso de adaptación del paciente y la familia a las EEMM

Impacto en el paciente

Vivir con una EM supone en cierto modo, enfrentarse a un "duelo sin duelo", debido a las pérdidas que conlleva en áreas significativas para la persona como la independencia, el sentido de control, la privacidad, la imagen corporal, las relaciones sociales, los roles dentro y fuera de la familia, la autoconfianza, la autoestima, la productividad, los planes futuros, etc. Es por ello que, para entender el impacto emocional y la adaptación a la enfermedad del/de la paciente con EEMM, se ha utilizado el modelo del duelo (Kübler-Ross, 1969). Así, el proceso de adaptación al diagnóstico comienza con un estado de **shock y/o negación**: este estado inicial es habitualmente necesario y adaptativo, en tanto que protege temporalmente a la persona de una amenaza externa que necesita poder entender y afrontar con tiempo, dosificando el nivel de estrés que uno/a puede tolerar. En este estado tanto el/la paciente como la familia son muy vulnerables a la información que se les dé, teniendo esta información inicial un impacto en la forma de vivir y de afrontar la enfermedad. Posteriormente aparecerán los sentimientos de **angustia**, especialmente en aquellas EEMM en las que existe incertidumbre acerca de la evolución, el pronóstico y/o la eficacia de los tratamientos. De manera progresiva el/la paciente transita hacia una fase en la que predominarán la emoción de **ira** y protesta, fundamentalmente en relación a las limitaciones y pérdidas que conlleva la enfermedad como por ejemplo la menor autonomía, la reducción de contactos sociales o los cambios físicos visibles.

A medida que avanza la enfermedad el/la paciente empieza a integrar el cambio y las limitaciones, entendiendo el carácter irreversible de las mismas, por lo que aparecen sentimientos de **tristeza**, hasta progresar poco a poco hacia la asimilación de la información sobre la enfermedad y a la **adaptación**.

No obstante, conviene destacar que la adaptación a una EM no es un proceso lineal, sino que a lo largo de la enfermedad tanto la persona como la familia realizará paradas, avances y retrocesos. Algunos sucesos pueden volver a desencadenar el proceso de duelo, por ejemplo, en caso de tener una recaída de la enfermedad o cuando la persona se encuentra delante de acontecimientos vitales normativos que no puede desarrollar tal y como había esperado. En estos casos la persona y la familia puede volver a transitar algunas de las etapas que sentían ya haber superado, pero que necesitan volver a elaborar para continuar adelante en el proceso de aceptación.

Impacto en la familia

La enfermedad, sobre todo cuando es crónica, altera en gran medida tanto la vida del/de la paciente, como la de todas las personas de su entorno (Quesada et al., 2014). Hacer frente al sufrimiento de un ser querido es todo un reto que implica la desorganización del conjunto del sistema familiar, dando lugar a una situación de vulnerabilidad y de estrés, aún mayor cuando se trata de una enfermedad crónica, incierta y a menudo sin diagnóstico claro.

En el contexto de una enfermedad es frecuente que la familia se reorganice, redefiniendo los roles, funciones y rutinas

anteriores para adaptarse a la nueva realidad. La EM a menudo impactará en el sistema familiar produciendo una mayor rigidez en los patrones de interacción, así como una interferencia en los ciclos evolutivos de las personas y la familia. Cuando quien enferma es uno de los dos padres esto supone una mayor tasa de cambio para el conjunto del sistema familiar, en cambio si quien enferma es un/a hijo/a el ajuste estructural es menor pero el emocional es mayor (Navarro Góngora, 2004). Los miembros de la familia pueden manifestar malestar y una diversidad de emociones, especialmente ansiedad, tristeza, miedo e ira. Del mismo modo que el/la paciente, la familia también irá pasando por diferentes fases (ver tabla 1), hasta lograr, en la mayoría de los casos, la adaptación a la nueva realidad que implica vivir con una EM.

<p>Tabla 1. Fases del proceso de adaptación de la familia a las EEMM (adaptado de Grau y Fernández, 2010)</p>
<p>1. Shock inicial</p> <p>Antes del diagnóstico de una EM hay un periodo de incertidumbre, que en el caso de las EEMM puede durar años, en el que la familia en el intento de comprender y dar respuesta, investiga y busca información. Tras el diagnóstico, puede existir un sentimiento de incredulidad, así como desconcierto, temor, confusión, rabia y dolor. En algunos casos, no obstante, el diagnóstico supone un alivio, en tanto que sitúa al/ a la paciente en el punto de partida a partir del cual iniciar un tratamiento para paliar los síntomas.</p>
<p>2. Periodo de tristeza y desequilibrio emocional</p> <p>En este momento, las reacciones pueden ser diversas, predominando los sentimientos de tristeza y frustración, junto con los conflictos familiares cuando se intenta hacer frente a estos sentimientos, los cambios de roles, la negociación de límites familiares, etc.</p>
<p>3. Restauración del equilibrio y aceptación</p> <p>Es una fase de mayor estabilidad dentro de la cronicidad, aunque la familia puede oscilar entre un continuo que va desde la implicación y participación activa en los procesos médicos y de cuidado del familiar enfermo/a, a la contradicción y el conflicto constante debido a los numerosos estresores a los que hacer frente, ya sean sociales, económicos o personales.</p>

Impacto de las EEMM en la salud mental

Existe una elevada morbilidad psicológica/psiquiátrica en las EEMM: aproximadamente el 69% de los/las pacientes experimentan síntomas de depresión, y un 82% de ellos experimentan síntomas de ansiedad y estrés a lo largo del proceso de cronicidad (Bryson et al., 2019). En un estudio transversal realizado con una muestra de 300 pacientes con EEMM, Uhlenbusch et al. (2019) encontraron que un 42% presentaban síntomas moderados-graves de depresión y 23% síntomas moderados-graves de ansiedad.

Durante la evolución de la enfermedad, la adaptación psicológica, el bienestar emocional y la calidad de vida, son aspectos fundamentales para lograr una adecuada adherencia al tratamiento médico. Cada vez son más los estudios que describen una relación entre adaptación y bienestar psicológico, adherencia al tratamiento, y estado de salud física. Por ello, resulta esencial evaluar sistemáticamente el bienestar psicológico de los/las pacientes con EEMM, detectando de manera precoz la presencia de clínica ansioso-depresiva, para poder derivar a especialistas en salud mental con el objetivo de aplicar intervenciones que permitan mejorar el afrontamiento de la enfermedad, reducir la sintomatología clínica y consecuentemente mejorar la salud global del/de la paciente.

Intervención psicológica en las EEMM

La intervención psicológica puede entenderse como un proceso que se va a desarrollar en diferentes etapas a lo largo de la enfermedad, y que, en el caso de las EEMM,

puede empezar incluso antes del diagnóstico, a través de la gestión de la incertidumbre y el distrés que implica vivir con síntomas para los que aún no hay una explicación médica.

Dada la heterogeneidad y características propias de las EEMM (baja prevalencia - en ocasiones realidades de "caso único" - y distribución geográfica muy extensa) no se dispone de estudios sobre la eficacia de las intervenciones psicológicas aplicables y extrapolables de modo general al conjunto de pacientes adultos/as con EEMM. No obstante, sí hay evidencia científica acerca de las intervenciones psicológicas aplicadas a enfermedades específicas, así como de intervenciones psicológicas aplicadas a pacientes con enfermedades crónicas, los cuales, en conjunto, comparten muchos aspectos con los/las pacientes con EEMM. Así mismo, también se conocen las intervenciones psicológicas bien establecidas para el tratamiento de los trastornos ansioso-depresivos, sintomatología muy prevalente en los/las pacientes con EEMM.

En este sentido, la intervención psicológica en los/las pacientes con EEMM debe basarse en un modelo biopsicosocial, utilizando estrategias terapéuticas basadas en la evidencia científica, con el objetivo de mejorar la CVRS incidiendo especialmente en los factores psicosociales, debido a su mayor modificabilidad. Además, actualmente el uso de las nuevas tecnologías puede facilitar la accesibilidad de los/las pacientes con EEMM a intervenciones terapéuticas. A continuación, se presenta una propuesta general de intervención psicológica para los/las pacientes con EEMM:

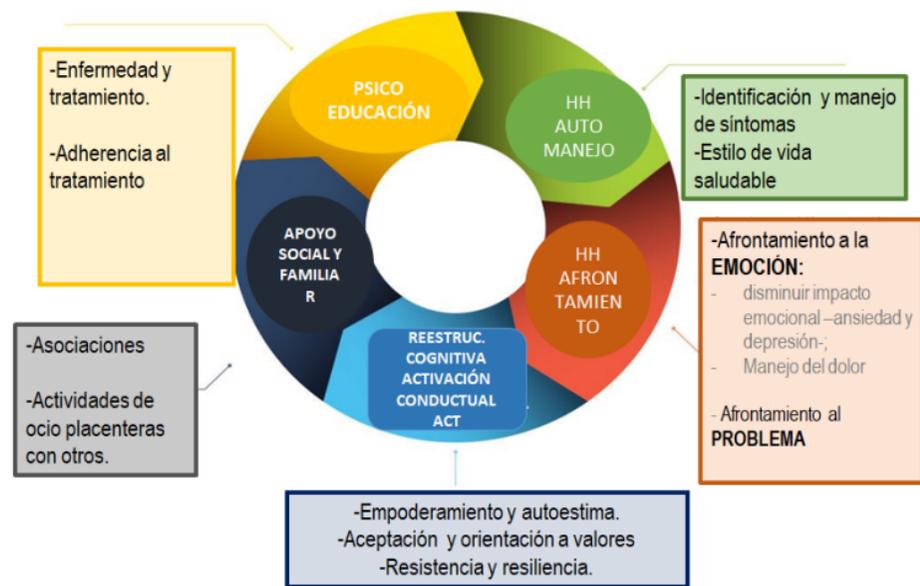


Figura 1. Propuesta de intervención psicológica en pacientes con EEMM

Psicoeducación

Las intervenciones psicoeducativas son intervenciones multimodales que utilizan materiales de aprendizaje y estrategias generalmente desde un enfoque cognitivo-conductual, para lograr cambios en el conocimiento, las emociones y las conductas de los/de las pacientes, con la finalidad de alcanzar un manejo más efectivo de la enfermedad. En relación a las EEMM, las intervenciones psicoeducativas tienen como objetivo: a) lograr un funcionamiento más óptimo desarrollando estrategias que permitan manejar mejor los síntomas de la enfermedad y las circunstancias relacionadas; b) favorecer la aceptación de la enfermedad y de sus limitaciones; c) desarrollar maneras más efectivas de pensar, sentir y comportarse a lo largo del proceso de cronicidad.

Habilidades de automanejo

Es muy importante trabajar de forma colaborativa con el/la paciente y el equipo médico con el objetivo de que la persona identifique de forma temprana los síntomas propios de la enfermedad y pueda manejarlos de forma adaptativa. Así mismo, se aconseja abordar con el/la paciente con EM aspectos relacionados con el mantenimiento de un estilo de vida saludable, incrementando los factores protectores y disminuyendo posibles factores de riesgo que puedan tener un efecto perjudicial en la evolución de la enfermedad.

Otra habilidad que en ocasiones puede ser relevante trabajar con los/las pacientes con EEMM es la comunicación, especialmente con los profesionales de la salud. Transmitir

las dudas, miedos, preocupaciones sobre la evolución, el pronóstico o la evolución de la enfermedad de forma asertiva puede ayudar al/a la paciente a obtener información y a la vez ser un facilitador de la adaptación a la enfermedad.

Estrategias de afrontamiento

Las estrategias de afrontamiento son el conjunto de respuestas cognitivas y conductuales que la persona utiliza para gestionar las demandas internas o externas que son percibidas como excesivas para los recursos del individuo (Lazarus y Folkman, 1984), es decir, son estrategias utilizadas para reducir el estrés.

Las estrategias de afrontamiento se dividen principalmente en:

Estrategias centradas en el problema (orientadas hacia la tarea, para alcanzar la modificación y/o resolución del problema). Por ejemplo, la búsqueda de soluciones como adquirir nuevos hábitos, informarse, la confrontación, pedir ayuda y la búsqueda de apoyo social.

Estrategias centradas en la emoción (orientadas a la regulación de las consecuencias emocionales de la situación de estrés). Por ejemplo, el autocontrol o las técnicas de relajación y manejo del estrés, el distanciamiento, la reevaluación positiva, el escape o la evitación.

A lo largo de la intervención terapéutica va a ser necesario identificar si las estrategias que utiliza la persona para gestionar el estrés que comporta la enfermedad son adaptativas, y esto

va a depender en gran medida de la situación y la temporalidad. Por ejemplo, en una fase inicial, como cuando se comunica el diagnóstico, la negación puede resultar necesaria y beneficiosa como estrategia para sobrellevar y dosificar el nivel de estrés que la persona puede ir asimilando. En cambio, si ésta se prolongase en el tiempo podría ser problemática llegando a causar una disociación de la realidad de la enfermedad, dificultando la aceptación, la gestión de los síntomas y la adherencia terapéutica.

Resulta especialmente importante conocer las estrategias de afrontamiento con las que cuenta el/la paciente con EEMM, tanto las que ha utilizado previamente y han tenido un buen resultado en el afrontamiento de su día a día; como las que pueden estar dificultando la adaptación.

Algunos estudios, muestran cómo las estrategias relacionadas con la aceptación, la reformulación cognitiva y la distracción son estrategias óptimas en pacientes con enfermedades crónicas, asociándose a una mejora en la calidad de vida (Cohen y Biesecker, 2010). En una revisión sistemática, Von der Lippe et al. (2017) encontró que algunas de las estrategias de afrontamiento adaptativas que utilizaban las personas con EEMM eran la normalización de su día a día, el desarrollo de habilidades de automanejo, el mejorar la percepción de control convirtiéndose en pacientes expertos sobre su condición médica; así como estrategias cognitivas que les ayudaban a ganar cierta perspectiva y distancia de la enfermedad.

Terapia Cognitivo-Conductual (TCC)

La TCC comprende técnicas tales como la reestructuración cognitiva o los experimentos conductuales que ayudan a las personas a cambiar sus creencias disfuncionales sobre la enfermedad, sobre sí mismos, y sobre el futuro, como modo de reducir el estrés. En la actualidad la TCC es el tratamiento de elección según el National Institute for Health and Care Excellence para el trastorno depresivo leve y moderado y para distintos trastornos de ansiedad (NICE, 2009; 2011).

Mediante la reestructuración cognitiva se ayuda a los/las pacientes con EEMM a modificar algunas de las creencias disfuncionales que pueden tener sobre la enfermedad, por ejemplo pensar que nada cambiará el pronóstico de su enfermedad, que no serán capaces de seguir adelante con su vida (con la familia, el trabajo) por creencias más adaptativas y realistas, ayudando a que se centren en los elementos de la enfermedad que sí que pueden modificar y que por lo tanto tienen un impacto en el pronóstico de la misma. Además, en ocasiones este trabajo se combinará con la realización de experimentos conductuales, actividades planeadas basadas en la experimentación o en la observación que son realizadas por el/la paciente con el fin de obtener información que ayuda a poner a prueba la validez de sus cogniciones o la validez de cogniciones alternativas.

En algunas ocasiones se utilizan técnicas de activación conductual en las que se realiza un análisis funcional de las conductas que realiza el/la paciente y se trabaja para incrementar aquellas actividades con contingencias ambientales reforzantes y relevantes para la persona.

La Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT; Hayes, Strosahl y Wilson, 1999) es una terapia relativamente nueva dentro de las terapias denominadas de tercera generación, que emerge de la influencia del lenguaje sobre el comportamiento. La meta última de la ACT consiste en ayudar al/a la paciente a crear una vida basada en sus valores personales, una vida significativa, a la vez que acepta el dolor que inevitablemente viene con ella. De este modo, podemos afirmar que la ACT es un enfoque de terapia conductual que pretende encaminar las preocupaciones y el malestar humano por un camino consciente y compasivo, acompañando a las personas a hacer aquello que les importa de verdad, lo realmente valioso, pleno y significativo para cada uno/a, en lugar de centrarse en sustituir pensamientos y creencias disfuncionales en sí mismos.

De cara al manejo de las EEMM, resulta clave un concepto de la ACT, la **flexibilidad psicológica** que trata de fomentar un proceso más general de pensamiento, ayudando a la persona a centrarse en aquellos aspectos de la vida que la enfermedad no ha interrumpido y/o invadido, desarrollando activamente acciones que permitan conseguir objetivos importantes de acuerdo a los valores personales. En una revisión sistemática, Graham et al. (2016) describieron un conjunto de estrategias

para potenciar la flexibilidad psicológica que han demostrado eficacia y que inciden en mejorar aspectos clínicos centrales en las enfermedades crónicas graves, entre los que destacan: la dificultad de auto-manejo, las preocupaciones y miedos respecto la progresión de la enfermedad, la adaptación a enfermedades médicas de larga evolución, el afrontamiento de los desafíos que se plantean respecto la identidad personal, las dificultades de adherencia y la importancia de mantener el funcionamiento y la actividad cotidiana a pesar de la enfermedad.

Apoyo social y familiar

La investigación destaca que el apoyo social es un factor amortiguador del estrés en los/las pacientes con enfermedades crónicas (Von der Lippe et al., 2017). Es importante que el/la paciente pueda compartir y comunicar con personas significativas de su entorno las vivencias, emociones y preocupaciones relacionadas con la enfermedad, así como compartir visiones y puntos de vista según sus necesidades.

Por otro lado, la implicación en asociaciones de pacientes y familiares es un elemento clave en las EEMM, potenciando así la percepción de grupo, de no estar solo/s ante la enfermedad, pudiendo compartir experiencias y vivencias con personas que han pasado o están pasando por situaciones parecidas.

Conclusiones

Vivir con una EEMM implica enfrentarse a una serie de retos y desafíos inherentes y propios al carácter de "rareza". Dado que en la actualidad muchas de estas enfermedades no tienen cura y/o no hay tratamientos eficaces, abordar el bienestar y la CVRS es un punto clave para facilitar la adaptación y el proceso de aceptación de la enfermedad. "Aceptación" no debe entenderse como una resignación sin más a la nueva realidad, sino más bien como la capacidad de enfocarse y reorientar la vida de forma más holística desarrollando activamente comportamientos significativos para la persona, guiados hacia objetivos con un valor significativo. Este hecho permitirá fomentar la **resiliencia y el empoderamiento**, aspectos clave en los/las pacientes con EEMM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bogart, K. R., y Irvin, V. L. (2017). *Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 177.
2. Bryson, B., Bogart, K., Atwood, M., Fraser, K., Locke, T., Pugh, K., y Zerrouk, M. (2019). *Navigating the unknown: A content analysis of the unique challenges faced by adults with rare diseases*. *Journal of Health Psychology*, 1359105319828150.
3. Cohen, J. S., y Biesecker, B. B. (2010). *Quality of life in rare genetic conditions: a systematic review of the literature*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(5), 1136–1156.
4. Graham, C. D., Gouick, J., Krahe, C., y Gillanders, D. (2016). *A systematic review of the use of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in chronic disease and long-term conditions*. *Clinical psychology review*, 46, 46-58.
5. Grau, C., y Fernández Hawrylak, M. (2010). *Familia y enfermedad crónica pediátrica*. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 33(2), 203–212.
6. Hayes, S. C., Strosahl, K., y Wilson, K. G. (1999). *Acceptance and Commitment Therapy: An experiential approach to behavior change*. Guildford Press.
7. Kübler-Ross. E. (1969). *On death and dying*. The MacMillan Company.
8. Lazarus, R. S. y Folkman, S. (1984). *Estrés y procesos cognitivos*. Martínez Roca.
9. Navarro Góngora, J. (2004). *Enfermedad y familia: manual de intervención psicosocial*. Paidós Ibérica.
10. Organización Mundial de la Salud (1948). *Constitución de la Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 23 noviembre 2020
11. The National Institute for Health and Care Excellence (2009). *Depression in adults: recognition and management*. [Nice Guideline No. 90].
12. The National Institute for Health and Care Excellence (2011). *Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management*. [Nice Guideline No. 113].
13. Uhlenbusch, N., Löwe, B., Härter, M., Schramm, C., Weiler-Normann, C., y Depping, M. K. (2019). *Depression and anxiety in patients with different rare chronic diseases: A cross-sectional study*. *PLoS ONE*, 14(2), 1–17.
14. Von der Lippe, C., Diesen, P. S., y Feragen, K. B. (2017). *Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literature*. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 5(6), 758–773.
15. Whoqol Group (1995). *The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization*. *Social science & medicine* (1982), 41(10), 1403–1409.

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN

Andrés González García

José Luis Patier de la Peña

Unidad de Enfermedades Sistémicas

Autoinmunes y Minoritarias. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) también conocida como hiperplasia angiofolicular linfoide, se conforma de un heterogéneo grupo de trastornos linfoproliferativos no clonales reactivos, muy infrecuentes, que comparten rasgos histológicos bien definidos, pero que difieren en sus patrones de localización, expresión clínica y etiopatogenia. El término incluye, al menos, cuatro enfermedades con un diagnóstico y tratamiento diferentes: 1) la EC unicéntrica (ECU), 2) la EC multicéntrica (ECM) asociada a infección por los virus herpes humano tipo 8 (VHH8) asociada o no a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 3) la ECM asociada al síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, y cambios cutáneos), y 4) la ECM idiopática (ECMi) que a su vez se puede subdividir en una variante única denominada síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fibrosis reticulínica, fiebre y organomegalia); y la ECMi sensu stricto no asociada a ningún otro síndrome anterior ni proceso viral¹.

Prevalencia

La EC, en conjunto, se considera una enfermedad minoritaria.

A partir de cohortes de pacientes extraídas de bases de datos, algunos autores han estimado una incidencia aproximada de 21-25 casos por millón de habitantes en Estados Unidos, y de 15 casos por millón de pacientes al año a nivel global. La incidencia de la ECMi es de alrededor de 5 casos por millón de pacientes con importantes variaciones regionales². En la ECM, Los varones se ven afectados con más frecuencia, mientras que en la ECU no parece haber diferencias en el género.

Fisiopatología

Mecanismos patogénicos

Los datos sugieren que la ECU es más probablemente un proceso neoplásico clonal, y la célula de origen más probable es estromal¹. Existen diversas teorías basadas en el estímulo antigénico repetido sobre los linfocitos B ganglionares en respuesta a algún agente etiológico³. El modelo más aceptado es el derivado de una hiperproducción anómala de interleucina 6 (IL-6) por los linfocitos B de la zona del manto⁴. En algunos casos de ECU se han descrito también incremento de IL-6 sérica que, tras la exéresis de la masa única, experimentan una disminución, con remisión de la sintomatología. La infección descontrolada por VHH8 es el principal factor etiológico de la ECM asociada a este virus⁵.

En individuos inmunodeprimidos, el VHH8 puede replicarse en plasmablastos de ganglios linfáticos y transcribe el homólogo viral de IL-6 (vIL-6) que produce los síntomas, signos y patología de los ganglios linfáticos junto con una cascada de otras citocinas, incluida la IL-6 humana¹⁻⁵.

La IL-6 se comporta como un inductor de la proliferación de células B. Se ha involucrado en la síntesis hepática de reactantes de fase aguda y es responsable de la sintomatología general, característica de muchas enfermedades sistémicas inflamatorias. El exceso de IL-6 induce un síndrome pro-inflamatorio que explica la sintomatología general típica de la ECM y la elevación de los reactantes de fase aguda^{1,4}.

La etiología y patogenia del ECMi es más desconocida que en la ECM asociada a VHH8 o a POEMS. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se encuentra elevado en los pacientes con ECMi, pero de forma menor que en los pacientes con POEMS¹. Aunque la IL-6 es el generador de la patogénesis de la ECMi, en algunos pacientes, la IL-6 no está universalmente elevada y aproximadamente la mitad de los pacientes con ECMi no responden a la inhibición de IL-6^{4,6,7}. Es probable que en estos casos estén implicadas otras citoquinas alternativas y vías de señalización. Recientemente, se ha observado que la inhibición de las células T activadas mediante la vía de mTor (*mammalian Target of Rapamycin*) ha demostrado control del proceso inflamatorio, y se está investigando actualmente en esa línea¹. Hasta la fecha, se ha especulado en que la ECMi es una enfermedad autoinmunitaria, infecciosa o clonal, pero los datos son limitados^{1,4}.

Histopatología

El diagnóstico de los 4 subtipos de EC requiere inicialmente una biopsia escisional de ganglio linfático que sea compatible con el hallazgo histopatológico clásico de EC. Clásicamente, la EC

se clasifica en una forma hialino-vascular (HV) y otra plasmocelular (PC), aunque ocasionalmente, sobre todo en las formas de ECM, se pueden observar variantes mixtas³. Posteriormente se descubrió que más que subtipos indiferenciados, se trataba de un espectro histopatológico entre los mismos. En la forma HV, los folículos muestran centros germinales atróficos, invadidos por células foliculares dendríticas y vasos hialinizados que forman puentes y conexiones entre ellos. Estos centros se hallan rodeados por linfocitos del manto dispuestos en anillos concéntricos que simulan la típica presentación en “capas de cebolla”. En la variante PC, los folículos muestran centros germinales hiperplásicos y, de modo característico, las regiones interfoliculares contienen células plasmáticas policlonales³. En 2017, un grupo de patólogos y clínicos expertos en EC realizaron unos criterios diagnósticos de consenso, donde se incluyeron una actualización en relación con los hallazgos histopatológicos. Se consideró que los pacientes con centros germinales en regresión y vascularización prominente se reclasificaron en el extremo hipervascular del espectro, los centros germinales hiperplásicos con plasmocitosis prominente se ubicaban en el extremo plasmocítico del espectro, y los pacientes con características superpuestas de ambos se consideraban que representaban una combinación mixta. Estos hallazgos patológicos se incorporaron a los criterios de diagnóstico de consenso para ECMi⁸.

Clínica

La ECU suele ser asintomática en la mayor parte de ocasiones. La sintomatología más frecuente es la tumefacción aislada de una estación ganglionar. Pueden aparecer síntomas derivados

de la compresión local de estructuras anatómicas contiguas y en afectaciones locales muy diversas. Como manifestaciones sistémicas asociadas se han documentado, de forma característica, aunque infrecuente, el pénfigo paraneoplásico y la bronquiolitis obliterante⁹.

En los casos de ECM la expresividad clínica es variable y depende de la extensión de la enfermedad, y del estatus de positividad o no para los virus VIH y VHH8. La mayoría de pacientes presentan una sintomatología general prominente (fiebre, hiporexia, sudoración nocturna, astenia), junto a la derivada de la afectación ganglionar o visceral^{6,7}. En aquellos pacientes con semiología de POEMS aparecerán las características clínicas de este síndrome (cambios cutáneos, alteraciones neurológicas y endocrinológicas) fundamentalmente protagonizadas por la afectación neurológica que puede ser muy agresiva, acompañadas o no de afectación ósea de tipo osteoesclerótico. Esta afectación no es única del POEMS, ya que se puede observar en otros pacientes con ECMi⁹. Se han descrito otros hallazgos derivados de la hipoalbuminemia en los síndromes TAFRO, afectación pulmonar intersticial o incluso, distrés respiratorio^{7,8}. En la ECMi el espectro clínico es más amplio que en las formas asociadas a VHH8 o VIH. La gravedad de los síntomas varía desde cuadros pseudogripales, linfadenopatías generalizadas con síntomas constitucionales intensos, o el desarrollo de un fracaso multiorgánico en el contexto de un síndrome de activación macrófaga, muy frecuentemente producido en el seno de TAFRO⁹. El curso de la enfermedad puede ser remitente sin tratamiento, gradualmente progresivo, o con exacerbaciones graves que conducen a la muerte. En algunas

ocasiones es necesario descartar enfermedades que pueden producir hallazgos histológicos en el ganglio que remedan a la EC (“*Castleman-like*”)⁴, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Still del adulto, la infección por el virus de Epstein-Barr, la sífilis, algunos linfomas y la linfadenopatía asociada a IgG4⁸. En la tabla 1, se describen las características clínicas y hallazgos fundamentales de las EC.

Diagnóstico

En todos los pacientes con sospecha de EC resulta fundamental la realización de una historia clínica y exploración física completa, la valoración del hemograma junto con reactantes de fase aguda (VSG, PCR), estudio inmunológico, perfil hepático completo y renal, electroforesis con inmunofijación en sangre y orina, serología para VIH, VHH8, y estudio de imagen complementario.

El diagnóstico de EC resulta de la combinación de los hallazgos histológicos junto con unas características clínicas específicas. En el caso de la ECU el diagnóstico muchas veces suele derivarse de un hallazgo incidental tras el estudio radiológico o exploración física por otro motivo, o por la presencia de una masa indolora que produce compresión de estructuras. En el caso de la ECM, el diagnóstico histológico es obligado, puesto que este debe ser de exclusión tras fundamentalmente descartar otros procesos que remedan el cuadro y se presentan con más frecuencia (síndromes linfoproliferativos, procesos inflamatorios o infecciosos). Resulta muy relevante para completar el estudio realizar una biopsia de médula ósea con el objetivo de despistaje de clonalidad, valorar hiperplasia megacariocítica y atípicas. En relación con las pruebas

de imagen, en los últimos años, el PET/TC se ha posicionado muy útil como herramienta en el estadiaje y para la valoración de la biopsia ganglionar más rentable. Se recomienda la biopsia de la localización con el valor de captación estandarizado más alto (SUV), no solo para obtener una muestra diagnóstica dirigida, sino también para excluir la posibilidad de un linfoma. Independientemente de si la EC es ECU, ECM-VHH8, ECM-POEMS o ECMi, la mediana del SUV máximo (SUV máx) suele ser de 3 a 8, mientras que valores más elevados sugerirían linfoma.

Si las lesiones ganglionares son aisladas y no existen (salvo excepciones comentadas) síntomas sistémicos, si se confirma una histopatología compatible con EC, el cuadro se orientará como un ECU. En aquellos casos con cuadros sistémicos clínicos y analíticos, junto con la presencia de linfadenopatías generalizadas y/o megalias, una vez que se hayan descartado las entidades más frecuentes (fundamentalmente procesos linfoproliferativos o infecciosos) si el diagnóstico histológico es compatible con EC, se deberá realizar estudio del VHH8. Si éste fuera negativo, se procederá a realizar estudio de probable POEMS si cumpliera sus características clínicas. Para el diagnóstico de ECMi, en la tabla 2 se describen los criterios diagnósticos tras el consenso internacional.

Dada la dificultad diagnóstica, resulta imprescindible ponerse en contacto con centros de referencia de la enfermedad con el fin de confirmar un diagnóstico posible o valorar el diagnóstico de EC en casos sospechosos.

Tratamiento

En la ECU, la exéresis quirúrgica completa del conglomerado adenopático es el tratamiento de elección⁹. Entre el 95-100% de los casos se mantienen en remisión a largo plazo (en nuestra experiencia sólo 1 paciente de 20 presentó recidiva)⁶. Cuando el abordaje quirúrgico por la localización o la relación estrecha con estructuras vitales es complejo, el tratamiento neo-adyuvante con esteroides y rituximab puede reducir el volumen y los márgenes del conglomerado, facilitando la exéresis completa, o incluso revertir la masa sin necesidad de cirugía.

En relación con la ECM, resulta algo más completo, debido a la mezcla de entidades y variantes en las distintas experiencias de cada centro. En los últimos años, se han realizado esfuerzos por distinguir cada una de ellas, al comportarse como verdaderas enfermedades diferenciadas.

El tratamiento de la ECM- VHH8 se basa fundamentalmente en los esquemas con rituximab asociado o no con quimioterapia dirigida al sarcoma de Kaposi (SK). Ello ha permitido una mejoría en la supervivencia de los pacientes y un menor riesgo de progresión a linfoma⁵. En ocasiones, la recidiva del SK se produce más frecuentemente con el uso de rituximab. La combinación de rituximab junto con doxorubicina liposomal cada 3 semanas parece evitar la exacerbación del SK⁹. En los pacientes con VIH asociados es fundamental implementar el TARGA. El uso de antivirales dirigidos para el VHH8, como valganciclovir, parece recomendado en formas agresivas con SK preexistente⁹.

En los pacientes con POEMS asociado a ECM con lesión osteosclerótica y neuropatía agresiva, el tratamiento debe ser similar a los esquemas utilizados en el mieloma múltiple con posibilidad de plantear trasplante de médula ósea. En los casos donde presenten lesiones óseas, es recomendable añadir al tratamiento radioterapia sobre la lesión^{7,9}.

En los casos de ECMi, recientemente se han elaborado unas guías de tratamiento¹⁰ (Figura 1) en función de la gravedad del paciente (tabla 3). Para todos aquellos pacientes en situación de gravedad, es fundamental priorizar tratamiento de soporte y administrar dosis altas de glucocorticoides. Nosotros preferimos el uso de bolos de metilprednisolona (500-1000 mg- intravenosos por día)⁹. Además, se debe iniciar de la forma más precoz posible el uso de anti IL-6. En caso de mala respuesta, se recomienda utilizar esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento del linfoma de alto grado, mieloma agresivo o linfocitosis hemofagocítica con el objeto de bloquear la tormenta citoquímica, que en muchos casos puede suponer el fallecimiento del paciente⁹. En este contexto, resulta muy recomendable derivar al paciente a un centro con experiencia en la patología.

En nuestro país, siltuximab está aprobado como tratamiento del ECMi a dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas sobre la base de un estudio aleatorizado, doble ciego con placebo. Tocilizumab (inhibidor del receptor de la IL-6), ha demostrado en un ensayo abierto en Japón (donde tiene indicación en el tratamiento de la ECMi) buena respuesta. Se puede utilizar en aquellas zonas donde no se disponga de siltuximab. En casos donde

no se pueda disponer de terapia anti IL-6, la combinación de talidomida, ciclofosfamida y glucocorticoides se ha mostrado efectiva. En los casos de ECMi TAFRO, se ha observado unas tasas elevadas de fracaso de respuesta a siltuximab, por lo que parece recomendable el uso de inhibidores de la vía mTor (sirolimus) que parece haber demostrado buenas respuestas en casos descritos¹. Un ensayo clínico se encuentra en marcha con el fin de poder despejar dudas sobre su utilidad (NCT03933904).

Perspectivas futuras

En 2012 se creó una iniciativa de la red global de investigación denominada Castleman Disease Collaborative Network (CDCN, www.castlemannetwork.org) para la investigación de la patogenia de esta enfermedad. La CDCN incluye especialistas de 13 países y más de 200 miembros co-investigadores de Estados Unidos, Europa y Asia. A partir de esta plataforma se ha generado un registro internacional de EC que permitirá el estudio de su historia natural y sus formas de presentación, así como el diseño de ensayos clínicos multicéntricos y protocolos de tratamiento consensuados. Gracias a esta iniciativa, la investigación en el área de la ECMi ha sido muy importante en los últimos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman Disease Pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32:11-21
2. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32:1-10
3. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129:3-17
4. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 2014; 123:2924-2933
5. Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS. Treatment of Kaposi Sarcoma Herpesvirus-Associated Multicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32:75-88
6. Gonzalez-Garcia A, Patier de la Pena JL, Garcia-Cosio M, et al. Clinical and pathological characteristics of Castleman disease: an observational study in a Spanish tertiary hospital. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:3442-3448
7. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol* 2018; 180:206-216
8. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129:1646-1657
9. Gonzalez Garcia A, Moreno Cobo MA, Patier de la Pena JL. Current diagnosis and treatment of Castleman's disease. *Rev Clin Esp* 2016; 216:146-156
10. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018; 132:2115-2124

Tabla 1.- Características clínicas de la Enfermedad de Castleman

	ECU	ECMI	TAFRO-ECMI	ECM-POEMS	ECM-VHH8
Edad	40 años	5ª -6ª década	5ª década	5ª década	4ª-5ª década (VIH+) 7ª década (VIH-)
Síntomas	Ninguno o compresivos Ocasionalmente manifestaciones autoinmunes	Generales Manifestaciones autoinmunes Afectación neurológica (papiledema) Leak capilaris	Generales En ocasiones, hallazgos de hiperinflamación Leak capilaris más pronunciado	Generales Manifestaciones de POEMS Leak capilaris Afectación neurológica (polineuropatía, papiledema)	Generales Sarcoma de Kaposi (además de otros hallazgos asociados al VIH) Leak capilaris
Fiebre	Infrecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Ocasional	Muy frecuente
Adenopatías	Línea media (cervicales, mediastínicas, abdominales) y en ocasiones masas grandes	Múltiples estaciones cervicales de forma concomitante Pueden ser de pequeño tamaño	Múltiples estaciones cervicales de forma concomitante Pueden ser de pequeño tamaño	Múltiples estaciones cervicales de forma concomitante	Múltiples estaciones cervicales de forma concomitante Pueden ser de pequeño tamaño
Alteraciones analíticas	En ocasiones: Anemia, hipergammaglobulinemia, reactantes de fase aguda	Muy frecuentes Elevación de reactantes de fase aguda Hipoalbuminemia Anemia Trombocitosis/trombopenia Hipergammaglobulinemia Sedimento urinario activo Alteración del perfil hepático	Muy frecuentes Elevación de reactantes de fase aguda (incluye procalcitonina) Hipoalbuminemia Anemia Trombopenia Sedimento urinario activo Coagulación intravascular Síndrome hemofagocítico Alteración del perfil hepático	Frecuentes Hipergammaglobulinemia con pico monoclonal pequeño Hipoalbuminemia Afectación endocrinológica	Muy frecuentes Elevación de reactantes de fase aguda Hipoalbuminemia Anemia Trombocitosis/trombopenia Hipergammaglobulinemia Sedimento urinario activo Alteración del perfil hepático Presencia de VHH8 Hipergammaglobulinemia policlonal
Fenómenos autoinmunes asociadost	Pénfigo paraneoplásico Neumonía organizada	Pénfigo paraneoplásico Trombopenia inmune Anemia hemolítica autoinmune Anticuerpos positivos (ANA, antifosfolípidos, Coombs) Crioglobulinas positivas. Hemofilia adquirida Glomerulonefritis Neumonía intersticial Vasculitis cutánea	Más raro, pero se puede asociar	Más raro, pero se puede asociar	Vasculitis Raynaud Crioglobulinas Coombs positivo
Lesiones osteoescleróticas	No	Ocasional	Ocasional	Muy frecuentes	Raro
Curso clínico	En general bueno	Variable Recurrente	Muy agresivo Recurrente	Agresivo	Agresivo
Riesgo de linfoma o tumor sólido	En ocasiones	En ocasiones	Raramente	En ocasiones	Presente con frecuencia

ECU: Enfermedad de Castleman Unicéntrica; ECM: Enfermedad de Castleman Multicéntrica; ECMI: Enfermedad de Castleman Multicéntrica idiopática; VHH8: infección por virus herpes humano tipo 8; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; POEMS: acrónimo de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, y cambios cutáneos; TAFRO: acrónimo de trombocitopenia, anasarca, fibrosis reticulínica, fiebre y organomegalia; ANA: anticuerpos antinucleares;

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Castleman Multicéntrica idiopática

Criterios de inclusión		Enfermedades y procesos a excluir	
I. Criterios mayores (necesarios los dos)		<i>Enfermedades infecciosas</i>	
1. Histopatología característica en una biopsia de ganglio linfático		1. VHH8	
2. Adenopatías en ≥ 2 estaciones ganglionares diferentes		2. Enfermedad linfoproliferativa asociada a virus Epstein Barr	
II. Criterios menores (necesarios ≥2 de 11 con ≥1 criterio de laboratorio)		3. Otra infección	
Laboratorio		Enfermedad autoinmune o autoinflamatoria	
1. PCR o VSG elevadas		1. Lupus Eritematoso Sistémico	
2. Anemia		2. Artritis Reumatoide	
3. Trombocitopenia/tosis		3. Enfermedad de Still del adulto	
4. Disfunción renal o proteinuria		4. Artritis idiopática juvenil	
5. Hiper gammaglobulinemia policlonal		5. Síndrome linfoproliferativo autoinmune	
6. Hipoalbuminemia		Síndrome linfoproliferativo clonal	
Clínicos		1. Linfoma	
1. Síntomas generales		2. Mieloma múltiple	
2. Esplenomegalia o/y hepatomegalia		3. Plasmocitoma primario	
3. Serositis (anasarca, ascitis, derrame pleural, pericárdico)		4. Sarcoma de células dendríticas foliculares	
4. Hemangiomas cerezas o pápulas violáceas		5. Síndrome POEMS	

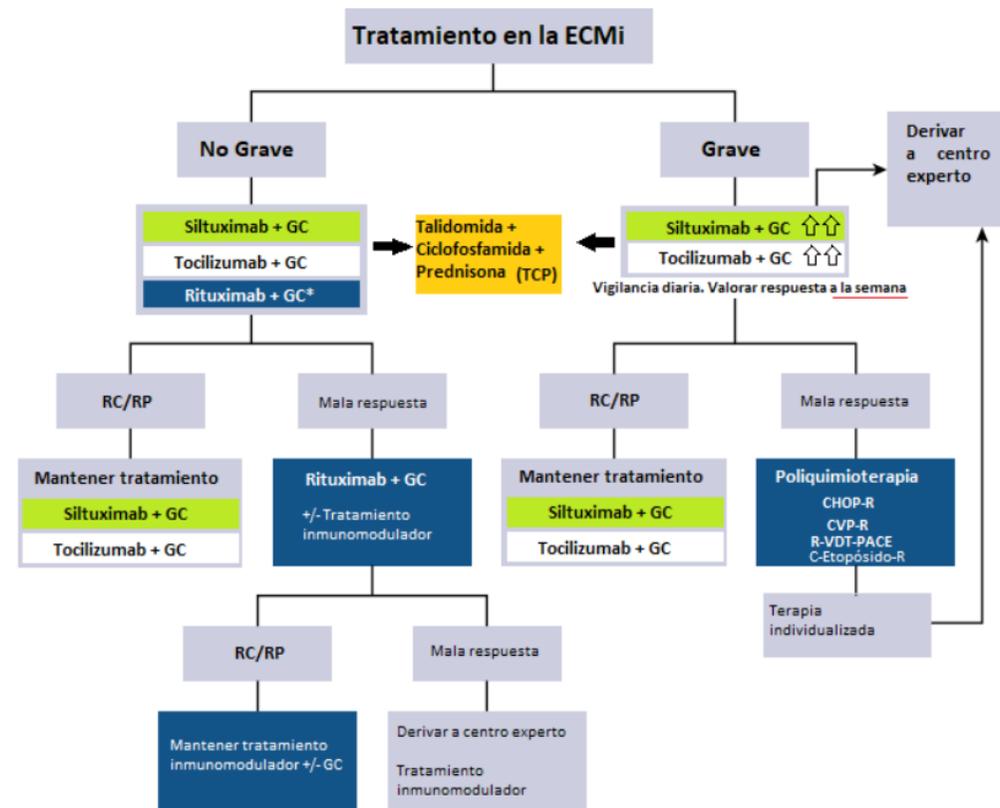
Adaptado de Fajgenbaum et al⁸. Las características que ayudan al diagnóstico, pero no son requisito necesario incluyen: IL-6 elevada, receptor soluble de IL-2 (sIL-2R), VEGF, inmunoglobulina A (IgA), IgE, lactato deshidrogenasa (LDH) y / o b2-microglobulina (B2M); fibrosis de reticulina de la médula ósea (particularmente en pacientes con síndrome TAFRO); pénfigo paraneoplásico, bronquiolititis obliterante, neumonía organizativa, citopenias autoinmunes, polineuropatía (sin diagnóstico de POEMS), nefropatía glomerular, tumor miofibroblástico inflamatorio. PCR, proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; VHH8: virus herpes humano tipo 8; POEMS: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes.

Tabla 3. Score de gravedad de la Enfermedad de Castleman Multicéntrica idiopática

Características	Leve	Grave
ECOG PS	0-1	≥2
eGFR	Normal	< 30 min/mL
Leak capilaris	No	Ascitis, anasarca
Hemoglobina, g/dL	≥10	≤8.0
Afectación pulmonar	No	Sí

Adaptado de van Rhee et al¹⁰. La ECMi grave requiere al menos tener 2 de los 5 criterios graves. La ECMi leve requiere tener los 5 criterios leves. ECOG PS, Estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en la Enfermedad de Castleman Multicéntrica idiopática



Adaptado de van Rhee et al¹⁰. Los pacientes con ECMi deben ser evaluados en relación con su gravedad (ver Tabla 3). Para los casos leves, siltuximab (11 mg/kg cada 3 semanas) se recomienda como primera línea. Tocilizumab (8 mg/kg cada 2 semanas) podría ser utilizado en caso de que no se disponga de siltuximab. El tratamiento con glucocorticoides constituye la piedra angular del tratamiento de la ECM, y su dosis se debe ajustar en función de la gravedad, siendo dosis altas en formas graves. *Para pacientes leves, se podría plantear un tratamiento corto de rituximab. Para los pacientes que no respondan a anti IL-6, rituximab debe ser utilizado junto con corticoides o inmunomoduladores (talidomida, ciclosporina, sirolimus, anakinra o bortezomib). Para casos graves, es fundamental terapia de soporte y control estrecho. Si no hay respuesta en una semana, se podría utilizar quimioterapia agresiva. Se recomienda consultar con centro experto para proseguir con el tratamiento. GC: glucocorticoides; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), R-VDT-PACE (rituximab, bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido); C: ciclofosfamida; En zonas donde no se pueda utilizar agentes antiIL-6, se podría usar la combinación de talidomida, ciclofosfamida y prednisona (TCP), Zhang L et al. Blood 2019;133:1720-1728.

FENILCETONURIA

Pedro J. Moreno Lozano

Josep M. Grau Junyent

Servicio de Medicina Interna.

Institut Clínic de Medicina y Dermatología

Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) (ORPHA:716; OMIM:#261600) es una enfermedad rara producida por un error congénito en el metabolismo del aminoácido fenilalanina (Phe), secundario a una alteración en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), enzima que cataliza la hidroxilación de la fenilalanina a la tirosina. Esta disfunción genera un acúmulo de fenilalanina en el organismo (hiperfenilalaninemia) y un incremento de la excreción de sus metabolitos por la orina (fenilcetonuria). La PKU es la patología más relevante y grave dentro del grupo de errores congénitos del metabolismo con hiperfenilalaninemia.

La elevación en los niveles de Phe en el organismo se asocia directamente con el grado de afectación neurocognitiva de los pacientes. Los tratamientos existentes tienen como objetivo la reducción de la concentración de Phe en el organismo, por lo que sus niveles en sangre se emplean como indicador de la respuesta al tratamiento.

La PKU es el error congénito del metabolismo más frecuente en la población. La prevalencia media en Europa se estima en torno a

1:10.000 neonatos, sin diferencias entre sexos. Se ha descrito una gran variación de la incidencia entre poblaciones, con tasas muy altas en países como Turquía (1/2.600), en contraposición con la baja incidencia en Finlandia (1:200.000) (4). En España la tasa de incidencia se sitúa en torno a 1:15.000 neonatos (7).

FISIOPATOLOGÍA

La Phe es un aminoácido aromático esencial que constituye el 5% de las proteínas de origen natural. Las principales fuentes de obtención de Phe son la dieta, donde se absorbe a nivel intestinal de forma competitiva con otros aminoácidos neutros, y la degradación de proteínas durante el metabolismo.

Los niveles normales de Phe en sangre para un adulto son de 58 +/- 15 $\mu\text{mol/L}$. En el caso de un neonato, el límite de la normalidad se establece en 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl). El término hiperfenilalaninemia hace referencia a la presencia persistente de niveles de fenilalanina en sangre superior a 150 $\mu\text{mol/L}$ (> 2,5 mg/dl). (8)

El sistema de hidroxilación de fenilalanina consta de dos enzimas, la fenilalanina hidroxilasa (PAH: EC1.14.16.1) y la dihidropterina reductasa (DHPR: EC1.6.99.10), así como un cofactor no proteico llamado tetrahidrobiopterina (BH4). La PAH cataliza la hidroxilación de fenilalanina, convirtiéndola en tirosina por medio de los cofactores Fe^{2+} , O^2 , utilizando a la BH4 como donador de electrones, que se transforma en dihidrobiopterina (qBH2). La qBH2 se reduce de nuevo a BH4, mediante la dihidropterina reductasa (DHPR: EC1.6.99.7).

Mediante la hidroxilación de la fenilalanina se consume aproximadamente el 60-75% de la Phe biodisponible, mientras que el 25-40% restante se utiliza para la regeneración endógena de proteínas (3).

En base a la vía enzimática afectada, se pueden distinguir dos grupos fisiopatológicos diferentes de hiperfenilalaninemia:

- 1. Disfunción de la PAH** (es la afectación presente en la PKU). Responsable de la mayoría de hiperfenilalaninemias, se afecta exclusivamente la hidroxilación hepática de la fenilalanina, dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como hiperfenilalaninemias por deficiencia de PAH. Cuanto menor es la actividad residual de la PAH hepática, más elevada es la concentración de Phe en el organismo.
- 2. Disfunción en alguna de las enzimas de los sistemas de síntesis y/o de reciclaje de BH4** (hiperfenilalaninemias por defecto del cofactor BH4): Representa en torno al 2% de las hiperfenilalaninemias. Además del sistema de hidroxilación de fenilalanina, se afecta la síntesis de los neurotransmisores dopamina y serotonina.

Aunque todavía no se conoce con precisión la patogénesis de la disfunción cerebral, si está descrito que una concentración de fenilalanina superior a 600 $\mu\text{mol/L}$ (> 10 mg/dl), produce daño cerebral con apoptosis neuronal, siendo mayor el daño, cuanto más joven es el paciente y más elevada es la concentración de fenilalanina. (2)(5).

La fenilcetonuria presenta una herencia autonómica recesiva. El gen que codifica la PAH se localiza en el cromosoma 12 (región q22-24.1). Está constituido por 13 exones y 12 intrones, cubriendo un total de 100 kb de información genética. Se han descrito cerca de 950 variantes genéticas de PAH (PAHvdb database; <http://www.biopku.org/home/pah.asp>) asociadas con disfunción en esta enzima. La mayoría de variantes (60%) son *missense*, que usualmente codifican proteínas mal plegadas y/o disfunciones en su actividad catalítica. La existencia de fenotipos discordantes entre hermanos que comparten el mismo genotipo implica que los factores genéticos y ambientales pueden influir en el fenotipo clínico.

CLÍNICA

La expresión clínica producida por la PKU es muy variable. En la actualidad, gracias al diagnóstico precoz y la eficacia del tratamiento, es poco frecuente encontrar formas graves. La PKU no tratada en la infancia se caracteriza por una clínica grave e irreversible con discapacidad intelectual, microcefalia, déficit motor, hiperreflexia, espasticidad, crisis convulsivas, rash eczematoso, autismo, ictus, alteraciones del desarrollo, alteraciones del comportamiento, automutilación y síntomas psiquiátricos (impulsividad y agresividad incontrolada). En los pacientes con correcto control por el contrario, se han descrito alteraciones sutiles como ligeros retrasos en la adquisición de habilidades durante su desarrollo y menor tasa de relaciones estables en la edad adulta, entre otros.

La embriopatía por PKU materna se produce en aquellas gestaciones en que la paciente presenta cifras superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$. Existe una asociación directa entre los niveles de Phe durante la gestación y el riesgo y la intensidad de las malformaciones del neonato. Las alteraciones más frecuentes descritas son: retraso mental (92%) y retraso del crecimiento intrauterino (40%), acompañándose de dismorfias que recuerdan a la embriopatía alcohólica: microcefalia (73%), coloboma, malformaciones de párpado, hipertelorismo, paladar hendido, malformaciones en las orejas, arruga simiesca, fusión dactilar, dedos de los pies ampliamente espaciados y malformaciones cardíacas congénitas (12%).

DIAGNÓSTICO

- Actualmente, el diagnóstico de PKU en un adulto es excepcional, gracias al programa de cribado neonatal (PCN) en los países desarrollados. Este sistema se basa en la toma de una muestra de sangre de todo neonato entre las 24-72h del nacimiento.
- Diagnóstico diferencial con hiperfenilalaninemias

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las otras entidades del grupo de las hiperfenilalaninemias como alta ingesta proteica, prematuridad, neonato de madre PKU, estados hipercatabólicos, tratamiento con fármacos antifolato (trimetoprim, metotrexato...), así como otros errores congénitos del metabolismo como es el caso de la tirosinemia hereditaria, galactosemia o deficiencias de síntesis y/o reciclaje de la tetrahidropterina (BH4).

El estudio genético no es necesario para el diagnóstico de la PKU, pero resulta de utilidad tanto para el diagnóstico prenatal, como para orientar sobre el fenotipo bioquímico y metabólico. Los portadores, individuos heterocigóticos, se caracterizan por mostrar concentraciones plasmáticas ligeramente elevadas de fenilalanina y una menor capacidad para formar tirosina, sin asociarse a ningún efecto sobre su salud. (6)

Desde 1980, se han creado numerosas clasificaciones basadas en la respuesta a una carga de Phe, en los niveles de Phe en el momento del diagnóstico o en la tolerancia a Phe. En la actualidad se promueve una clasificación basada en las necesidades para mantener un rango recomendado de Phe en sangre, derivado de la clasificación de Blau, dividiéndolo en dos grupos, los que no requieren tratamiento y los que sí que lo requieren (dieta, BH4, fenilalanina amonio liasa pegilada).

Los pacientes incluidos en este segundo grupo se dividen en respondedores o no a BH4, según la respuesta a la administración de este cofactor. En la actualidad las guías internacionales recomiendan realizar el test a todo paciente sin estudio genético y en aquellos con mutaciones respondedoras. Ante la gran heterogeneidad de protocolos de valoración de respuesta en la bibliografía, se recomienda realizarlo al menos durante 48h con 20 mg/kg de BH4 y asegurando la elevación previa de niveles plasmáticos de Phe (>600 $\mu\text{mol/L}$) (9). En base a la respuesta al test de sobrecarga se pueden diferenciar 3 grupos de pacientes:

- Respondedor rápido: Reducción $\geq 30\%$ del valor plasmático máximo de Phe en las primeras 24h tras la administración de BH4.
- Respondedor lento: Reducción $\geq 30\%$ del valor plasmático máximo de Phe entre las 24-48h tras la administración de BH4.

No respondedor: Reducción $< 30\%$ del valor plasmático máximo de Phe en las 48h tras la administración de BH4.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la PKU es la minimización de la afectación neurológica. Se ha demostrado que niveles elevados de Phe durante la infancia pueden producir secuelas neurológicas importantes e irreversibles. Se estima que por cada 4 semanas que se posponga el tratamiento durante la niñez, se reduce en 4 puntos el coeficiente intelectual del paciente. Las actuales guías de consenso recomiendan instaurar el tratamiento inmediatamente tras el diagnóstico, y siempre antes de los 10 días de vida.

En pacientes menores de 12 años, se recomienda tratar a todos aquellos que superen niveles de Phe de 360 $\mu\text{mol/l}$. En los mayores de 12 años, se recomienda iniciar tratamiento solo cuando las cifras superan los 600 $\mu\text{mol/l}$, excepto en el caso de las mujeres con deseo gestacional, dados los riesgos asociados a la PKU materna.

La principal herramienta para el tratamiento de esta entidad es la terapia dietética, que se basa en 3 fundamentos:

- Dieta hipoproteica.
- Restricción de proteína natural (aproximadamente un 5% es Fenilalanina).
- Suplementos dietéticos libres de L-fenilalanina (Phe-Free).

Dada la necesidad de ingerir aminoácidos para la síntesis proteica, no ha de reducirse nunca la ingesta proteica total por debajo de los requerimientos nutricionales (0,8-1 gr/Kg/día), administrando siempre la máxima cantidad tolerada, en forma de proteína natural.

La administración de suplementos Phe-Free incrementa la tolerancia de Phe, con la consiguiente reducción de niveles sanguíneos. Entre otros mecanismos, esto se consigue mediante una acción competitiva sobre el transportador de Phe, requiriendo administrarse al menos en 3 dosis diarias. En ocasiones estos suplementos generan molestias digestivas por su alta osmolaridad.

Dadas estas restricciones dietéticas, estos pacientes requieren un control nutricional periódico, pudiendo precisar suplementación de tirosina y otros aminoácidos, así como hidratos de carbono, ácidos grasos esenciales, oligoelementos y/o vitaminas. Se recomienda la suplementación mediante "fórmulas especiales" sin fenilalanina.

Existe un subgrupo de pacientes que responde al tratamiento con BH4. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, la administración de este cofactor mejora la actividad

PAH. Son candidatos los pacientes diagnosticados de PKU que posean mutaciones descritas como favorables, aquellos que responden a la sobrecarga de BH4 y especialmente los pacientes con hiperfenilalaninemias por defecto del cofactor BH4. Este tratamiento permite liberar parcial o totalmente la ingesta de proteínas naturales.

Dado el riesgo de PKU materna, las pacientes deben planificar los embarazos y acordar con su médico el momento óptimo para la concepción. Se recomienda iniciar de forma preconcepcional, el tratamiento con dieta +/- BH4 para alcanzar y mantener niveles de Phe entre 120-360 µmol/l, al menos desde 2 semanas antes de intentar la concepción. En caso de no realizar la planificación preconcepcional, hay que intentar alcanzar estos niveles de forma precoz (<8 sem de gestación). Durante la gestación ha de adecuarse la ingesta a los requerimientos energéticos y nutricionales de este período, realizando un seguimiento estricto.

En la actualidad existe una terapia enzimática de sustitución, de administración diaria subcutánea, la Palyzinq (*Pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase*) (Pegvaliase-PQPZ). Los ensayos clínicos han reportado un elevado incremento en la capacidad de metabolizar la Phe, con un aumento en la tolerancia de ingesta proteica que permite en la gran parte de los pacientes la total liberación de la dieta.

Para alcanzar los objetivos terapéuticos marcados, es necesario un abordaje multidisciplinar: clínico, nutricional, dietético, así como un apoyo psicológico en el que colaboran de forma destacada las asociaciones de pacientes.

El seguimiento de los pacientes PKU adultos, está dirigido al control del cumplimiento terapéutico, de las alteraciones neurológicas que pueda haber causado, y al control de las patologías y complicaciones derivadas del tratamiento, principalmente alteraciones nutricionales/metabólicas y reducción de la densidad mineral ósea. (tabla 1).

Requerimientos mínimos para el correcto seguimiento y manejo de pacientes adultos con PKU.

	Adulto (≥18 Años) excepto PKU materna	PKU materna
Seguimiento clínico	Buen control clínico y metabólico: Al menos una visita anual.	Buen control clínico y metabólico: Al menos una visita trimestral.
Seguimiento clínico nutricional	Cada 12–24 meses:	En cada visita:
	Evaluación dietética (registro de alimentos 3 veces al día / 24h)	
	Parámetros antropométricos (peso, talla, IMC)	
Control metabólico	Niveles de micronutrientes y Phe	
	Nivel mensual de Phe (Incrementar frecuencia según indicación). Niveles anuales de aminoácidos en plasma.	Pre-concepcional: Nivel semanal de Phe (Incrementar frecuencia según indicación). Gestación: Nivel de Phe 2 veces a la semana (Incrementar frecuencia según indicación). Pre-concepcional: Niveles de aminoácidos en plasma.
Seguimiento bioquímico nutricional	Medición anual de homocisteína en plasma y/o ácido metilmalónico, hemoglobina, VCM y ferritina. Otros micronutrientes (vitaminas y minerales incluyendo calcio, zinc, selenio) y hormonas (hormona paratiroidea) si indicación clínica.	Pre-concepcional e inicio de la gestación: ácido fólico, vitamina B12, homocisteína en plasma y/o ácido metilmalónico, ferritina, hemograma. Gestación: cuando esté indicado.
Densidad mineral ósea	Mediciones de DMO si sospecha clínica o ante riesgo particular de enfermedad mineral ósea.	No indicado
Funciones neurocognitivas	Evaluación a los 18 años. Valoración mediante test neurocognitivos: CI, funciones de percepción/visión espacial, funciones ejecutivas (control inhibitorio, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva) y control motor. (Otros test neurocognitivos según indicación).	No indicado

	Adulto (≥18 Años) excepto PKU materna	PKU materna
Capacidades adaptativas: (p.e. problemas conductuales).	Evaluación clínica anual Evaluación a los 18 años	No indicado
Complicaciones neurológicas	Examen clínico anual	No indicado
Funciones psicosociales, bienestar y calidad de Vida	Evaluación clínica anual Mínimo una vez durante la edad adulta: Cuestionario de calidad de vida adaptado (PKU).	Especialmente en los casos que no se consiga la gestión, puede requerirse soporte.
Examen psiquiátrico	Al aparecer síntomas de alteraciones psiquiátricas.	No indicado
Alteraciones en la sustancia blanca (RMN)	Cuando hay cambios en la clínica y/o nuevos déficits neurológicos.	No indicado
Estudios específicos del grupo de edad	No indicado	Ecografía a las 18–22 semanas de gestación con <i>screening</i> para desarrollo de órganos (especialmente si el control metabólico no es óptimo). Ecocardiograma a todos los neonatos de pacientes con control no óptimo de los niveles maternos de Phe durante la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. van Wegberg AMJ, Mac Donald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A et al. *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017, 12:162.
2. Martínez-Pardo M, Bélanger-Quintana A. et al.: "Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias". Eds. P Sanjurjo, ML Couce, G Pintos, A Ribes, B Merinero, Mead-Johnson a Bristol Mayers Squibb S.A. Company, Madrid, 2007, pp. 71-107 . ISBN: 978-84-690-6242-5
3. Kaufman S. "Phenylketonuria: biochemical mechanisms" *Adv Neurochem*, 1976, 2:1.
4. Loeber JG. *Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inher Metab Dis.* 2007;30:430–8.
5. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. *Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1): S86–9.
6. Waisbren, SE, Chang, PL, Levy, HL et al. *Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. J Inher Metab Dis* 1998; 21:39-48.
7. <https://www.guiametabolica.org/ecm/fenilcetonuria-pku>.
8. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. *Phenylketonuria. Lancet.* 2010;376(9750): 1417–27.
9. Muntau AC, Adams DJ, Bélanger-Quintana A, et al. *International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism* 2019; 127: 1–11

HOMOCISTINURIA

Jorge Francisco Gómez Cerezo¹

M^a Carmen Moreno de la Santa²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína y del ácido fólico están involucradas en múltiples enfermedades, desde defectos cardíacos congénitos, alteraciones en el desarrollo del tubo neural, enfermedades neurodegenerativas hasta en algunos tipos de cáncer. Las de mayor relevancia son la hiperhomocisteinemia y la homocistinuria.

FISIOPATOLOGÍA

La homocisteína es un aminoácido intermediario en el metabolismo de la metionina, y su acúmulo es tóxico para la célula. La homocisteína es degradada por trans-sulfuración a cisteína o bien se remetila originando de nuevo metionina. Los defectos con mayor relevancia clínica corresponden a los déficits enzimáticos en la *metionin-sintasa* que cataliza la remetilación de homocisteína en la *tetrahidrofolato reductasa*, que también participa en la remetilación a metionina y en la *cistation-sintetasa* que interviene en la transulfuración a cisteína (figura 1).

HOMOCISTINURIA CLÁSICA

La homocistinuria clásica, causada por la deficiencia de la enzima *cistationina β-sintasa*, (CBS) da lugar a hiperhomocisteinemia. La incidencia es de 1/200.000 nacidos vivos. Los programas de cribado neonatal registran una incidencia de hasta 1/20.000 recién nacidos. Es de herencia autosómica recesiva. Se han descrito 153 mutaciones del gen CBS (situado en brazo largo del cromosoma 21). En España la mutación T191M es la más frecuente. El listado de mutaciones y fenotipo se actualizan regularmente, y pueden consultarse en www.uchsc.edu/sm/cbs/cbs.

Los homocigotos y los portadores de variantes genéticas piridoxina-resistentes desarrollan formas graves, mientras que los heterocigotos y los portadores de variantes genéticas con sensibilidad al cofactor suelen presentar hiperhomocisteinemia moderada con expresividad clínica intermedia. Los recién nacidos son asintomáticos, ya que durante el embarazo la madre metaboliza las proteínas, y desarrollan los primeros síntomas a partir del primer o segundo año de vida. La homocistinuria afecta principalmente a cuatro órganos: ocular, esquelético, vascular y nervioso. A nivel oftálmico el hallazgo más frecuente es la *ectopia lentis* y en concreto la subluxación inferior y nasal del cristalino es considerada patognomónica. La osteoporosis es la afectación ósea más frecuente, causa escoliosis, fracturas patológicas y aplastamientos vertebrales. Otro aspecto de interés es el hábito marfanoide con aumento de la talla a expensas de extremidades largas, aracnodactilia, *pectus carinatum*, así como *pes cavus* y *genu valgum*. En el sistema nervioso central el

primer síntoma suele ser el retraso psicomotor desde el primer año de vida o bien deficiencia mental leve o moderada en el 50% de los pacientes. En la mayoría de los casos se asocian crisis convulsivas. Las manifestaciones vasculares son las que marcan el pronóstico de la enfermedad y constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes. Suelen presentar arterioesclerosis prematura y complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas en cualquier localización, pudiendo aparecer a edades muy tempranas. Los eventos más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares (32%) y la trombosis venosa profunda (51%).

El diagnóstico (tabla I) se basa en la sospecha clínica, las determinaciones bioquímicas de aminoácidos en sangre y orina y se confirma determinando la actividad de la enzima CBS y, si es factible, realizando estudio genético. Se deben cuantificar los aminoácidos y la homocisteína total en plasma y orina (en ausencia de suplementos con piridoxina en las dos semanas previas). Las alteraciones bioquímicas se caracterizan por una marcada elevación de homocisteína en plasma (50-100 $\mu\text{mol/L}$ en neonatos y $>100 \mu\text{mol/L}$ en adultos) y en orina; y por elevación de metionina con disminución de cistina y cistationina. El test de sobrecarga con metionina es una prueba dirigida a detectar heterocigotos para la deficiencia de CBS. El diagnóstico se confirma por la demostración de la deficiencia enzimática. El Test de sobrecarga de piridoxina (B_6) diferencia los fenotipos piridoxina sensibles de los resistentes. Para la deficiencia en CBS, se puede realizar el análisis de la variante patogénica T191M, mayoritaria en España.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de homocisteína dentro del rango de la normalidad o lo más cercano posible, con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la severidad de sus complicaciones. Para ello, se dispone de 3 estrategias terapéuticas:

a) Aumentar la actividad enzimática residual utilizando piridoxina que reduce la concentración de homocisteína aunque es excepcional que la normalice. La piridoxina previene las complicaciones tromboembólicas por lo que se recomienda que todos los pacientes, respondedores o no, reciban este tratamiento. Se recomienda en lactantes la dosis de 150 mg/día, y en adolescentes y adultos 500-1.200 mg/día repartidas en 2-3 dosis. La respuesta a la piridoxina está influenciada por los valores de folato, por lo que en ambos grupos se debe aportar ácido fólico a razón de 5-10 mg diarios y se debe monitorizar los niveles de vitamina B12, suplementándose en caso de déficit.

b) Tratamiento dietético. Es fundamental para lograr el objetivo sobre todo en los pacientes detectados en el periodo neonatal y en los que no responden a la piridoxina. Pretende reducir los aportes de metionina, mediante la limitación del consumo de proteínas ricas en metionina (huevos, pescados, carnes, quesos, frutos secos y legumbres), aportándose el resto de los aminoácidos mediante fórmulas especiales que contienen todos los demás aminoácidos a excepción de la metionina (XMET homidon®, XMET maxamun®). En adultos se recomienda 8-10 mg/kg/día de metionina. En España están comercializados pasta, harina, galletas y cereales con muy bajo contenido proteico

que, consumidos junto con los alimentos naturales, facilitan el cumplimiento de la restricción proteica. Estas dietas destinadas a prevenir la acumulación de homocisteína, metionina y sus metabolitos precisan la suplementación de 5 gramos diarios de L-cistina, al estar bloqueada su biosíntesis endógena;

c) Betaína. Esta sustancia actúa como cofactor en la remetilación de la homocisteína a metionina, ofreciendo una alternativa terapéutica adicional a las descritas. Es un fármaco de utilidad en los pacientes no sensibles a vitamina B6 y en adultos cuya adherencia a la dieta es difícil. El tratamiento precoz mejora el pronóstico, el 50% de los pacientes que responden favorablemente a la vitamina B6 presentan en general una evolución clínica buena o aceptable.

HOMOCISTINURIA POR DÉFICIT DE METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR)

Se han descrito 70 casos, constituye la segunda deficiencia enzimática en orden de frecuencia responsable de hiperhomocistinemia severa. Se transmite de forma autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa. Cursa con hiperhomocisteinemia moderada, sobre todo si los niveles de folato son bajos y parece asociarse a un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular prematura, enfermedad de Alzheimer y depresión en y defectos del tubo neural en fetos. Cursa con hiperhomocisteinemia y homocistinuria, estando en el límite inferior de la normalidad la metionina. La concentración sérica de folato suele estar reducida y el diagnóstico se confirma

al demostrar la deficiencia enzimática en cultivo de fibroblastos. Se trata con betaína a dosis elevadas, que resulta más eficaz cuando se instaura precozmente sin que exista daño neurológico establecido.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LA COBALAMINA HOMOCISTINURIA SIN ACIDURIA METILMALÓNICA

Estos trastornos están causados por un déficit funcional de la enzima citoplasmática metionina sintasa (MS), que cataliza la remetilación de la Homocisteína para formar metionina. CblG está causada por mutaciones en el gen MTR, que codifica la MS, mientras que CblE está causada por mutaciones en el gen MTRR, que codifica la metionina sintasa reductasa. Es una patología muy infrecuente. Se han descrito 16 pacientes con defecto CblE y 20 con CblG en el momento actual. La herencia en ambos defectos es autosómica recesiva. Suele comenzar precozmente con un rápido y progresivo deterioro neurológico, rechazo de la alimentación, vómitos, retraso del crecimiento, hipotonía, convulsiones y letargia. En los pacientes diagnosticados tardíamente (CblG) predomina la sintomatología neurológica con signos de degeneración subaguda espinal, similar a la esclerosis múltiple, En el hemograma se objetiva pancitopenia o anemia no regenerativa. El diagnóstico se basa en la evidencia de niveles elevados de homocisteína en plasma y orina y en la presencia de anemia megaloblástica. Los niveles de metionina en plasma están reducidos. El tratamiento consiste en Hidroxicobalamina intramuscular a la dosis de 1-2 mg/día durante los 5 primeros días y posteriormente pauta semanal de 1-2mg.

ACIDEMIA METILMALONICA CON HOMOCISTINURIA

Está causada por anomalías en la síntesis de adenosilcobalamina (AdoCbl) y de metilcobalamina (MeCbl), originadas por defectos genéticos en los grupos complementarios cblC, cblD y cbl1F. La incidencia estimada es 1/67.000 para la forma cblC, que es la más frecuente con más de 500 casos. Las tres formas del trastorno se transmiten con patrón autosómico recesivo. Los pacientes con acidemia metilmalónica con homocistinuria, independientemente del tipo, presentan retraso del desarrollo psicomotor, signos de anemia megaloblástica, letargo y convulsiones. La enfermedad se sospecha midiendo los aminoácidos, la homocisteína en plasma y orina y los ácidos orgánicos y el diagnóstico se confirma mediante estudio enzimático y genético. El tratamiento consiste en inyecciones intramusculares de hidroxicobalamina, y betaína y ácido fólico por vía oral.

En conclusión, la homocistinuria es un grupo de trastornos congénitos del metabolismo de la homocisteína con una importante morbimortalidad asociada. La prevención de sus complicaciones depende de la instauración precoz del tratamiento. Es fundamental sospechar homocistinuria en niños y adolescentes con fenómenos tromboembólicos y, o ectopia del cristalino. Probablemente el cribado neonatal permita instaurar el tratamiento precoz y finalmente contribuya a limitar la morbimortalidad de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Urreiziti R, Balcells S, Rodés M. Spectrum of CBS mutations in 16 homocystinuric patients from the Iberian Peninsula: high prevalence of T191M and absence of I278T or G307S. Spain. Hum Mutat 2003; 22:103.
2. Olivar Roldán J, Fernández Martínez A, Díaz Guardiola P. Homocistinuria; curso clínico y tratamiento dietético; a propósito de dos casos. Nutr Hosp.2012; 27:2133-2138.
3. Marwan S. Hyperhomocysteinemia and cobalamin disorders. Genetics and Metabolism. 2007; 90:113–121
4. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. Cardiovasc Drugs Ther. 2018;32(2):233-240
5. Tian H et al. Efficacy of Folic Acid Therapy in Patients with Hyperhomocysteinemia. J Am Coll Nutr. 2017; 36:528-532.
6. Andrew A. M. Morris et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inher Metab Dis 2017; 40:49–74.
7. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: current status and research priorities. Intractable & Rare Diseases Research. 2018; 7:73-78

Figura 1. Esquema del meta

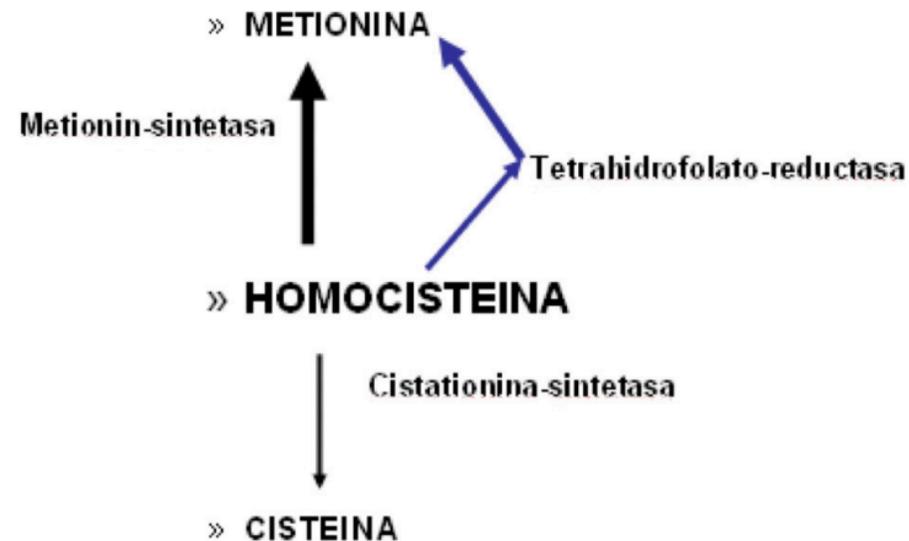


Tabla 1. Diagnóstico bioquímico.

	Metionina Plasma	Homocisteína Plasma	Cistationina Plasma
Déficit CBS	↑↑	↑↑↑	↓
Déficit THFR	↓	↑↑	Normal o ↑
Déficit metionin- sintetasa	↓	↑	Normal o ↑

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

Álvaro Hermida Ameijeiras

CSUR Enfermedades Metabólicas Congénitas

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. A Coruña

INTRODUCCIÓN

Para eliminar el exceso de nitrógeno que se deriva del metabolismo de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados, el organismo dispone de una ruta metabólica, de seis reacciones enzimáticas a nivel hepático fundamentalmente, denominado "ciclo de la urea".

Por ello, cualquier trastorno enzimático en una de esas seis reacciones o el fallo de transporte de los productos intermedios, dan lugar a un conjunto de enfermedades metabólicas cuya manifestación común más severa es la **hiperamoniemia**.

Los trastornos del ciclo de la urea son:

- Déficit de N-acetilglutamato sintasa (NAGS)
- Déficit de carbamilo fosfato sintetasa 1 (CPS-1)
- Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)
- Déficit de argininosuccinico sintetasa (ASS) o citrulinemia clásica o tipo 1
- Déficit de argininosuccinato liasa (ASL) o acidemia arginosuccinica
- Déficit de arginasa (ARG)
- Síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia (síndrome HHH)
- Lisinuria con intolerancia a proteínas
- Deficiencia de citrina o citrulinemia tipo 2 (CIT II)

Estos trastornos del ciclo de la urea (TCU), son relativamente frecuentes como grupo (1/10.000 a 1/50.000 recién nacidos) aunque probablemente estén infradiagnosticados.

Todos los TCU se heredan de forma autosómica recesiva, salvo el déficit de OTC (el más frecuente de los TCU), que se hereda ligada al X.

FISIOPATOLOGÍA

Un episodio de descompensación metabólica aguda puede precipitarse como consecuencia de una enfermedad intercurrente (ej, patología infecciosa), un período de ayuno prolongado o durante el curso de una intervención quirúrgica aunque en ocasiones no identifiquemos con claridad cuál ha llegado a ser el factor desencadenante. Algunos otros factores concomitantes pueden contribuir a que esto suceda. Así por ejemplo, diversos fármacos como el ácido valproico, la L-asparaginasa, el topiramato, la carbamacepina, la fenitoína, la furosemida, la hidroclorotiazida y los salicilatos se han relacionado con descompensaciones hiperamoniémicas.

En cualquier caso, la hiperamoniemia resultante, conlleva un serio riesgo de edema cerebral y encefalopatía que puede causar déficits neurológicos irreversibles y pone en peligro la vida del paciente (los TCU de inicio tardío presentan una tasa de mortalidad del 11%). Por este motivo, resulta crucial adoptar una serie de medidas encaminadas a prevenir en lo posible cualquier escenario de descompensación metabólica aguda, así como identificar con prontitud los síntomas y signos que nos permitan instaurar precozmente el tratamiento más adecuado.

CLÍNICA

Los síntomas más precoces de una descompensación aguda pueden ser sutiles y difíciles de reconocer, tales como cambios leves de humor, pérdida del apetito, un empeoramiento de un déficit neurológico preexistente (irritabilidad, convulsiones,...).

Los signos y síntomas más comunes de hiperamoniemia son:

- Alteración nivel consciencia (similar al de una intoxicación medicamentosa o cuadro encefalítico)
- Crisis comiciales
- Pérdida progresiva de apetito, dolor abdominal y vómitos
- Disfunción multiorgánica (en particular, coagulopatía, elevación transaminasas y hepatomegalia)

Pueden presentarse otras manifestaciones de carácter psiquiátrico tales como alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, cambios personalidad, manía o delirios paranoides.

Debemos recordar que los niveles basales de amonio plasmático son más elevados en recién nacidos (normal < 110 $\mu\text{mol/L}$) comparado con los de los adultos (normal < 35 $\mu\text{mol/L}$). Si la situación de hiperamoniemia no se corrige, con frecuencia el paciente comienza a presentar náuseas y vómitos asociados a un síndrome de hiperventilación que conduce a una alcalosis respiratoria inicial (descenso CO_2 , elevación de pH). En breve espacio de tiempo, comienza a instaurarse una disminución progresiva del nivel de consciencia que puede llegar hasta el coma. También son características las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

La hipoventilación asociada puede derivar en un acúmulo de CO_2 y un descenso del pH sanguíneo que se podemos objetivar en la gasometría venosa. Debemos tener en cuenta que **la severidad de las manifestaciones clínicas de la hiperamoniemia no guarda relación directa con los niveles plasmáticos de amonio** sino con el acúmulo del mismo a nivel cerebral y por esto, debemos monitorizar al paciente con un trastorno del ciclo de la urea ante cualquier sospecha clínica de descompensación metabólica, antes de que el paciente desarrolle un cuadro de edema cerebral.

DIAGNÓSTICO

Los siguientes procedimientos diagnósticos deben llevarse a cabo en el paciente con una sospecha clínica de trastorno del ciclo de la urea:

- Determinación de pH, CO_2 , lactato y HCO_3^-
- Niveles plasmáticos de amonio (**la muestra de sangre debe conservarse en hielo durante su traslado al laboratorio, que deberá realizarse de forma urgente, previa notificación al personal del mismo**).
- Glucemia, urea, sodio, potasio, transaminasas
- Hemograma
- Cuantificación de aminoácidos plasmáticos
- Ácidos orgánicos urinarios (incluido ácido orótico)
- Carnitina libre y perfil acilcarnitinas plasmáticas

También debe considerarse la conveniencia de realizar cultivos de sangre y/u orina en el contexto de un proceso febril. De cara a establecer cuál es el trastorno enzimático específico en la ruta del ciclo de la urea en nuestro paciente con hiperamoniemia, se propone el siguiente algoritmo diagnóstico basándonos en los diferentes marcadores bioquímicos disponibles.

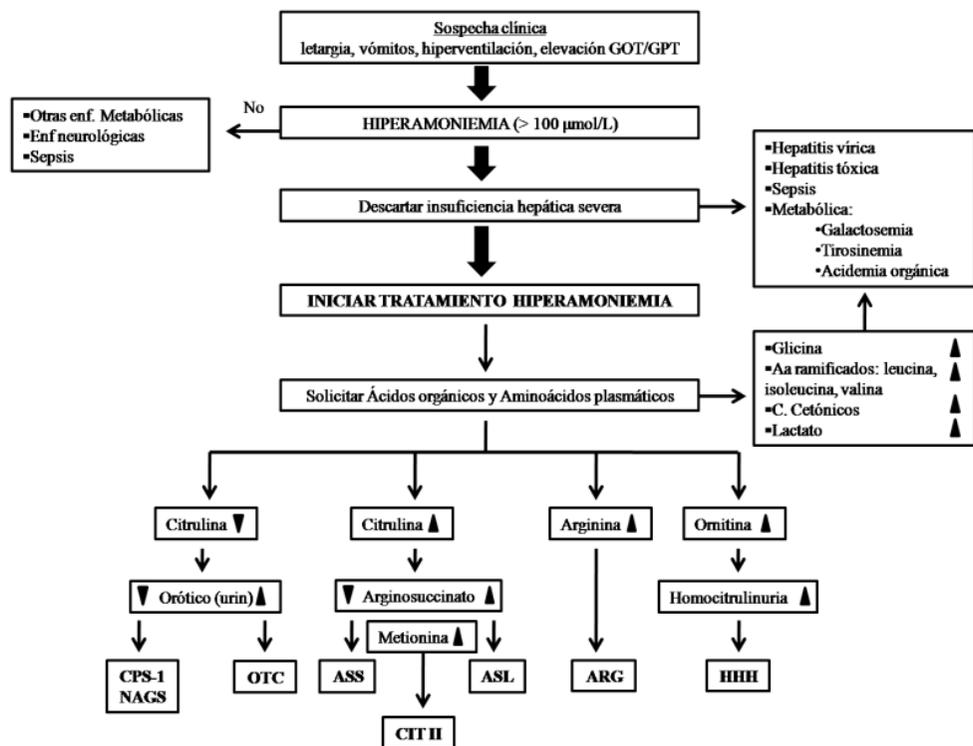


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los trastornos del ciclo de la urea.

NAGS: déficit de N-acetilglutamato sintasa; CPS-1: déficit de carbamilfosfato sintetasa 1; OTC: déficit de ornitina transcarbamilasa; ASS: déficit de argininosuccinato sintetasa (citrulinemia clásica o tipo 1); ASL: déficit de argininosuccinato liasa (acidemia argininosuccínica); ARG: déficit de arginasa; Síndrome HHH: síndrome de hiperornitinemias-hiperamoniemia-homocitrulinemia; CIT-II: deficiencia de citrulina (citrulinemia tipo 2)

TRATAMIENTO

Resulta especialmente útil en el paciente con diagnóstico previo de un trastorno congénito en el metabolismo del ciclo de la urea y que vaya a demandar atención urgente en un centro sanitario, que lleve consigo su medicación habitual y/o la medicación reservada para casos de emergencia, si dispone de la misma, ya que en ocasiones algunos servicios de farmacia hospitalaria pueden presentar problemas de abastecimiento temporal en el stock de ciertas medicaciones y productos sanitarios.

Por norma general, cuando se detecten niveles de amonio por encima de lo normal (recién nacidos normal < 110 µmol/L; **adultos normal < 50-100 µmol/L**), debemos comenzar por interrumpir la ingesta proteica (no más allá de 48 horas) y comenzar con aporte de glucosa por vía parenteral (suero glucosado 10%) con intención de suprimir el catabolismo (ej 10 mg/kg/min), valorando la adición de insulina si precisa. Si a pesar de las medidas instauradas, se objetiva elevación del amonio plasmático > 100 µmol/L (adulto) ó > 150 µmol/L (neonato), debemos comenzar a administrar tratamiento farmacológico por vía oral (o por vía parenteral si los niveles de amonio plasmáticos superan los 250 µmol/L). **Aunque el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con descompensación hiperamoniémica aguda sintomática y niveles de amonio plasmático > 200 µmol/L son las técnicas de depuración extrarrenal (hemofiltración veno-venosa continua y hemodiálisis).**

▪ **Arginina:** El objetivo de la suplementación con arginina es mantener sus valores plasmáticos entre 50 y 200 mmol/l. En

los trastornos del ciclo de la urea, las necesidades de arginina se incrementan, por lo que se recomienda administrar bolus inicial de 250-400 mg/kg por vía iv (oral si no hay disponible presentación parenteral) en 90 minutos (la preparación requiere 1 g en 50 ml de s. glucosado al 10%). No se administra arginina en el déficit de arginasa. La dosis de mantenimiento es de 100-250 mg/kg/día en perfusión continua. Los preparados comerciales habituales se presentan en forma de clorhidrato, para administración por vía oral e intravenosa, y es necesario vigilar la tendencia a la acidosis hiperclorémica cuando se usan dosis elevadas.

▪ **Benzoato sódico:** se recomienda administrarlo con los alimentos y con abundante ingesta de agua para evitar lesiones en mucosa oral/gástrica. El benzoato puede administrarse por vía intravenosa conjuntamente con fenilacetato (Ammonul®: ampollas 50 ml; 100 mg/ml) a una dosis de sobrecarga de 250 mg/kg durante 90 minutos y una de mantenimiento de 2,5 ml/kg/día (dosis máxima: 20 g/día para cualquier peso y edad). La preparación requiere 1 g en 50 ml de glucosa al 5 o 10% en un frasco de vidrio protegido de la luz. Dado el riesgo de necrosis tisular con la extravasación del benzoato, debe administrarse exclusivamente por acceso venoso central.

▪ **Citrulina:** la citrulina puede convertirse en arginina, para lo cual requiere de una molécula de nitrógeno. Por este motivo, la citrulina puede utilizarse en sustitución de la arginina en diversos trastornos (OCTD, CPSD).

▪ **Fenilbutirato:** la administración conjunta de benzoato sódico más fenilacetato sódico intravenoso (Ammonul®) es habitual emplearla en el tratamiento farmacológico de la

hiperamoniemia aguda. Cada centímetro cúbico contiene 100 mg de benzoato y 100 mg de fenilacetato sódico, y debe diluirse previamente al 10% en suero glucosado. Se utiliza una dosis de carga de 250 mg/kg de fenilacetato y de benzoato entre 90 a 120 min y se continúa con otra dosis igual hasta las 24 h de tratamiento. En la actualidad, disponemos de la formulación oral de fenilbutirato de glicerol (Ravicti®), mucho mejor tolerada para el tratamiento crónico de pacientes con TCU.

▪ **N-carbamil glutamato (Carbaglu®):** activador enzimático de la carbamil fosfato sintetasa. Su administración por vía oral, lo convierte en tratamiento farmacológico de primera línea en los estadios iniciales de hiperamoniemia con tolerancia oral. En los pacientes con deficiencia de NAGS, debe tratarse de continuar su administración incluso vía enteral por SNG.

Supuesto práctico de tratamiento de la hiperamoniemia severa

- L-arginina (100 mg/kg/día) 1,75 ml en OTC, NAGS ó CPS1 (ó 500 mg/kg/día; 8,75 ml en citrulinemia ó aciduria argininosuccínica ó si desconocemos el tipo de trastorno del ciclo que padece nuestro paciente). No se administra arginina en el déficit de arginasa.
- Benzoato sódico 250 mg/kg/día: 12,5 ml
- Fenilbutirato sódico 250 mg/kg/día: 12,5 ml
- 500 ml dextrosa 10%

Ritmo de infusión*:

Peso (kg)	40	50	60	70	80
Flujo (ml/h)	80	100	120	140	160

* *Benzoato sódico y fenilbutirato sódico pueden administrarse de forma conjunta a una concentración no superior a 2.5 g/50 ml de suero glucosado 10%. La arginina debe diluirse por separado a una concentración no superior a 2.5 g/50 ml de suero glucosado 10%.*

Otras medidas terapéuticas

Debemos prestar especial atención y corregir precozmente, todas aquellas circunstancias que acarreen un exceso de los niveles plasmáticos de amonio. En especial, cualquier **proceso infeccioso subyacente** debe ser atajado con prontitud mediante la instauración de antibioterapia empírica con espectro antibacteriano suficiente en función de la naturaleza de los síntomas o signos así como de la cirugía realizada.

Por otra parte, debemos evitar un **vaciado intestinal** enlentecido ya que el estreñimiento conduce a un exceso en la absorción intestinal de amonio.

El tratamiento de la **hiperglucemia** debe manejarse con infusión de insulina en el paciente que esté en situación de no ayuno (recibiendo nutrición enteral, parenteral o suero glucosado) cuando los niveles de glucemia capilar superan los 140 mg/dL, con el objetivo de que se mantengan entre 100 y 140 mg/dL evitando las hipoglucemias. Es preferible la insulinización mejor que la reducción en el aporte de glucosa.

Las **crisis convulsivas** que se pueden establecer en el contexto de una descompensación con hiperamoniemia y edema cerebral, deben tratarse de forma estándar aunque debemos evitar el empleo de ácido valproico o glucocorticoides. No existen datos concluyentes acerca de la eficacia del manitol en el tratamiento de la hipertensión intracraneal en estos pacientes.

Las **náuseas y vómitos** pueden tratarse con ondansetrón. Y son indicación clara para el inicio del tratamiento parenteral intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Fernandes, Saudubray, Van den Berghe, Walter, Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 2006, ISBN 3540287833.*
2. *Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019; 42:1192–1230.*
3. *Joe T. R. Clarke, A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases, 2006, ISBN 0521614996.*
4. *Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman KL, Smith W, Summar ML. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. Crit Care Clin 2005; 21(4 Suppl):S19-S25.*
5. *Stepien K.M, Geberhiwot t, Hendriksz C. J and Treacy E.P. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2019;1–11*
6. *Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, King LS, Summar M. Nutritional management of urea cycle disorders. Crit Care Clin 2005; 21(4 Suppl):S27-S35.*
7. *Summar ML. Presentation and management of urea cycle disorders outside the newborn period. Crit Care Clin 2005; 21(4 Suppl).*
8. *Summar ML, Barr F, Dawling S et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. Crit Care Clin 2005; 21(4 Suppl):S1-S8.*

ACIDEMIAS ORGÁNICAS

Mónica López Rodríguez

Andrés González García

Servicio Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Sistémicas y Minoritarias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN

Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades causadas por un bloqueo enzimático específico del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Se deben a la acumulación de ácidos grasos en tejidos y fluidos del organismo (plasma, LCR, orina). Las entidades más comunes son: enfermedad de orina de jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD), acidemia isovalérica (AIV), acidemia propiónica (APP) y acidemia metilmalónica (AMM) (1). La **incidencia** mundial de acidemias orgánicas se estima en 1/50.000 a 1/100.000 recién nacidos vivos.

FISIOPATOLOGÍA

Son enfermedades con **herencia autosómica recesiva**. Su base biológica común es la alteración en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). De ellos, el más neurotóxico es la leucina. Estos aminoácidos suponen el 40% de los requerimientos de aminoácidos esenciales en los mamíferos. El paso inicial en la ruta de degradación de estos tres aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) es una transaminación reversible que da lugar a los correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada que se descarboxilan de forma irreversible por la deshidrogenasa de los α -cetoácidos de cadena

ramificada, cuya deficiencia es la causa de la enfermedad de orina de jarabe de arce. Las acidemias propiónica y metilmalónica son defectos del catabolismo del propionil-CoA derivado de la valina e isoleucina (vía del propionato). La acidemia isovalérica se debe a errores congénitos del metabolismo del isovaleril-CoA, derivado de la leucina.

Enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD)

Se caracteriza por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina, en todos los fluidos corporales. Fue descrito en 1954 por Menkes en cuatro pacientes que desarrollaron un deterioro neurológico en la primera semana de vida y que fallecieron precozmente; la orina de estos enfermos tenía un olor especial, dulzón, similar a los extractos de hojas de arce.

Se debe a una **deficiencia** en la actividad del **complejo enzimático deshidrogenasa de los α -cetoácidos de cadena ramificada**, producidos por transaminación en el paso inicial del catabolismo de los tres aminoácidos (leucina, isoleucina y valina). El complejo enzimático tiene varios componentes, codificados por genes diferentes situados en los cromosomas 1, 6, 7 y 19 (3), que explican la diversidad en la expresión clínica y bioquímica de la enfermedad.

Se produce una **acumulación** en todos los fluidos corporales (plasma, orina y LCR), de los aminoácidos ramificados precursores, sobre todo de **leucina** y **alioleucina**, que es patognomónico.

También se ven aumentados otros precursores, como **cetoácidos**, que son los responsables del olor característico de la orina de estos enfermos.

Acidemia isovalérica (AIV)

Es debida a una **deficiencia** en la actividad enzimática de la **isovaleril-CoA-deshidrogenasa**, que cataboliza el paso de isovaleril-CoA, a metilcrotonil-CoA en la vía de la descarboxilación oxidativa de la leucina. El gen que codifica para esta enzima está en el cromosoma 15.

Se **acumula ácido isovalérico** en líquidos biológicos, lo que da el característico olor a “pies sudados” en estos pacientes. También se acumulan sus metabolitos producidos en vías alternativas: isovaleril-glicina, isovaleril-carnitina y 3-hidroxisovalérico (siempre en orina).

Acidemia propiónica (APP)

Se debe a una **deficiencia** en la actividad de la **propionil-coA carboxilasa**, enzima mitocondrial que cataliza el paso de propionil-CoA a metilmalonil-CoA, y que requiere biotina como cofactor. Los genes implicados están en el cromosoma 3 y 13.

Como consecuencia del bloqueo en la vía del propionato, se produce un gran **aumento** en las concentraciones en plasma y orina de **ácido propiónico** libre, 3-hidroxi propiónico, propionilcarnitina y metilcitrato, metabolitos producidos en su oxidación alternativa (2).

Acidemia metilmalónica (AMM)

Se debe a una **deficiencia** en la actividad de la enzima mitocondrial **metilmalonil-coA mutasa**, que metaboliza el paso final de la vía del propionato, transformando el metilmalonil-coA en succinil-coA. Las principales alteraciones moleculares se encuentran en genes localizados en el cromosoma 6.

Los niveles de **ácido metilmalónico** en plasma y orina están muy aumentados. Por la inhibición secundaria de la piruvato-carboxilasa, se acumulan además **propionil-CoA** y sus metabolitos (**ácido propiónico**, **3-OH-propiónico**, **propionil-carnitina** y **metilcitrato**).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de las acidemias orgánicas son relativamente inespecíficas y bastante comunes en todas ellas. En todas las acidemias orgánicas, se observa: una tendencia a la acidosis metabólica, habitualmente con cetosis, y la presencia en orina de ácidos orgánicos y acilcarnitinas, específicos para cada entidad (2).

Se distinguen básicamente tres formas clínicas:

FORMA NEONATAL SEVERA

Es la más frecuente y la más grave. Los síntomas aparecen en la primera semana de vida, con un rápido deterioro del estado general, y que no responde al tratamiento sintomático habitual. Se debe sospechar además si hay antecedentes familiares de enfermedades metabólicas, o hay antecedentes de algún hermano recién nacido fallecido sin diagnóstico etiológico claro. Los síntomas iniciales son digestivos: succión débil, rechazo del

alimento, vómitos, anorexia, tendencia al sueño y un olor especial en los fluidos corporales (orina, sudor). Después, por persistencia del trastorno y de los vómitos, aparece cetoacidosis, lo que puede favorecer la deshidratación, con respiración acidótica e hipotermia.

Las manifestaciones neurológicas comienzan en forma de hipotonía, y posteriormente hipertonia, temblor y crisis comiciales con mioclonías. En último lugar, estos pacientes pueden evolucionar a estado de coma, con disautonomía con distrés respiratorio, bradicardia, hipotermia y fallo multiorgánico.

FORMA INTERMITENTE DE COMIENZO TARDÍO

Es menos grave que la forma clásica, con un período libre de síntomas generalmente

mayor de un año. La desarrollan un tercio de los pacientes, y cursa con episodios agudos e intermitentes, que se deben a factores precipitantes (como infecciones, transgresiones dietéticas con excesiva ingesta de proteínas), aunque a veces se desencadenan los síntomas sin causa aparente. En las crisis aparecen síntomas digestivos (vómitos cíclicos) y neurológicos (signos extrapiramidales, ataxia, letargia e incluso coma).

FORMA CRÓNICA LENTAMENTE PROGRESIVA

Los síntomas son persistentes, tanto los digestivos (en forma de anorexia, vómitos, retraso pondero-estatural), como los neurológicos (retraso psicomotor, hipotonía, extrapiramidismo y piramidismo, ataxia).

Algunos casos, en estas formas crónicas, son oligosintomáticos y excepcionalmente, asintomáticos.

MANIFESTACIONES Y COMPLICACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

La complicación más habitual en cualquier acidemia orgánica es el episodio de cetoacidosis, como manifestación de descompensación. La anorexia rebelde y persistente es frecuente en todas ellas. En fases avanzadas, es casi una constante la osteoporosis. En la APP y AMM se han descrito: pancreatitis, miocardiopatía secundaria al déficit de carnitina, lesiones cutáneas como la acrodermatitis enteropática por deficiencia en isoleucina. En la APP se han observado alteraciones hematológicas e inmunológicas, con leucopenia y disminución de linfocitos T y B, alteraciones visuales por atrofia retiniana o incluso del nervio óptico (4). Además, en la AMM puede aparecer afectación renal, como nefritis túbulo-intersticial y acidosis, por el efecto nefrotóxico del ácido metilmalónico.

DIAGNÓSTICO

La sospecha inicial se establece por la tendencia a la **acidosis metabólica, con anión GAP aumentado**. El diagnóstico bioquímico específico se realizará al identificar los metabolitos anormales acumulados en muestras de plasma y orina.

El diagnóstico definitivo requiere estudio enzimático y análisis molecular del paciente como caso índice y, si es posible, de sus familiares para detectar portadores.

TRATAMIENTO

Las acidemias orgánicas en su forma neonatal clásica y en los períodos de descompensaciones constituyen una **urgencia vital**.

TRATAMIENTO DE LA FASE METABÓLICA AGUDA SIN DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO

Ante una sospecha de descompensación o debut de forma grave de una acidemia orgánica, aún sin diagnóstico establecido, es aconsejable como tratamiento de emergencia:

1. Medidas generales de soporte vital, según la situación clínica del paciente:

- Ingreso en UCI, monitorización y cateterización de vía central.
- Sueroterapia abundante, con electrolitos y glucosa, evitando soluciones hipotónicas que pueden llevar al edema cerebral.
- Corrección lenta de la acidosis, con bicarbonato si el pH es menor de 7,20.
- Si es preciso, fármacos vasoactivos y/o ventilación mecánica.
- Tratamiento de las infecciones intercurrentes (en muchas ocasiones son el factor desencadenante), que aceleran el catabolismo proteico y favorecen el desbalance metabólico.

2. Medidas nutricionales:

- Inicialmente y hasta tener el diagnóstico específico, suspender el aporte proteico (no más de 48-72 horas), para evitar la producción de metabolitos tóxicos y de amonio.
- Cuando se normalicen los niveles de amonio y desciendan los ácidos orgánicos, se debe reintroducir el aporte proteico. Se pueden emplear fórmulas preparadas exentas de los aminoácidos esenciales problema, específicos para cada enfermedad.
- Aporte calórico garantizado para favorecer el anabolismo: en fases iniciales, la alimentación parenteral es necesaria en la

mayoría de los casos, con soluciones glucosadas con electrolitos y asociando lípidos. La nutrición enteral por sonda nasogástrica continua debe introducirse lo antes posible, para suspender la nutrición parenteral.

- Aporte de micronutrientes y vitaminas que actuarían como cofactores (biotina, riboflavina, tiamina, hidroxocobalamina).

3. Eliminación de toxinas de forma rápida con diuresis forzada, exanguinotransfusión, hemofiltración o diálisis. Se seleccionará una u otra técnica según la situación clínica del enfermo, el diagnóstico y la experiencia y disponibilidad de cada centro.

4. Medidas especiales

- **L-carnitina**, que actúa como detoxicante
- **Glicina** (vía oral) en la AIV, que reduce la acumulación de ácidos orgánicos y ayuda a su excreción como acilcarnitinas.
- **Metronidazol** (vía oral) en la APP y AMM para evitar la producción de propiónico por las bacterias intestinales, almetabolizar las proteínas no absorbidas.
- **Ácido cargúmico**, para el tratamiento de la hiperamoniemia en las descompensaciones de la AIV, APP y AMM. Se administra por vía oral (o por gastrostomía o sonda nasogástrica, según nivel de consciencia).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO

El tratamiento a largo plazo, una vez establecido el diagnóstico específico, debe cumplir estos objetivos:

- Evitar la acumulación de metabolitos tóxicos, mediante un aporte proteico modificado.
- Mantener una nutrición adecuada para promover el anabolismo, con desarrollo ponderal normal.
- Evitar el catabolismo proteico que favorece descompensaciones, especialmente en situaciones de estrés metabólico.

Por tanto, las pautas generales a seguir son:

- **Aporte energético elevado**, para conseguir un desarrollo ponderal adecuado.
- **Ingesta proteica limitada**, con restricción de los aminoácidos precursores de cada trastorno. En general, estos pacientes tienen requerimientos de proteínas algo menores que los de la población general. Suele ser suficiente habituales entre 0,75 y 1,5 g proteína/kg/día. Lo ideal es proporcionar este aporte con el máximo posible de alimentos naturales. Aunque en ocasiones, para garantizar un adecuado y seguro aporte proteico, se recurre a fórmulas especiales exentas de los aminoácidos precursores nocivos. Estas fórmulas suelen tener un mal sabor y pueden ser rechazadas por los pacientes. Es por esto que algunos de ellos necesitan la colocación de gastrostomía para la toma diaria de estos preparados nutricionales.
- **Micronutrientes y vitaminas**, según las recomendaciones nutricionales para cada uno de ellos. Principalmente, L-carnitina y vitaminas del complejo B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Prieto Perera JA, Andrade Lodeiro F, Montejo M, Lage Medina S. En: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergon;2010.p.499-510.
2. Lluch Fernández, MD. *Tratamiento y seguimiento clínico – bioquímico de las principales acidemias orgánicas*. *Pediatr Integral* 2002;6:687-698.
3. Chuang DT, Shih VE. *Maple syrup urine disease (Branched Chain Ketoaciduria)*. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds.). *The metabolic and molecular bases of Inherited Diseases*. 8th edition. New York: McGraw-Hill;2001.p.1971-2005.
4. Noval S, López-Rodríguez M, González-Sánchez E, Contreras I, Royo A, Boto-De-los-Bueis A. *J Neuroophthalmol* 2013;33:90-1. *Late optic neuropathy in propionic acidemia following surgical intervention*.

ALTERACIONES DE LA BETA-OXIDACIÓN

Mónica López Rodríguez

Coral Arévalo Cañas

Servicio Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Sistémicas y Minoritarias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN

Las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos (OAG) son un grupo complejo de más de 20 enfermedades descritas hasta ahora, de base genética.

Los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos son un grupo de enfermedades genéticas, de **herencia autosómica recesiva**, con espectro clínico y pronóstico variables. La primera publicación sobre este tipo de entidades clínicas es del año 1972. Su característica común es la **hipoglucemia hipocetósica en ayunas**, que servirá para establecer el diagnóstico de sospecha (1).

Su **incidencia** real probablemente está subestimada, ya que hay muchos casos que no llegan a diagnosticarse, porque pasan desapercibidos. La incidencia documentada se sitúa en 1 por cada 10.000 a 20.000 recién nacidos vivos.

El espectro clínico es muy variable dependiendo del déficit enzimático y de la edad del paciente, desde casos prácticamente asintomáticos o con síntomas leves (sólo en situaciones de estrés metabólico o de ayuno prolongado), hasta afectaciones más severas.

FISIOPATOLOGÍA

Los defectos más frecuentes son:

- Déficit de **Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)**
- Déficit de **3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)**
- Déficit de **acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)**
- Déficit de **carnitín palmitoiltransferasa II (CPT II) tipo adulto**, que es la causa principal de mioglobinuria familiar.

La OAG se lleva a cabo en la mitocondria (y en ocasiones, en los peroxisomas). El sistema de la carnitina es fundamental para la entrada de los ácidos grasos desde el citoplasma a la mitocondria, donde posteriormente iniciarán la espiral de la beta oxidación, cuyo producto final es el acetil-CoA. Este compuesto puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos (cetogénesis) o puede ir al ciclo de Krebs para formar CO_2 y H_2O (2).

(Figura 1: Esquema de la β -oxidación)

La OAG representa una importante fuente de energía, sobre todo en situaciones de ayuno y estrés metabólico (ejercicio prolongado, infecciones, fiebre,...). Una vez que se ha consumido todo el glucógeno almacenado, son movilizados los ácidos grasos desde el tejido adiposo, para emplearlos como fuente energética. Esta vía es de especial importancia en los primeros días de vida.

El corazón, el músculo esquelético y el hígado son muy dependientes de esta vía. Los ácidos grasos aportan entre el 60% y el 70% de la energía que requiere el corazón. Y son también

una fuente energética importante para el músculo esquelético durante el ejercicio prolongado. En el hígado, la OAG proporciona energía para la gluconeogénesis y ureagénesis. Además, en períodos de ayuno prolongado, otros órganos vitales como el cerebro utilizan los ácidos grasos como fuente de energía.

En estos trastornos, el déficit de acetil-CoA impide la activación de la gluconeogénesis, de la ureagénesis y de la formación de cuerpos cetónicos. Por tanto, habrá un importante déficit energético, que puede provocar **hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamoniemia**, lo que constituye el “patrón bioquímico” de estas enfermedades.

Como no se produce la OAG en las mitocondrias, se lleva a cabo una ω -oxidación de los ácidos en los microsomas (oxidación del carbono más alejado del carboxílico), con producción de ácidos dicarboxílicos, que aparecen en sangre y orina; y una acumulación intracelular de ácidos grasos y de derivados de ácidos grasos.

CLÍNICA

Los síntomas se suelen manifestar ante situaciones de ayuno o estrés metabólico, desde los primeros meses de vida (forma precoz), hasta pacientes con varios años de edad (forma tardía). Su inicio habitualmente ocurre tras un cuadro infeccioso que se acompaña de una disminución de la ingesta oral. Algunos casos, por tanto, pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, sobre todo si el paciente no ha tenido episodios de ayuno o estrés metabólico.

El **caso clínico típico** que debe hacer sospechar un trastorno de la β -oxidación es aquél con manifestaciones cardíacas (miocardiopatía dilatada o hipertrófica, arritmias), hepática (hepatitis transitoria o fulminante, síndrome de Reye-like, hepatomegalia, colestasis y encefalopatía hepática), muscular (hipotonía, debilidad muscular) o neurológica (polineuropatía periférica, somnolencia, convulsiones por hipoglucemia y coma), junto con hipoglucemia hipocetósica.

En las **descompensaciones**, cualquier situación que pueda favorecer o provocar una **hipoglucemia**, es una situación de alerta. Así los datos clínicos que deben mantener en alerta a pacientes y familiares son, entre otros: fiebre, hiporexia, vómitos o diarrea, o la imposibilidad por cualquier circunstancia de tomar su dieta habitual (viajes, jornadas extra de trabajo, ayuno obligado por procedimientos médicos).

Además, cualquier otra situación que haga que aumente el estrés físico (como ejercicio intenso, ayuno prolongado, etc.) o emocional, también puede ser un desencadenante de descompensación.

Si bien, en ocasiones, no es fácil identificar un factor desencadenante o de riesgo. Por tanto, hay que conocer los signos físicos más característicos de la hipoglucemia, como son: palidez, sudoración fría e hipotonía muscular.

Algunos enfermos pueden tener secuelas neurológicas, como retraso psicomotor y mental, hipotonía, hiporreflexia, neuropatía periférica, trastornos de conducta o debilidad muscular.

Cerca de un 5% de los casos de muerte súbita en la infancia son

secundarios a trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos, la mayoría diagnosticados en necropsias.

DIAGNÓSTICO

La **hipoglucemia hipocetósica** es el signo guía en este tipo de enfermedades.

El diagnóstico bioquímico se basa en la determinación de acilcarnitinas, acilglicinas, ácidos orgánicos, carnitina, ácidos grasos libres y 3-hidroxi-ácidos, en plasma y orina.

El diagnóstico de confirmación se realiza con estudios enzimáticos, en tejidos, y estudios moleculares.

TRATAMIENTO

Básicamente consiste en **prevenir períodos de ayuno** (no más de 8 horas) y en la restricción del aporte graso con un aumento en el aporte dietético de los carbohidratos. Para ello, el paciente y/o familiares deben llevar consigo caramelos con azúcar o bebidas azucaradas.

En **situaciones agudas** con vómitos o intolerancia oral, se debe acudir al hospital para administrar infusión intravenosa con suero glucosado. Si existe acidosis metabólica, se debe corregir rápidamente con bicarbonato sódico intravenoso.

El objetivo fundamental del tratamiento en situación aguda de descompensación, es **reducir la movilización y oxidación de los ácidos grasos, y evitar el catabolismo** (3). Para ello el manejo se hará de la siguiente manera:

1. Corrección de hipoglucemia con 50 ml de suero glucosado al 50%, a pasar en al menos, 30 minutos, en perfusión intravenosa.
2. Posteriormente, comenzar con perfusión intravenosa de suero glucosado al 10%, a un ritmo de 2 ml/Kg/h.
3. Si hay deshidratación con depleción de volumen, se añade suero salino fisiológico al 0,9%.
4. Analgesia, antieméticos y antipiréticos, según necesidades.
5. Si existe sospecha clínica de infección, iniciar tratamiento antibiótico empírico.
6. Si aparece empeoramiento clínico y/o de la función renal, se debe considerar la hemodiálisis.

Si la hiperamoniemia es grave (poco frecuente en este grupo de enfermedades), se puede tratar con ácido carglúmico, como en las acidemias orgánicas.

La L-carnitina actualmente no está indicada de forma sistemática (sólo en algunas situaciones de urgencia), por el riesgo de acumulación de acilcarnitinas y su potencial efecto arritmogénico. En intervenciones quirúrgicas (aunque sea una cirugía menor), se debe mantener sueroterapia durante todo el ingreso, con suero glucosado al 10%.

Se deben evitar fármacos que consuman carnitina, como salicilatos, valproato o paracetamol.

Una vez realizado un diagnóstico correcto y tratamiento adecuado, el pronóstico es favorable en la mayoría de los casos.

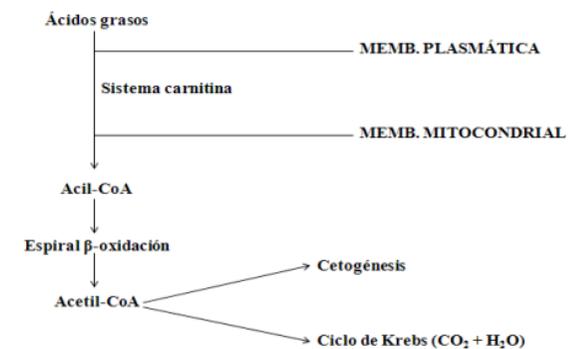
Si bien, pueden aparecer básicamente dos complicaciones principales:

- MIOCARDIOPATÍA, en forma de insuficiencia cardiaca y/o arritmias. Por lo que puede ser necesaria la realización de electrocardiograma y ecocardiograma.
- RABDOMIOLISIS MASIVA, que conlleva fallo renal agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. En: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergon;2010.p.539-562.
2. Peña Quintana L. *Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos*. *Pediatr Integral* 2002;6:703-710.
3. Solis JO, Singh RH. *Management of fatty acid oxidation disorders: A survey of current treatment strategies*. *Diet Assoc*. 2002;102: 1800-1806.

Figura 1: Esquema de la β -oxidación



GLUCOGENOSIS

Álvaro Hermida Ameijeiras¹Montserrat Morales Conejo²*Medicina Interna. CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo.*¹*Hospital Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña**Medicina Interna. CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo.*²*Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis, o enfermedades por acumulación del glucógeno (Glycogen Storage Disease, GSD), son un grupo de enfermedades hereditarias que se caracteriza por una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados, en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Se producen cuando existe una deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas relacionadas con la síntesis, la degradación o la regulación del glucógeno (figura 1).

Clásicamente, se han denominado de acuerdo a la cronología en el reconocimiento del posible defecto enzimático (Tabla 1).

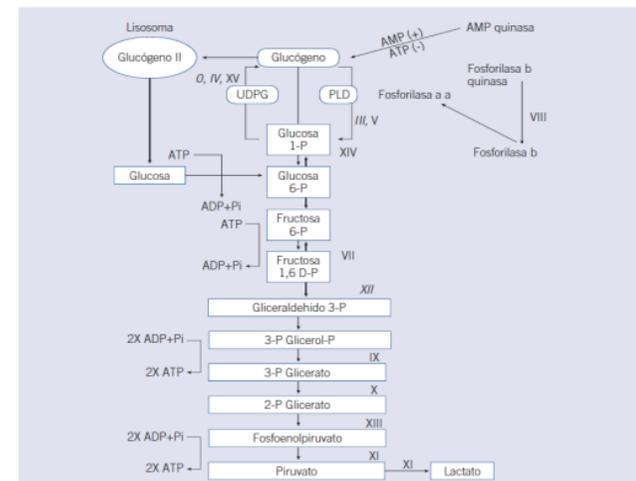


FIGURA 1. Metabolismo del glucógeno. En números romanos, la deficiencia enzimática. 0: glucógeno sintasa; I: glucógeno-6, fosfatasa; II: maltasa ácida; III: enzima desramificante; IV: enzima ramificante; V: miofosforilasa; VI: fosforilasa hepática; VII: fosfofructoquinasa; VIII: fosforilasa quinasa; IX: fosfoglicerato quinasa; X: fosfogliceratomutasa; XI: lactato deshidrogenasa; XII: aldolsasa A; XIII: β-enolasa; XIV: fosfoglucomutasa; XV: glucogenina.

Figura 1. Metabolismo del glucógeno

La incidencia global de todas las glucogenosis es aproximadamente un caso cada 20.000 a 25.000 recién nacidos vivos. Los tipos I, III y VI constituyen el 80% de las GSD hepáticas, mientras que la II, la V y la VII son las musculares más frecuentes, aunque probablemente estén infra-diagnosticadas. Casi todas ellas presentan herencia autosómica recesiva, salvo en una forma de glucogenosis IX que va ligada al cromosoma X y tiene herencia materna.

Tabla 1. Clasificación de las glucogenosis.

Tipo	Déficit enzimático	Tejido afecto
Hígado		
0	Glucógeno-sintetasa	Hígado
Ia Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón
Ib	Glucosa-6-fosfatasa traslocasa	Hígado, riñón, leucocitos
III, Cori, Forbes	Enzima desramificante	Hígado, músculo
IV, Anderson	Enzima ramificante	Hígado
VI, Hers	Fosforilasa hepática	Hígado
IX	Fosforilasa-b-quinasa	Hígado y/o músculo
Músculo		
0b	Glucógeno-sintetasa muscular	Músculo
II, Pompe	Lisosomal. α -glucosidasa	Generalizada, en los lisosomas
IIbPseudoPompe, Danon	Proteína de membrana lisosomal 2	Coraz.n, m.sculo
V, McArdle	Miofosforilasa	Músculo
VII, Tauri	Fosfofructoquinasa y variantes	Músculo, glóbulos rojos
-	Fosfogliceratoquinasa	Músculo, glóbulos rojos, SNC
X	Fosfogliceratomutasa	Músculo
XI	L.ctico deshidrogenasa	Músculo
XII	Aldolasa A	Músculo
XIII	b-enolasa	Músculo
XIV	Fosfoglucomutasa 1	Músculo
XV	Glucogenina-1	Músculo
Lafora	No conocido	En todos los órganos

Es importante recordar que al ingerir hidratos de carbono, la glucosa que no se utiliza se acumula en forma de glucógeno en las células de diversos tejidos, siendo posteriormente liberada, cuando existen necesidades aumentadas o la disponibilidad en la dieta es baja. El glucógeno está compuesto por polímeros largos de glucosa unidos por enlaces α 1-4, interrumpidos cada 4 a 10 residuos por ramificaciones α 1-6, y se acumula principalmente en hígado y músculo.

El glucógeno acumulado en el hígado tiene el papel principal de mantenimiento de la glucemia mediante la glucogenolisis, principalmente en el ayuno temprano. En el músculo, el glucógeno se utiliza como combustible glucolítico de la célula muscular para facilitar su función contráctil.

CLÍNICA

Las glucogenosis clásicamente se diferencian en dos grandes grupos, dependiendo de dónde se produzca el déficit enzimático: glucogenosis hepática y muscular.

Las glucogenosis hepáticas(0, I, III, IV, VI, IX) suelen manifestarse en forma de hipoglucemia de ayuno y crecimiento disminuido dada la dificultad para movilizar los depósitos de glucógeno del mismo, por el mismo motivo se produce hepatomegalia. Son más frecuentes en niños y adolescentes, aunque se han descrito formas atenuadas en adultos.

La tipo I (causada por la deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa) es la más grave, puesto que no sólo implica un problema en la glucogenolisis sino también en la neoglucogénesis,

suele presentarse con acidosis láctica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia mientras que las transaminasas sólo están discretamente aumentadas. Si además hay neutropenia, sugiere GSD Ib.

En la glucogenosis tipo III, causada por la disminución o ausencia de la actividad de la enzima desramificante amilo 1,6-glucosidasa. A los síntomas generales se une afectación muscular y frecuentemente cardíaca en forma de hipertrofia, aumento importante de transaminasas y de los niveles de CPK.

La GSD-IV o amilopectinosis está causada por la deficiencia de la enzima ramificante, que causa la acumulación de un glucógeno anómalo, no ramificado, que se acumula en tejidos causando daño celular. Se presenta en la infancia con hepatomegalia, fallo de medro y distensión abdominal, y puede derivar a una cirrosis. Existen formas con afectación miopática causando hipotonía y miocardiopatía.

La glucogenosis VI (defectos de la fosforilasa hepática) y glucogenosis IX (deficiencia de fosforilasa quinasa, GSD más frecuente) tienen un cuadro clínico similar, más leve que los anteriores y con mejor pronóstico. La fosforilasa hepática rompe las cadenas lineales de glucógeno para producir glucosa 1-P, pero debe activarse mediante la acción de la fosforilasa quinasa, es decir, que actúan coordinadamente. La GSD-IX tiene varios subtipos, con formas hepáticas y musculares, siendo la forma GSD IXa, forma hepática de herencia ligada al cromosoma X, la más frecuente.

En la glucogenosis tipo-0 (deficiencia de glucógeno sintetasa) existe un defecto en la capacidad de acumular glucógeno, por lo que no presenta hepatomegalia, aunque sí talla baja e hipoglucemia cetósica.

Finalmente, en la deficiencia de GLUT2, aunque es una alteración de transporte de glucosa, los pacientes muestran una clínica similar a las GSD, con alteración de la glucogenolisis y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir del piruvato).

En las **glucogenosis musculares** aparece debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio e incluso, mialgias, contracturas o rhabdomiolisis cuando el ejercicio es rápido e intenso. No presentan hipoglucemia y aunque los síntomas suelen presentarse desde la infancia, suelen diagnosticarse en la edad adulta. Desde el punto de vista analítico presenta mioglobinuria (>1.000 µg/ml), elevación de la CK (>1.000 UI/L). El pico de mioglobinuria aparece en las primeras 24 horas, mientras que el de la CK ocurre entre las 24-72 horas del comienzo del dolor muscular.

La GSD V, enfermedad de McArdle, es una de las glucogenosis más frecuentes. Es el resultado de mutaciones en el gen PYGM que ocasiona una falta de la función miofosforilasa. El rasgo característico es el del segundo “aliento” (*second wind*): tras la aparición de síntomas, con el cese de la actividad, los síntomas desaparecen. Si reanudan la actividad tras 5-10 minutos, no reaparece la clínica. Esto es debido a la movilización de glucosa extramuscular y al aporte de ácidos grasos al músculo para la producción de ATP. El diagnóstico de sospecha se basa en el test

del ejercicio, como veremos en el siguiente apartado.

Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe (déficit de maltasa ácida o déficit de α -glucosidasa ácida lisosomal) a diferencia del resto de las glucogenosis es una enfermedad de depósito lisosomal (dirigirse al capítulo concreto para su estudio). Puede presentarse a cualquier edad y el síntoma principal es la debilidad muscular progresiva. En las formas infantiles puede haber afectación cardíaca y en las formas de inicio tardío la evolución es más lenta. Es característica la aparición de insuficiencia respiratoria secundaria, que suele ser la principal causa de morbi-mortalidad. Desde la aprobación del tratamiento sustitutivo con α -glucosidasa ácida humana recombinante, el pronóstico de la enfermedad ha mejorado.

DIAGNÓSTICO

Los datos clínicos característicos y los hallazgos de laboratorio (hipoglucemia, acidosis láctica, aumento de CPK, etc.) orientarán hacia un tipo u otro de glucogenosis, por lo que es imprescindible una buena historia clínica y una exhaustiva exploración física. Tras una adecuada orientación clínica, y en casos específicos, tras la realización de algunas de las pruebas que se detallan más adelante, en la actualidad se suele acudir al estudio genético.

Las pruebas funcionales (fundamentalmente las sobrecargas de azúcares o el test de glucagón) y la cuantificación de la actividad enzimática en hígado (obtenido mediante biopsia hepática) u otros tejidos, han ido quedando relegados a un segundo plano y sólo se realizan en casos con diagnóstico incierto.

En el caso que hayamos obtenido un tejido (hígado, músculo) para

su análisis anatomopatológico es importante que haya existido una técnica correcta que mantenga la preservación óptima del glucógeno. Posteriormente se realizará estudio morfológico y ultraestructural, permitiendo la evaluación cuantitativa y cualitativa por tinción histoquímica (PAS, PAS-diestasa). Podemos determinar la cantidad de miofosforilasa para la detección de GSD tipo V. También se podrá objetivar la presencia de grasa (esteatosis) o fibrosis en formas más avanzadas.

El test de ejercicio bajo isquemia en el antebrazo es una prueba con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de alguna glucogenosis muscular. Consiste en medir las concentraciones de lactato y amonio, basal y tras dos minutos de ejercicio (30 contracciones de la mano) mientras se genera isquemia en el antebrazo comprimiéndolo con un manguito. Los pacientes afectados de GSD tipo V presentan un test positivo con ausencia de elevación de lactato y elevación del amonio; si no se eleva el amonio podría ser indicativo de que el esfuerzo ha sido insuficiente.

Para la enfermedad de Pompe, existe un método de detección fácil y barato mediante el análisis de la actividad α -glucosidasa ácida en gota de sangre seca en papel de filtro. Posteriormente requiere de confirmación bioquímica y genética. Las técnicas de imagen (ecografía abdominal, TAC, resonancia magnética) están reservadas para el diagnóstico y seguimiento de las complicaciones. Especial interés tiene la RMN muscular en las formas musculares.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LA GLUCOGENOSIS DE AFECTACIÓN HEPÁTICA

Los pacientes con glucogenosis hepática presentan una deficitaria utilización del glucógeno hepático para el mantenimiento de la glucemia. Esto condiciona tendencia de forma aguda a la **hipoglucemia cetósica** si existe un ayuno de más de cuatro horas. Y de forma concomitante, el acúmulo de lactato y piruvato (que tampoco se pueden emplear para la gluconeogénesis) derivan en un cuadro de **acidosis metabólica** que puede poner en serio peligro la vida del paciente.

Resulta necesario que tanto el propio paciente como sus más allegados, sepan reconocer el conjunto de síntomas y signos que caracterizan una descompensación metabólica aguda en sus distintos estadios de severidad; 1) la hipoglucemia progresa desde alteraciones más o menos leves del comportamiento (irritabilidad y/o déficit de atención,...), asociado o no a un cortejo vegetativo (vasoconstricción periférica, taquicardia, sudoración,...) hasta un descenso del nivel de consciencia, pudiendo llegar al coma en los casos más severos. 2) Por otra parte, la acidosis metabólica cursa con la sintomatología clásica de hiperventilación, convulsiones y coma. 3) Finalmente, debemos tratar de identificar el factor desencadenante que ha motivado el episodio de descompensación metabólica (habitualmente una enfermedad intercurrente de origen infeccioso o no, y en otras ocasiones simplemente un retraso en ingesta de carbohidratos que motivó un ayuno más prolongado de lo aconsejable).

Las medidas iniciales a adoptar en caso de sospecha de descompensación metabólica aguda en un paciente afecto de glucogenosis hepática, son:

- 1) Reposición inmediata de glucosa, implementando en la medida de lo posible la vía oral. Inicialmente con bebidas azucaradas y posteriormente con la ingesta de carbohidratos de absorción lenta (arroz, pasta, legumbres, pan), hasta la completa resolución de los síntomas.
- 2) Si el paciente presenta gastrostomía o es portador crónico de sonda nasogástrica, se emplearán los citados accesos para la reposición hidrocarbonada.
- 3) En caso de que no sea posible utilizar la vía oral (por corta edad, disminución del nivel de consciencia, crisis comiciales, vómitos, falta de colaboración del paciente,...), entonces debemos emplear la vía parenteral. El aporte de fluidos glucosados necesario para el manejo de la descompensación dependerá en buena medida de la edad y el peso del paciente (ver Tabla 2).
- 4) Resulta necesario corregir la lactacidemia si ésta aparece (ej. bicarbonato sódico: 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis ó citrato potásico: 10 mEq cada 8 horas).

EDAD	BOLO INICIO ^a		REQUERIMIENTOS GLUCOSA ^b
	ml/s. glucosado 10%/kg	mg/glucosa/ kg	
0 a 12 meses	5	500	7-9 mg/kg/min
1 a 6 años	4	400	6-8 mg/kg/min
6-12 años	3.5	350	5-6 mg/kg/min
Adolescentes	3	300	5 mg/kg/min
Adultos	2.5	250	3-4 mg/kg/min

Tabla 2. Protocolo de administración de fluidos glucosados parenterales en caso de descompensación metabólica aguda en pacientes con glucogenosis hepáticas.

^aEl bolo de inicio debe administrarse en diez minutos.

^bTranscurrido el bolo inicial y a lo largo de las siguientes 12 horas, se administrará entre el 125 y el 150% de los requerimientos habituales de glucosa. A partir de ese momento se reduce el ritmo de infusión al 100-125% de los requerimientos normales de glucosa.

Las **infecciones intercurrentes** (máxime si se acompañan de fiebre) también suponen un requerimiento añadido de hidratos de carbono que obliga a los pacientes con glucogenosis hepáticas a mantener un aporte continuado de glucosa, a menudo a través de bebidas edulcoradas. En ocasiones, por la severidad de la infección, en otras por la anorexia, la diarrea o los vómitos, es necesario la administración de nutrición enteral continua por sonda nasogástrica. En aquellos casos en los que la nutrición

enteral no sea viable, se derivará para ingreso hospitalario y administración de fluidoterapia parenteral, según el régimen mostrado en la Tabla 2.

Si se prevé una **cirugía programada** debemos asegurarnos antes, que el tiempo de sangrado no se encuentre alterado, en cuyo caso se recomienda la infusión de glucosa por vía parenteral en las 24 horas previas a la cirugía. Lo mismo sería aplicable en caso de estrés físico (intolerancia gastrointestinal, diarrea, ayuno,...).

En **mujeres gestantes** con glucogenosis de afectación hepática, se recomienda planificar la gestación, retirar alopurinol e IECA en caso de que se estuvieran tomando, extremar los controles de glucemia durante el primer trimestre, evitar la cetosis y administrar una perfusión de glucosa durante el parto y hasta que se normalice la ingesta

TRATAMIENTO DE LA GLUCOGENOSIS DE AFECTACIÓN MUSCULAR

En la actualidad no existe tratamiento curativo de la enfermedad. Las urgencias médicas más comunes en pacientes con enfermedad de Pompe tienen que ver con complicaciones de origen respiratorio (las alteraciones se producen por debilidad de la musculatura respiratoria y no por broncoespasmo o por hipoxia, con desaturaciones y probable retención de carbónico). Las medidas específicas para el manejo de la enfermedad de Pompe, se recogen en el capítulo 10 del presente manuscrito.

La **glucogenosis tipo V**, no supone un riesgo vital en sí misma. El déficit de la glucógeno fosforilasa muscular condiciona síntomas dolorosos (calambres) asociados con el ejercicio severo desde los primeros años de vida e intolerancia al ejercicio por fatiga. Cerca de un tercio de pacientes con enfermedad de McArdle también desarrollan debilidad fija y atrofia (afectando más a los músculos proximales que a los distales) con la edad. Pueden presentar además, mioglobinuria secundaria a rabdomiólisis y fallo renal agudo que aunque reversible, requiere tratamiento urgente.

Es importante procurar una buena hidratación de los pacientes que sean particularmente propensos a las crisis de mioglobinuria. La ingestión diaria de bicarbonato (un gramo dos veces diarias) también ayuda a alcalinizar la orina y evitar posibles daños renales. Un episodio moderado de mioglobinuria, puede reconocerse por la presencia de orinas ligeramente oscuras que, en principio, puede ser resuelto aumentando la ingestión de líquidos. Si el color rojizo es más intenso se puede estar ante una crisis más grave, que puede requerir hospitalización para proceder con hidratación intravenosa. En caso de fallo renal será necesario recurrir a diálisis. En cualquier caso, es recomendable solicitar ayuda médica tan pronto como aparezcan los primeros síntomas significativos de una crisis de mioglobinuria.

Una ingesta de carbohidratos anterior al ejercicio, previene los síntomas de fatiga prematura, ya que permite una pronta disponibilidad de altas cantidades de glucosa circulante para ser utilizada por los músculos de trabajo desde el inicio del ejercicio.

Ante una cirugía programada, deben adoptarse medidas preventivas de isquemia muscular y rabiomiolisis intra y postoperatoria.

En pacientes gestantes, el parto vaginal no está contraindicado; si bien debe evitarse en lo posible el esfuerzo muscular excesivo durante el período expulsivo, para prevenir la rabiomiolisis y la mioglobinuria inducidas por el parto.

En los pacientes con **glucogenosis tipo VII**, los síntomas de la enfermedad son muy semejantes a los de la deficiencia de fosforilasa muscular con intolerancia al ejercicio, con dolor, calambres y ocasionalmente mioglobinuria, pero a diferencia de ésta, una comida con muchos carbohidratos empeora típicamente la capacidad para el ejercicio, bajando los niveles sanguíneos de las grasas, que son los principales combustibles que le proporcionan energía a los músculos en el caso de las personas con este desorden.

La **glucogenosis tipo IX** es una de las formas más benignas de glucogenosis, pues provoca síntomas sólo durante la infancia y adolescencia. Con la edad, las secuelas clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad tienden a remitir gradualmente, y la mayor parte de los adultos son asintomáticos. Cursa con hepatomegalia que progresivamente va desapareciendo, así como tendencia a las hipoglucemias e hipotonía muscular. La hipoglucemia asociada a la enfermedad es generalmente leve y no siempre requiere tratamiento. Como en otros casos, deben prevenir los periodos de ayuno prolongados, así como instaurar la toma nocturna adicional de hidratos de carbono de absorción muy lenta durante episodios infecciosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit PA. Guidelines for management of glycogen storage disease type I –European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* (2002) 161: S112–S119.
2. Moreno Villares J.M. et al. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo10.pdf>
3. Lucchiari S, Donati MA, Parini R, Melis D, Gatti R, Bresolin N, Scarlato G, Comi GP. Molecular characterization of GSD III subjects and identification of six novel mutations in AGL. *Hum Mutat* 2002; 20: 480.
4. Martens DHJ, Rake JP, Schwarz M, Ullrich K, Weinstein DA, Merkel M, Sauer PJJ, Smit GPA. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J ObstetGynecol* 2008; 198:646.e1-646.e7.
5. Koeberl, D. et al. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J of inheritance metabolic diseases* 2007; 30: 159-164.
6. Raker J.P et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. *European Study on glycogen storage disease Type I (ESGSD I)*. *Eur J Ped* 2002; 161: S112-119.
7. Engel AG, Hirschhorn R, Huie ML. Acid maltase deficiency. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). *Myology*, 3rd ed. 2004. New York, McGraw-Hill: 1559-1586
8. Quinlivan R et al. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (glycogen storage disease type V). *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003458. doi:10.1002/14651858.CD003458.pub3

ALCAPTONURIA

Cecilia Muñoz Delgado

Lucía Ordieres Ortega

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La alcaptonuria forma parte del grupo de los errores congénitos del metabolismo. Fue descrita en 1902 por Garrod, siendo una de las principales enfermedades englobadas dentro de ese término.

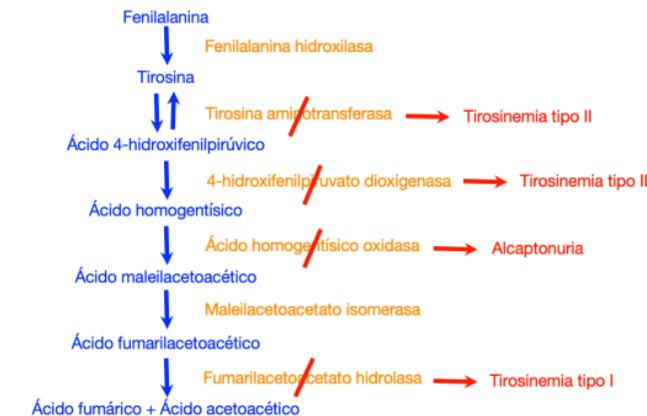
Resulta del déficit de la enzima homogentisato diagenasa (o ácido homogentísico oxidasa), enzima que forma parte del ciclo de la degradación de la tirosina. Este déficit enzimático produce la acumulación de ácido homogentísico (HGA) en sangre y orina, lo que da lugar a una serie de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran: orina de color oscuro, ocronosis y artrosis degenerativa de las articulaciones (estas últimas principalmente a partir de la tercera década de la vida); además, también podemos encontrar alteraciones del sistema genitourinario y complicaciones cardíacas.

Se estima una prevalencia mundial de alrededor de 1/250.000-1/1.000.000, con una mayor incidencia en Eslovaquia y República Dominicana.

El diagnóstico de la alcaptonuria se basa en la detección de una cantidad significativa de HGA en la orina mediante análisis de cromatografía de gases y espectrometría de masas.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, sólo medidas para aliviar los síntomas. A pesar de ello, la esperanza de vida no está significativamente reducida, siendo el dolor el síntoma más incapacitante y las complicaciones cardíacas, la mayor amenaza vital de estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA



Como hemos comentado en el apartado anterior, la alcaptonuria resulta del déficit de la enzima homogentisato dioxigenasa (o ácido homogentísico oxidasa). Esta enzima forma parte del ciclo de la degradación de la tirosina, catalizando el paso del ácido homogentísico a ácido maleilacetacético. Cuando se produce el déficit enzimático, se produce acumulación de ácido homogentísico (HGA) en la sangre y se elimina en grandes cantidades en la orina. El HGA se acumula en diferentes partes del organismo, dando lugar a la clínica característica, como en el tejido conjuntivo (ocronosis) y en las articulaciones (artropatía); además, al entrar en contacto con el aire, se oxida y polimeriza, dando lugar al pigmento negro, alcapción, que proporciona color oscuro a la orina.

El gen que codifica esta proteína deficitaria es el gen HGD, que se encuentra en el cromosoma 3q13-q33. Esta enfermedad se

hereda con un patrón de herencia autosómico recesivo. En todos los individuos homocigotos o compuestos heterocigotos para las variantes patógenas en el gen HGD, se ha objetivado HGA urinario elevado y artritis. Hasta el momento no se ha observado ninguna correlación entre el tipo de variante patogénica de HGD y la cantidad de HGA excretada o la gravedad de la enfermedad.

CLÍNICA

DEPÓSITO HGA	MANIFESTACIONES
Tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ocronosis (coloración oscura de las zonas de depósito en tejido conectivo) a partir de los 30 a. ➤ Puede depositarse en la piel (las áreas axilares e inguinales pueden tener una coloración pardusca), glándulas sudoríparas, bajo las uñas, en cara y manos. ➤ A nivel ocular se deposita en esclera y córnea (sin pérdida de visión). ➤ A nivel ORL, se localiza en el oído externo, medio, interno, así como en el pabellón auricular (dolor). ➤ Coloración oscura de cerumen y de la transpiración (deja coloración en las prendas). ➤ Depósito en tendones, principalmente a nivel de tendón de Aquiles (se muestra engrosado), condicionando tendinitis y ruptura de los mismos.
Articular	<ul style="list-style-type: none"> ➤ A partir de la 3ª década. ➤ Importante limitación funcional. Artrosis degenerativa. Anquilosis. ➤ Columna cervical: los síntomas de la columna lumbar (más característicos) y columna torácica son los primeros en aparecer. Posteriormente afectación cervical. Rara la afectación de zona sacroiliaca. ➤ Es un hallazgo característico en las radiografías de columna, la calcificación de múltiples discos intervertebrales. ➤ Articulaciones: aparición más precoz y con mayor afectación en varones. Principalmente a nivel de rodillas, caderas y hombros. Rara la afectación de pequeñas articulaciones.
Aparato urinario	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Orina oscura desde el nacimiento (orina oscura per se o tras exposición a agente alcalino). ➤ Cálculos a nivel renal y prostáticos, que pueden provocar obstrucción.
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Calcificación de las válvulas aórtica y mitral secundarias al depósito, provocando estenosis o regurgitación y ocasionalmente dilatación aórtica. ➤ La estenosis de la v. Aórtica se produce con una frecuencia elevada en la 6ª y 7ª décadas de la vida. ➤ Se ha demostrado calcificación de las arterias coronarias en el TC.
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obstrucción pulmonar grado variable.

La alcaptonuria no causa retraso en el desarrollo ni deterioro cognitivo.

No se ha descrito una reducción significativa de la esperanza de vida de estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Es importante de cara al diagnóstico de la enfermedad, una sospecha de la misma (se trata de una enfermedad muy rara, por lo que a veces es difícil que el clínico la enfoque dentro del diagnóstico diferencial de los síntomas de un paciente); debemos pensar en ella en pacientes que presenten artrosis, coloración oscura de la orina o de zonas como la esclera y pabellón auricular, y roturas tendinosas frecuentes.

El diagnóstico de la alcaptonuria se basa en la detección de una cantidad significativa de HGA en una muestra de orina por cromatografía de gases y en el análisis de espectrometría de masas. La cantidad de HGA excretada por día en personas con alcaptonuria suele ser de entre uno y ocho gramos (mientras que una muestra de orina normal de 24 h contiene 20-30 mg de HGA).

El estudio genético proporciona el diagnóstico definitivo, aunque no es necesario realizarlo de rutina para hacer el diagnóstico de la enfermedad. Sí se recomienda realizarlo para hacer el estudio familiar y consejo genético.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad hay que realizarlo con diferentes formas de artritis, como la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide y la osteoartritis, así como

con otros procesos que cursan con ocronosis, como son los cambios pigmentarios adquiridos y reversibles después del uso prolongado de apósitos de ácido carbólico para las úlceras cutáneas crónicas y la ocronosis químicamente inducida después del uso a largo plazo de Atabrine, hidroquinona o minociclina. También habría que realizar el diagnóstico diferencial con la porfiria aguda intermitente. En caso de objetivarse deterioro de función renal, sería conveniente buscar otro tipo de patología.

TRATAMIENTO

Inicialmente, antes del tratamiento, se aconseja realizar diferentes estudios para objetivar la extensión de la enfermedad. De esta forma, se recomienda una historia clínica completa y detallada, atendiendo a los diferentes síntomas de la enfermedad, una exploración exhaustiva con estudio de las diferentes articulaciones y las posibles limitaciones funcionales (según los hallazgos de ésta, se valorará solicitar las pruebas complementarias que correspondan); prueba de imagen dirigida a la búsqueda de cálculos en la vía urinaria y electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico para estudio de las válvulas cardíacas (sobre todo en los mayores de 40 años).

Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo de la enfermedad; el manejo de la misma se basa en medidas generales y en tratamiento sintomático según la afectación que presente el paciente.

Con respecto a las medidas generales, la restricción dietética de tirosina y fenilalanina reduce la excreción de HGA, pero el efecto

clínico derivado de dicha restricción es limitado, y una restricción muy severa puede ser perjudicial para el paciente.

Por otro lado, se ha descrito que el ácido ascórbico actúa inhibiendo la enzima que cataliza la oxidación de HGA al polímero con afinidad por el colágeno, pero la eficacia de su administración no se ha demostrado en la ocronosis. Otro tratamiento propuesto es el uso de bifosfonatos para el daño óseo, pero tampoco se ha podido demostrar su utilidad.

Actualmente se están realizando estudios con nitisinona (NTBC); esta molécula interviene en el ciclo de la degradación de la tirosina, en el paso previo a la formación de ácido homogentísico, inhibiendo a la enzima que interviene en dicho proceso (4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa). Este tratamiento está aprobado en la tirosinemia tipo 1. En varios estudios se ha demostrado que, al administrar NTBC, disminuyen los niveles de HGA hasta en un 99%. Se ha observado enlentecimiento del daño valvular cardíaco y la ocronosis, con descenso del dolor de columna, pero sin reducciones en las fracturas o la necesidad de prótesis articulares. Por el momento se desconoce si el tratamiento precoz, previo al desarrollo de los síntomas musculoesqueléticos, sería más beneficioso.

La investigación se está dirigiendo también a tratamientos alternativos, como la sustitución enzimática o la terapia génica. Cualquiera de estas terapias debería iniciarse lo antes posible en la vida del paciente, por lo que un diagnóstico precoz es primordial.

En relación con el tratamiento sintomático:

- En la afectación articular, es muy importante un control óptimo del dolor con analgesia, así como rehabilitación cuando sea necesario (la natación ofrece buenos resultados). Cuando la artritis es significativa, en ocasiones requieren cirugía, principalmente para aliviar el dolor. El reemplazo articular en individuos con alcaptonuria se asocia con una supervivencia protésica comparable a la que se encuentra en individuos con osteoartritis. Para reducir la progresión de la artritis se recomienda evitar el estrés físico en la columna vertebral y las articulaciones grandes, incluyendo el trabajo manual pesado o los deportes de alto impacto.
- En cuanto a la afectación cardíaca, la valvulopatía puede llegar a requerir reemplazo valvular.
- El tratamiento de los cálculos en la vía urinaria se lleva a cabo de forma convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Javier Gil Ortega. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Segunda edición. Madrid: Ergón; 2018.*
2. Wendy J Inrone and William A Gahl. *Alcaptonuria. GeneReviews® [Internet]. Initial posting: May 9, 2003; last update: May 12, 2016. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/>*
3. *Disorders of tyrosine metabolism – UpToDate [Internet]. [cited]: 30 mayo 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-tyrosine-metabolism?csi=57e57fee-279a-4698-8c62-9e12372a5c14&source=contentShare>.*
4. *Orphanet: Alcaptonuria [Internet]. [cited] 26 octubre 2020. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=56*
5. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, Braconi D, Briggs M, Bröijersén A et al. *Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alcaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial.*
6. Milan AM, Hughes AT, Davison AS, et al. *The effect of nitisone on homogentisic acid and tyrosine; a two-year survey of patients attending the National Alcaptonuria Centre, Liverpool. Annals of clinical biochemistry. 2017; 54(3):323-330.*
7. Usher JL, Ascher DB, Pires DEV et al. *Analysis of HGD Gene Mutations in Patients with Alkaptonuria from the United Kingdom: identification of Novel Mutations. Journal of Inherited Metabolics reports. 2015; 23:3-11.*
8. Faridi W, Dhamoon AS. *Ochronosis. [Updated 2020 Aug 1]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560534/>*
9. Zatkova A, Ranganath L, Kadasi L. *Alcaptonuria: Current Perspectives. Appl Clin Genet. 2020; 13: 37–47.*

PORFIRIAS

Jose Salvador García Morillo

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Minoritarias del Adulto.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Centro de Referencia para la Atención de pacientes con Porfiria del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

CSUR de Enfermedades Metabólicas hereditarias.

INTRODUCCION

Las porfirias son errores en el metabolismo de síntesis del grupo hemo de la hemoglobina. Cada tipo de porfiria se produce por un defecto en una de las ocho reacciones enzimáticas que tiene esta cadena. Cuando el defecto es significativo, se produce un acúmulo de los precursores y porfirinas de los primeros pasos de la cadena, dando lugar a un aumento de estas sustancias en sangre, orina, heces o bilis.

Estas enfermedades han sido agrupadas según su presentación (agudas o crónicas) o según el origen del defecto enzimático se encuentre en la médula ósea (porfirias eritropoyéticas) o en el hígado (porfirias hepáticas)

La porfiria aguda intermitente (PAI) es el tipo más frecuente de porfiria aguda. La porfiria cutánea tarda (PCT) es el tipo más frecuente de porfiria crónica y de porfiria con afectación cutánea.

Las porfirias cutáneas se producen por la fotosensibilidad que adquirida tras la sobreproducción de porfirinas en hígado o en médula ósea. Las porfirias hepáticas agudas se caracterizan por una evolución en ataques o crisis agudas de síntomas neurovegetativos mientras que las crónicas, cursan con el desarrollo de hepatopatía crónica y manifestaciones cutáneas por depósito de porfirinas en diversos órganos como el hígado o la piel. En muchas ocasiones, la Coproporfirina Hereditaria (CPH) y la Porfiria Variegata (PV) pueden mostrar crisis agudas y manifestaciones cutáneas por lo que también se las conoce como Porfirias Mixtas.

Las porfirias son enfermedades hereditarias con un patrón de herencia autosómico dominante, excepto la Porfiria de Doss y la Porfiria de Gunther, que se transmite con patrón recesivo, y muestran una penetrancia baja o incompleta. La prevalencia de porfirias en Europa ronda entre 1:27.000 y 1:880.000. No existen datos de prevalencia a nivel nacional. La porfiria aguda intermitente (PAI), por déficit enzimático de la porfobilinógeno (PBG) deaminasa, se caracteriza por una deficiencia parcial de esta enzima (habitualmente la mitad de la actividad) y clínica aguda de síntomas neurovisceral, generalmente a partir de la segunda o tercera década de la vida. Finalmente también se ha estimado que el porcentaje de enfermos con PAI que van a tener ataques recurrentes va a estar entre el 3-5 % de ellos.

FISIOPATOLOGIA

El grupo hemo se sintetiza un 80% en la médula ósea a través de la expresión del gen ALAS2 (específico de serie eritroide) siendo éste un gen regulador del resto de enzimas de la cadena de síntesis. El resto del grupo hem se sintetiza en el hígado, en el que el gen ALAS1 tiene también este papel regulador siendo la primera enzima de la cadena.

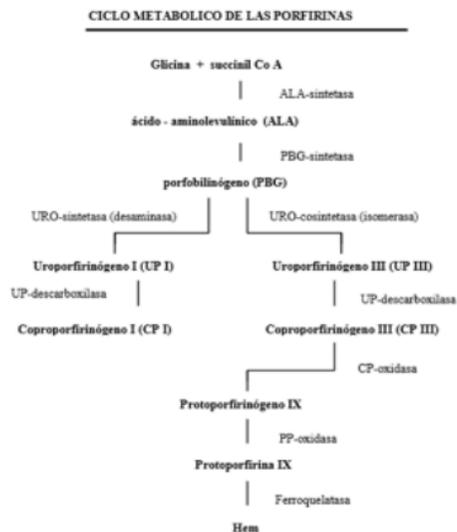


Figura 1. Cadena de síntesis del grupo Hem.

Cada porfiria es debida al funcionamiento anormal de una de las ocho enzimas que participan en la cadena, ya sea por deficiencia o por sobreexpresión. En siete de los ocho tipos, la mutación en el gen que codifica la enzima es el responsable del desarrollo de la enfermedad, no siendo así en el caso de la porfiria cutánea tarda (PCT) en la que la mayoría de los casos se deben a un defecto adquirido de la uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD).

La detección de las mutaciones no es imprescindible para el diagnóstico de porfirias. Los genes implicados son:

- **ALAS1**: se trata de un gen regulador a nivel hepático. Mutaciones en este gen no han producido porfiria.

- **ALAS2**: gen regulador a nivel de médula ósea. Mutaciones en

- **ALAS2**: dan lugar a la Protoporfiria ligada al X (XLP)

- **ALAD**: codifica a la enzima ALA dehidratasa, la segunda en la cadena. Las mutaciones en ALAD producen la Porfiria ALA (PAD)

- **PBGD**: codifica la porfobilinógeno deaminasa, la tercera en la cadena. Las mutaciones de PBG deaminasa producen la Porfiria Aguda Intermitente (PAI)

- **UROS**: codifica la uroporfirinógeno sintasa, la cuarta en la cadena. La mutación produce la Porfiria Eritropoyética Congénita (CEP)

- **UROD**: codifica la uroporfirinógeno decarboxilasa, la quinta

en la cadena. En la porfiria cutánea tarda (PCT) se produce la adquisición de un inhibidor de la UROD que disminuye la actividad de la enzima. En mutaciones en homocigosis, se produce la Porfiria Hepatoeritropoyética (HEP)

- **CPOX**: codifica la coproporfirinógeno oxidasa, la sexta enzima en la cadena. Su mutación produce Coproporfiria hereditaria (HCP)

- **PPOX**: codifica la protoporfirinógeno oxidasa, séptima enzima en la cadena. Su mutación produce la Porfiria Variegata (PV)

- **FECH**: codifica la ferroquelatasa, es la enzima final de la cadena. Su mutación produce Protoporfiria Eritropoyética.

La acumulación de los metabolitos intermediarios de la cadena de síntesis va a dar lugar al espectro clínico de las porfirias. Se cree que el ALA y el PBG son neurotóxicos, y por tanto van a ser los causantes de la clínica visceral de las crisis agudas de porfiria. ALA y PBG son normales en las porfirias con clínica exclusivamente cutánea. El resto de porfirinas van a estar elevadas en las crisis agudas, incluso en niveles que puedan causar fotosensibilidad como es el caso de una crisis aguda en una Porfiria Variegata.

En el caso de las porfirias cutáneas, las porfirinas van a estar elevadas en sangre, orina bilis y heces, dependiendo del lugar de producción y su solubilidad. De esta manera, las porfirinas más solubles (uroporfirinas, hepta, hexa y pentacarboxil porfirinas) van a estar elevadas en orina, la protoporfirina va a estar elevada en bilis y en heces y la coproporfirina en orina y heces.

MANIFESTACIONES CLINICAS

A continuación, revisaremos las porfirias más frecuentes, haciendo hincapié en la presentación clínica y el manejo terapéutico.

1.- Porfirias Hepáticas Agudas

Las porfirias hepáticas agudas son aquellas que se presentan con síntomas neurovisceral por el aumento de ALA y PBG. De ellas, la más frecuente y representativa es la Porfiria Aguda Intermitente, causada por el déficit de porfobilinógeno deaminasa. También se incluyen la Porfiria Variegata, la Coproporfiria hereditaria, y la porfiria ALA dehidratasa.

La porfiria va a manifestarse en forma de crisis recurrentes que pueden ser intensas, incluso con riesgo vital. Los ataques son raros antes de la pubertad y después de la menopausia y tienen su mayor incidencia en la tercera década de la vida y en las mujeres. Los desencadenantes de crisis más frecuentes son la menstruación, el uso de fármacos, una infección activa, una cirugía o el tabaquismo.

La Crisis Aguda de Porfiria (CAP) se presenta con pródomos con alteraciones del comportamiento, como ansiedad e insomnio. Los síntomas neurovisceral incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor de espalda y síntomas catarrales. La coloración oscura de la orina se produce si exponemos a la luz la orina del paciente. Puede aparecer neuropatía periférica, principalmente con síntomas motores, dolor muscular en brazos y piernas y

paresias ascendentes. Puede progresar con parálisis respiratoria y muerte. También se objetiva disfunción autonómica con aumento de la actividad simpática: hipertensión, taquicardia y sudoración. La hiponatremia es característica de la CAP así como ligera elevación de transaminasas. Coexisten también síntomas psiquiátricos como ansiedad, agitación, depresión, psicosis aguda, manía, alucinaciones, convulsiones, encefalopatía incluso coma. Las lesiones cutáneas nunca aparecen en la PAI pero pueden ser la única manifestación de la CPA en pacientes con PV y CPH. Para el diagnóstico en fase aguda, nos será de gran ayuda primero una sospecha clínica (mujer de mediana edad, dolor abdominal, hiponatremia y síntomas disautonómicos como claves).

La Porfiria de Doss se trata de una entidad poco frecuente, se han descritos unos pocos casos a nivel mundial, causada por el déficit de ALA- deshidratasa. La actividad de esta enzima puede alterarse en la intoxicación por plomo, por lo que también se la conoce como Plumboporfiria; y en pacientes con Tirosinemia tipo I. Los pacientes tienen crisis recurrentes y severas de tipo neurovisceral que pueden comprometer su vida. Dado el nivel en el que se encuentra el déficit, se acumula gran cantidad de ALA que se elimina por la orina, con PBG normal.

La Coproporfirina Hereditaria (CPH) y la Porfiria Variegata (PV) se presentan con crisis agudas que incluyen síntomas neurológicos similares a la PAI y al mismo tiempo presentan lesiones cutáneas agudas en la piel expuesta al sol similares a las encontradas en las porfirias cutáneas. Durante las crisis, van a excretar grandes

cantidades de ALA y PBG, estando las coproporfirinas elevadas en ambas además de la protoporfirina fecal en la Porfiria Variegata. Se diferencian por el barrido espectrofluorimétrico del plasma y por el perfil de porfirinas en heces.

2. Porfirias cutáneas ampollosas

Las porfirias cutáneas ampollosas se presentan con eritema, escoriaciones, erosiones, cambios en la pigmentación de la piel e incluso ampollas en las zonas fotoexpuestas. De éstas, la Porfiria Cutánea Tarda (PCT) es el prototipo y la más frecuente. También se presentan así la Porfiria Variegata, la Porfiria Hepatoeritropoyética (muy infrecuente), la Porfiria Eritropoyética Congénita (muy infrecuente) y la Coproporfirina Hereditaria.

En la PCT, los síntomas se inician generalmente en la edad adulta y suele asociarse a alcoholismo y/o a hepatopatía vírica crónica. En los enfermos en programa de hemodiálisis puede presentarse una clínica de porfiria cutánea tarda conocida como *pseudoporfiria*, puesto que las uroporfirinas no pasan la membrana de filtración.

En la PCT existe en la cara una hiperpigmentación difusa que no se relaciona necesariamente con la aparición de lesiones vesiculoampollosas. Además asocian hipertricosis, especialmente en áreas frontotemporales, mejillas, cejas y pabellones auriculares.

La HEP se considera la forma homocigota de la PCT con un cuadro clínico que comienza antes de los 2 años de la vida con la aparición de orina oscura y clínica de porfiria cutánea tarda mutilante. La PEC o Síndrome de Günter comienza en los primeros años de la vida y el cuadro clínico está constituido por un síndrome cutáneo caracterizado por fotosensibilidad severa y un síndrome hematológico con anemia hemolítica debido a una vida más corta del hematíe por fotohemólisis, plaquetopenia y esplenomegalia.

En este síndrome además es característica la eritrodoncia, así como lesiones cutáneas ampollosas fluorecentes, con cicatrices atróficas, hiperpigmentación e hipertricosis.

Para el diagnóstico de las porfirias cutáneas, se debe realizar determinación de porfirinas en plasma y orina. Una vez se demuestren niveles elevados de porfirinas en plasma, se debe llevar a cabo la determinación de precursores y porfirinas fraccionadas para tipificar el subtipo que padece el paciente. En la PCT los niveles de porfirinas se encuentran elevados de forma crónica.

El tratamiento de la PCT consiste en flebotomías incluso si la sideremia es normal o mínimamente elevada (extraer 350 – 500cc semanalmente hasta normalizar niveles de ferritina), hidrocicloroquina a dosis bajas (100 – 200 mg dos veces a la semana), reducir la exposición solar y tratamiento de las comorbilidades más frecuentes (hepatopatía crónica, VHC).

En el caso de las porfirias más graves e infrecuentes, la transfusión de hematíes, esplenectomía e incluso el trasplante hepático o de médula ósea en el caso del Síndrome de Günter son opciones de tratamiento utilizadas.

1. Porfirias agudas fotosensibles no ampollosas

La presentación como brotes de fotosensibilidad, con dolor, eritema y edema que dura varios días, sin ampollas ni erosiones, que va dejando una piel curtida a largo plazo se da en las protoporfirias. La Protoporfirina Eritropoyética (PPE) es la más característica, siendo también la forma de presentación de la Protoporfirina Ligada al X. La PPE Es el tercer tipo de porfiria más frecuentes tras la PAI y la PCT, y es la más frecuente en niños.

Los pacientes afectos tienen el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática progresiva, así como un aumento en el riesgo de presentar litiasis biliares.

Para el diagnóstico de esta entidad, es necesario iniciar el estudio determinando las porfirias totales eritrocitarias. Si el total está elevado, se deberán determinar las porfirinas fraccionadas eritrocitarias para distinguir entre PPE y PLX según la proporción de protoporfirina ligada a Zinc, más elevada en el tipo PLX. También es posible determinar la actividad de la ferroquelatasa, que estará disminuida en el caso de la PPE. (Ver cuadro resumen)

El tratamiento de este tipo de porfirias consiste en protección solar para prevenir las crisis cutáneas, así como el uso de

betacaroteno (se administra a la dosis de 180 a 300 mg día durante semanas).

El alfamelanotide (análogo de la hormona estimulante de melanocitos) se utiliza como prevención de las crisis. Se implanta una varilla de 16 mg cada 2 meses. Se recomienda un máximo de 4 implantes al año según las necesidades de exposición solar. En caso de insuficiencia hepática evolucionada los pacientes pueden ser propuestos para trasplante.

DIAGNÓSTICO

Como ya se ha comentado, la síntesis del grupo Hemo se realiza mediante una secuencia de ocho reacciones químicas catalizadas por ocho enzimas diferentes. El déficit parcial o total de estas enzimas van a dar lugar a los distintos tipos de porfirias. Cada enfermedad está asociada al aumento y acumulación de alguno de los intermediarios de la vía metabólica siendo este incremento el responsable de la clínica de la enfermedad.

Siguiendo este razonamiento, el diagnóstico de las porfirias consta de tres etapas:

1. En la primera etapa, se debe evidenciar cualitativamente la presencia de acúmulo de precursores y porfirinas en sangre, orina y heces.
2. En la segunda etapa, debemos cuantificar este aumento de metabolitos.
3. En la última etapa, debemos estudiar el gen causante mediante técnicas moleculares.

Primera Etapa: con ella diagnosticaremos la existencia de una Porfiria.

- **Orina:** la inspección de la orina del paciente, que presenta una coloración más oscura y que se oscurece más bajo la luz nos orienta hacia el diagnóstico. También se debe realizar el Test de Hoesch en el que ponemos en contacto un reactante (reactivo de Erlich) con la orina del paciente y vemos como, en caso positivo, se produce una coloración rosada en la mezcla. EL Test de Hoesch debe estar disponible en todos los servicios de Urgencias de los hospitales.
- **Sangre:** se deben cuantificar las porfirinas totales y realizar un barrido espectrofluorimétrico del plasma. El pico de emisión al paso de la luz es diferente en cada porfiria siendo los más característicos los picos a longitud de onda a 626 nm para la PV y 621 nm para la PAI.
- **Heces:** cuantificación de porfirinas totales en una muestra de heces.

Segunda Etapa: en ella diferenciaremos los tipos de Porfiria.

- **Análisis de precursores:** en una muestra de orina de 24 horas solicitaremos cuantificación de ALA y PBG
- **Análisis de porfirinas:**
 - Orina: determinación de uroporfirina y coproporfirina en muestra de 24 horas.
 - Sangre: determinación de uroporfirina, coproporfirina y protoporfirina
 - Heces: determinación de uroporfirina, coproporfirina y protoporfirina en heces de una sola deposición.

Todas las muestras deben estar refrigeradas y protegidas de la luz en el transporte y enviadas al laboratorio de referencia.

Tercera Etapa: Generalmente el estudio genético se solicita para apoyarnos a realizar el diagnóstico cuando las manifestaciones clínicas o los resultados analíticos no indican exactamente un tipo concreto de porfiria. El estudio molecular requiere el empleo de técnicas de aislamiento de DNA genómico en sangre periférica, seguido de PCR para amplificar la muestra y secuenciación del gen. Deben ser enviadas a su laboratorio de referencia.

En Resumen (ver tabla 2)

Test bioquímicos

- *Orina: ALA, PBG y porfirinas totales como criterio mínimo.
- *Heces: Porfirinas totales como criterio mínimo.
- *Eritrocitos: Porfirinas totales como criterio mínimo. Determinación de protoporfirina libre.
- *Plasma: Realización del barrido espectrofluorimétrico como criterio mínimo.

Test enzimáticos

- *PBG-deaminasa
- *Otras enzimas según la prevalencia del tipo de Porfirias de la zona de referencia(Protoporfobilinogeno oxidasa para la PV y Coproporfobilinogeno oxidasa para CPH, aunque no se suelen determinar en la practica clínica diaria ni en la mayoría de centros).

Test moleculares

- +HMBS-gene (Hidroximetilbilano sintasa/PBG-deaminasa).
- +CPOX-gene (Coproporfirinógeno oxidasa).
- +PPOX-gene (Protoporfirinógeno oxidasa).

TRATAMIENTO de CRISIS de PORFIRIAS HEPATICAS AGUDAS

En el manejo de los pacientes con CAP pueden considerarse los siguientes aspectos: prevención, supresión de los desencadenantes, medidas generales, tratamiento específico y alivio de los síntomas. Ciertos pacientes presentan ataques frecuentes y recurrentes, siendo eventualmente subsidiarios de tratamientos destinados a evitarlos.

Supresión de factores desencadenantes: En la mayoría de los pacientes el defecto genético no es de por sí una causa suficiente como para desencadenar una CPA, por lo que son necesarios factores precipitantes para iniciarla. Los precipitantes que se conocen son:

- **Fármacos:** los fármacos son los factores implicados con más frecuencia como precipitantes de crisis agudas. En el siguiente enlace web se puede consultar fácilmente el riesgo de desencadenar crisis de los fármacos existentes:<http://www.drugs-porphyrria.org>

- **Factores Nutricionales:** la reducción de la ingesta calórica es uno de los factores que contribuye a la aparición de una CPA. EL ayuno y la hipoglucemia, son activadores de algunas enzimas de la cadena de síntesis del grupo Hemo, por lo que se recomienda

comer abundantes carbohidratos. Se deben evitar periodos de ayuno, incluso los breves, teniendo en cuenta los periodos postoperatorios y enfermedades intercurrentes.

▪ **Tabaco:** diversos productos químicos del tabaco son inductores de la actividad del citocromo P450 y de la síntesis de grupo Hemo. Se ha demostrado el aumento de frecuencia de crisis en pacientes consumidores de cigarrillos.

▪ **Alcohol:** se sabe que el riesgo de presentar nuevas crisis agudas se reduce si el paciente deja de tomar alcohol durante toda su vida.

▪ **Infecciones, cirugía y estrés:** estas situaciones aumentan el riesgo de presentar CPA.

Medidas generales: El paciente con Porfiria Aguda conocida o no y sospecha de CAP debe ser atendido en primera instancia en un área de urgencia hospitalaria y generalmente ingresado posteriormente en el centro para su manejo adecuado. Únicamente los enfermos previamente diagnosticados, seguidos habitualmente por su unidad de referencia, buenos conocedores de las características de su enfermedad, con acceso venoso garantizado y que no presenten neuropatía ni hiponatremia relevante podrán recibir tratamiento ambulatorio tras 2-3 días de terapia hospitalaria y haber comprobado una evolución favorable de la CAP.

En la anamnesis prestaremos atención a posibles desencadenantes del ataque agudo y buscaremos signos de neuropatía motora o debilidad de musculatura respiratoria.

Pruebas complementarias: solicitaremos hemograma, urea, glucemia, creatinina, iones, calcio, fósforo, magnesio, gasometría venosa y estudio de coagulación. Se recogerá una muestra de orina para investigación rápida de porfobilinógeno mediante el test de Hoesch. Otras pruebas complementarias, como amilasemia, enzimas “hepáticos”, radiografías, ECG, ecografía de abdomen, pruebas de imagen del sistema nervioso central, cultivos, etc. se efectuarán o no en función de los datos clínicos que el paciente presente.

Tratamiento de soporte: Mientras se esperan los resultados de los análisis urgentes se infundirá suero glucosalino a 21 mL/h a menos que existan circunstancias clínicas que lo contraindiquen o hagan aconsejable otra solución de perfusión. La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en pacientes con CAP y puede ser grave, contribuyendo a la aparición de crisis convulsivas y alteraciones del nivel de consciencia. Cuando existan criterios que indiquen la conveniencia de tratar la hiponatremia se administrará suero salino al 3% de forma cuidadosa, procurando no elevar la natremia en más de 12 mEq/L cada día. También se han observado hipomagnesemia e hipercalcemia, que pueden hacer necesarios los ajustes correspondientes. Mientras dure la administración intravenosa de fluidos, glucosa y electrolitos se vigilarán el balance de líquidos, la función renal y el ionograma. Tan pronto se sospeche el diagnóstico de CAP, y sin esperar a las

determinaciones de ALA y PBG, conviene iniciar las medidas de atención urgentes con tratamiento sintomático.

Tratamiento específico: Teniendo en cuenta que en la fisiopatología de la CAP juega un papel cardinal el aumento de la actividad de la ALA-sintetasa hepática, se denominan tratamientos específicos o etiopatogénicos a aquellas medidas encaminadas a reducir la actividad de este enzima, lo que puede conseguirse mediante la administración de carbohidratos y, sobre todo, del producto final de la vía de las porfirinas, es decir, el grupo Hemo, que cuando se utiliza en terapéutica se denomina habitualmente hemina o hematina.

- La administración de carbohidratos contribuye al soporte nutricional del paciente y tiene cierto efecto supresor de la ALA-sintetasa, habiendo constituido el tratamiento estándar de la CAP durante muchas décadas. Aunque es menos efectivo y específico que la hemina, un elevado aporte de glúcidos puede ser suficiente para controlar ataques agudos leves, caracterizados por la ausencia de neuropatía e hiponatremia, así como por una reducida necesidad de opiáceos. Lo más habitual es la administración intravenosa de glucosa al 10 %, considerándose que 300 g (3.000 mL) diarios es la dosis mínima y que aportes superiores a 500 g (5.000 mL) pueden resultar más eficaces. Sin embargo, estas grandes cantidades de solución glucosada libre de sodio provocan o empeoran la hiponatremia, con un balance riesgo/beneficio dudoso, por lo que en la actualidad se recomiendan dosis menores en torno a los 200 g diarios de glucosa.

- Hemina: el grupo hemo administrado por vía intravenosa (no existen preparados con biodisponibilidad oral) es captado principalmente por los hepatocitos a cuyo nivel inhibe eficazmente la actividad de la ALA-sintetasa, reduce dramáticamente la producción de ALA y porfobilinógeno y proporciona un beneficio clínico indiscutible a los pacientes con CAP moderada o grave, por lo que constituye el estándar del tratamiento de las mismas. Para el tratamiento de la CAP se administra por vía intravenosa periférica (del mayor calibre posible) o central a la dosis de 3-4 mg/Kg de peso diariamente durante 4 días, aunque la pauta puede prolongarse algún día más en caso de ausencia de respuesta. Además de en numerosos informes de casos y de pequeñas series de pacientes, la utilidad del hemo intravenoso en el tratamiento de la CAP está avalada por tres estudios publicados entre 1989 y 2006. El primero, es un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego en el que se comparó la eficacia de 3 mg/Kg/día de hemoarginato (que es el preparado disponible en Europa: *Normosang*®) durante 4 días con la del placebo en un número reducido de pacientes. El tratamiento comenzó 48 horas tras el inicio de los síntomas. La eliminación de porfobilinógeno se redujo significativamente en el grupo del fármaco, pero aunque se observaron tendencias a mejoría clínica más rápida y a menor consumo de opiáceos, estas diferencias no resultaron significativas estadísticamente. Los principales efectos indeseables a corto plazo de la hematina dependen de la formación de productos de degradación del fármaco que se adhieren al endotelio venoso dando lugar a flebitis (con lo que tras infusiones repetidas se reducen o desaparecen los accesos

venosos periféricos disponibles) y a su actividad anticoagulante sistémica transitoria.

- El tratamiento con hemina intravenosa está indicado en la mayoría de los ataques agudos y debe iniciarse pronto, idealmente antes de que aparezcan manifestaciones de neuropatía periférica. Cuando el tratamiento con hemina se inicia precozmente la mejoría clínica es habitualmente rápida (en 24-48 horas) y puede considerarse el alta hospitalaria, completándose el régimen de 4 dosis en el hospital de día si la infraestructura y las circunstancias del enfermo lo permiten.
- Givosiran: Se trata de un ARN de interferencia dirigido a las células del hígado y destinado a reducir los niveles de ALAS1. Estudios previos en modelos de ratón de porfiria, habían indicado que givosiran, reducía los niveles de ARN mensajero de ALAS1, y de este modo también los niveles de PBG y ALA. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo ENVISION, en el que en 40 pacientes con PAI confirmados genéticamente, se normalizaron los niveles de ALA y PBG, así como la expresión genética mediante ARNm de la ALAS1. En este estudio, se demostró una reducción del 74% en la tasa de ataques anualizada de porfiria hepática aguda. Por tanto, Givosiran es el primer medicamento que ha demostrado disminuir los ataques de porfiria hepática aguda, el dolor crónico, y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En marzo de 2020, a EMA (Agencia Europea del Medicamento) aprueba el uso de Givosiram (Givlaari) para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Alivio de los síntomas.-Las manifestaciones de la CAP son el efecto de la neurotoxicidad del ALA y otros precursores sobre las diferentes áreas del sistema nervioso: Periférico autonómico, periférico sensitivo-motor y central. La afección de cada una de estas zonas produce los síntomas correspondientes, para cuyo tratamiento se utilizan fármacos sin actividad inductora de crisis y de efectividad comprobada en la práctica clínica. **Ver cuadro 3**

- Neuropatía autonómica: El dolor abdominal suele requerir opiáceos (morfina, petidina, codeína), pudiendo utilizarse también aspirina y paracetamol para síntomas leves o como adyuvantes de los opiáceos. Para el tratamiento de los vómitos y la agitación pueden utilizarse clorpromacina (VO o IV) y ondasetron. Para el estreñimiento, *Plantago ovata* y lactulosa. La hipertensión arterial y la taquicardia responden a los -bloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol).
- Neuropatía sensitiva y/o motora.- El dolor lumbar o crural se controla con opiáceos, mientras que la debilidad motora periférica puede requerir fisioterapia. Los pacientes con compromiso de la musculatura respiratoria precisan vigilancia intensiva y, eventualmente, soporte ventilatorio.
- Alteraciones del sistema nervioso central.- Para el insomnio y la ansiedad resultan útiles la clorpromazina y las benzodiazepinas (bromazepan, lorazepan).

En caso de convulsiones hay que tener en cuenta que casi todos los antiepilépticos pueden empeorar la crisis. El sulfato de

magnesio y una sola dosis de 10 mg de diazepam ambos por vía intravenosa se consideran seguros, mientras que la gabapentina y el clonazepam son de elección como anticonvulsivantes por vía oral.

Manejo de los ataques agudos recurrentes.

- Una minoría de pacientes (3-5% de PAI) pueden tener CAPs recurrentes. En mujeres, las CAP pueden estar relacionadas con el ciclo menstrual, especialmente durante la fase lútea. En estas mujeres, los análogos de la GnRH (hormona relacionada con gonadotropina) pueden ser utilizados para evitar la ovulación.
- En estos pacientes también estaría indicado Givosiran: CPAs intratable sin respuesta a tratamiento médico, la falta de acceso vascular, CPAs graves con riesgo vital, con necesidad de soporte ventilatorio frecuente o que afectan severamente la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky, HL. *Porphyria. N Engl J Med* 2017;377:862-87
2. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G. *Porphyrias: A 2015 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:412-25
3. JS. García Morillo, et al. *Guía asistencial para la asistencia a personas afectadas por Porfiria. Plan de atención a personas afectadas por enfermedades raras de Andalucía Junio 2011. ©2011 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. ISBN: 978- 84-694-5818-1*
4. Puy H, Gouya L, Deybach JC. *Porphyrias. Lancet* 2010;375:924-37.
5. *Porfirias agudas. Pérez Quintana, Marta. JS García Morillo. Errores congénitos del metabolismo del adulto. ISBN 9788460699996 2014.*
6. Karl E Anderson. *Porphyrias: An overview. ed. UpToDate.last updated: Jun 15, 2018.*
7. Gonzalez-Asequinolaza G. *Givosiran - Running RNA Interference to Fight Porphyria Attacks. N Engl J Med* 2020;382:2366-2367.
8. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al; ENVISION Investigators. *Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med* 2020;382:2289-2301.

Tabla 1. Tipos de porfirias agudas y herencia

Tipo de herencia/gen locus	Porfirias Agudas	Incidencia	Edad de presentación	Aspectos importantes
Autosómica Dominante 11q24.1-q24.2	Porfiria Aguda Intermite (PAI)	0,5-1 por 100.000	Segunda a cuarta década de la vida, muy rara antes de la pubertad.	Es la común de las porfirias agudas; ataques agudo neurológicos pero sin síntomas cutáneos
Autosómica Dominante 1q22-23	Porfiria Variegata (PV)	1 caso por 300 en Sudáfrica, muy rara en el resto del mundo	Segunda a tercera década de la vida, normalmente no antes de la pubertad	Síntomas cutáneos similares a la Porfiria cutánea tarda junto con ataques agudos neurológicos similares a PAI. Porfiria Neurocutánea. Mutaciones fundacionales en Sudáfrica y Chile.
Autosómica Dominante 3q12	Coproporfirina Hereditaria (CPH)	Muy rara (unos 50 casos descritos)	No se presenta habitualmente antes de la pubertad	Ataques agudo similar a la PAI, más leve, y síntomas cutáneos que incluyen eritema, ampollas, etc. Porfiria Neurocutánea.
Autosómica Recesiva 9q34	Porfiria por déficit de ALA deshidratada	Extremadamente rara (menos de 10 casos publicados)	Se han descrito edades de presentación temprana y tardías en mayores de 50 años	Síntomas neurológicos similares a la PAI, curso en ataques igualmente; no fotosensibilidad ni síntomas cutáneos.

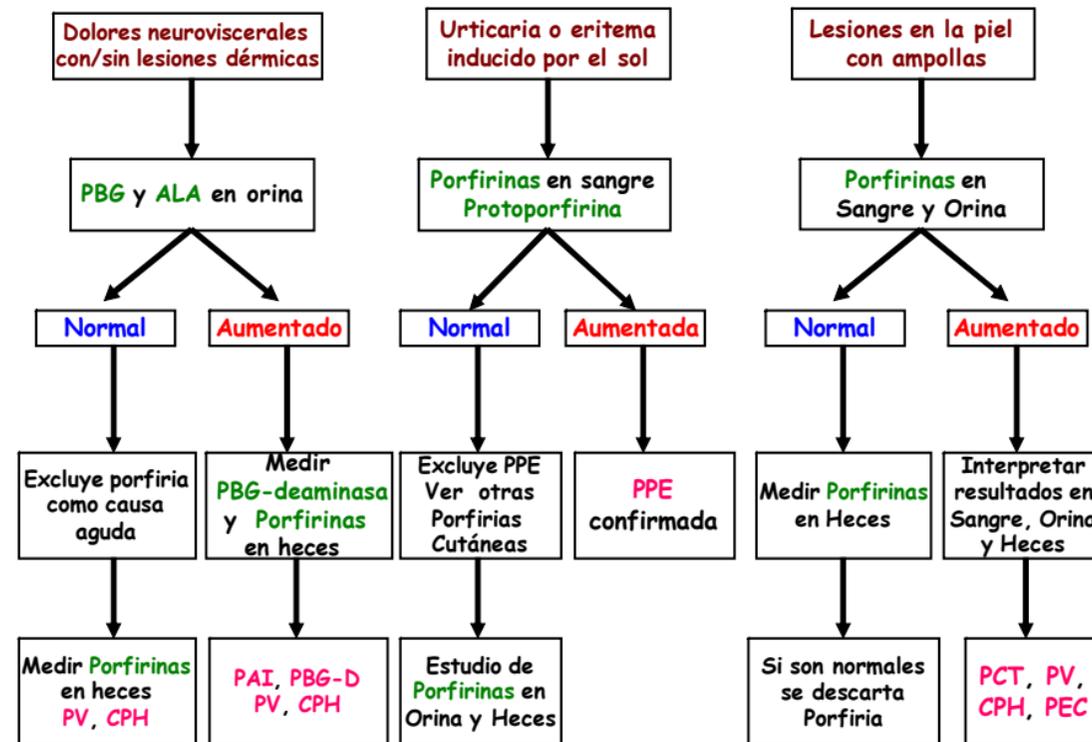


Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las diferentes porfirias. Tomado de Referencia 2.

Notas: PBG : porfobilinogeno. ALA: Acido aminolevulinico. PPE: protoporfiria eritropoyética. PAI: porfiria aguda intermitente. PV: porfiria variegata. CPH: Coproporfirina hereditaria. PBG-D: porfobilinogeno demainasa. PEC: Porfiria eritropoyetica congénita.

Tabla 3. Tratamiento de soporte y específico de la CPA

Prevención	Prescribir drogas seguras (ver listado), evitar alcohol, tabaco, ayuno, y dietas hipocalóricas. Llevas dispositivos o tarjetas de alerta.
Soporte	Interrumpir drogas porfirinogénicas
Específico	
Reducir o detener la síntesis de HEMO	Hematina (4 mg/Kg/3-4 días consecutivos)
Hiponatremia y ayuno	Mantener la ingesta de fluidos y calorías Casos leves: Dextrosa al 5-10% o glucosado (glucosa 200 g/día). Hiponatremia severa: S. fisiológico hipertónico 3% (500 mmol/L), corregir menos de 12 mmol/día.
Tratamiento de los síntomas	
Neuropatía autonómica	
Dolor abdominal	Opiáceos (meperidina, morfina). Aspirina, dihidrocodeína y paracetamol
Vómitos y sedación	Clorpromazina y ondansetron
Estreñimiento	Lactulosa
Hipertensión y taquicardia	Betabloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol).
Alteración del esfínter urinario	Sondaje uretral.
Arritmias	Betabloqueantes. Valorar UCI
Neuropatía periférica motora o sensitiva	
Dolor en extremidades, espalda o ambos	Opiáceos
Debilidad muscular	Fisioterapia precoz
Parálisis de musculatura respiratoria	Vigilancia en Cuidados intensivos. Ventilación mecánica si precisa
Parálisis bulbar (disartría, disfonía, disfagia)	Pésimo pronóstico: UCI, sonda nasogastrica, aspiraciones, ventilación, etc
Afectación de Sistema Nervioso Central	
Insomnio y Ansiedad	Lorazepam
Alucinaciones	Clorpromazina
Deterioro de nivel de conciencia	Vigilancia en Cuidados Intensivos
Convulsiones	Seguimiento en Cuidados Intesivos, corrección de la hiponatremia, diazepam (10 mg ev una vez sólo), clonazepam, sulfato de magnesio, gabapentina o clonazepam para tratamiento prolongado.
Ataques recurrentes de presentación graves o severos	Mala calidad de vida. Valorar Trasplante Hepático.

ENFERMEDAD DE WILSON

José Luis Patier de la Peña^{1,2}Andrés González García²¹CSUR en Errores Congénitos del Metabolismo²Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es un raro trastorno genético autosómico recesivo resultante de un metabolismo anormal del cobre (Cu). Mutaciones en el gen que codifica una enzima transportadora del Cu, la adenosina trifosfatasa de tipo P (ATP7B) situado en el cromosoma 13 es causa de la EW

Prevalencia

La mayoría de pacientes inician los síntomas entre los 5 y 35 años aunque se han descrito casos en mayores de 70 años. La prevalencia es de 1: 30.000 habitantes y la frecuencia de portadores de 1:90. Se sospecha la existencia de infradiagnóstico que mejorará con los programas de cribado infantil.

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos patogénicos

El Cu se absorbe en el intestino proximal (25-45%) y llega por vía portal hasta el hígado. Desde el punto de vista fisiológico, ATP7B desempeña un doble papel en el hígado: 1) participa en el transporte del Cu a través del aparato de Golgi, donde el Cu se

incorpora a la apo-celuloplasmina (ACP) y conduce a la síntesis de ceruloplasmina (CE); el complejo Cu-CE transporta el metal a los diferentes tejidos y 2) el Cu no unido a CE también utiliza ATP7B para vehiculizarse al polo biliar del hepatocito y lograr su excreción al intestino. El aumento del Cu libre intracelular en cualquier tejido induce estrés oxidativo, daño mitocondrial y muerte celular.

Genética

En la base de datos: "<http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>" pueden observarse más de 600 variantes genéticas patogénicas, las cuales aparecen en homocigosis o en heterocigosis compuesta; esta última situación es la más frecuente. En Europa y Norte América la más frecuente es la H1069Q y en España la M645A. Por otra parte, en la EW existe pobre correlación genotipo/ fenotipo, incluso miembros de una misma familia difieren en la expresividad clínica. Se han propuesto mecanismos facilitadores como otros genes modificadores de la expresión de ATP7B, del metabolismo lipídico (gen HMG-CoA) y factores ambientales (aporte de hierro)

CLÍNICA

Manifestaciones hepáticas

La enfermedad hepática suele preceder a las manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, en la infancia y adolescencia. Los pacientes asintomáticos se encuentran en el cribado familiar. Los pacientes sintomáticos pueden tener un cuadro clínico variable desde hepatitis crónica activa (astenia, dolor en el hipocondrio derecho) hasta enfermedad hepática avanzada con cirrosis

(hipertensión portal, varices esofágicas, esplenomegalia).

Una minoría (5 %) presenta hepatitis fulminante (HF) con frecuente asociación a anemia hemolítica Coombs negativa, predominando en mujeres. La hemólisis se produce por daño directo del Cu libre en el hematíe. Un cociente AST/ALT > 2 y Fosfatasa Alcalina/Bilirrubina < 4 es característico de HF en EW.

La hepatitis crónica debida a la enfermedad de Wilson suele ser asintomática debido a su enfermedad hepática. Por lo general, estos pacientes se diagnostican a través de un cribado familiar, después de que se descubra que tienen pruebas hepáticas anormales o después de presentar manifestaciones neurológicas o psiquiátricas de la enfermedad de Wilson. Además, la enfermedad de Wilson a menudo resulta en esteatosis hepática y puede diagnosticarse en un paciente que está siendo evaluado por enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Manifestaciones neurológicas

Suelen comenzar entre la 2ª y 3ª décadas de la vida. Menos del 4 % inician los síntomas después de los 40 años. Las manifestaciones son temblor, disartria, disfagia, bradicinesia, rigidez, o distonía La disartria es casi constante en la EW. Todas las formas de temblor pueden ocurrir en la EW. Sin embargo, la presencia de un "temblor de aleteo" sugiere fuertemente el diagnóstico. El predominio de bradicinesia y rigidez puede imitar una enfermedad de Parkinson precoz. Los cambios en la expresión facial con muecas (risa sardónica) son también característicos. En niños puede encontrarse bajo rendimiento escolar, micrografía y dificultad para hacer líneas rectas.

Manifestaciones psiquiátricas

Los rasgos psiquiátricos más comunes son anomalías del comportamiento con irritabilidad o desinhibición, ansiedad y depresión. La psicosis es considerablemente menos común. Hasta el 20% de los pacientes con EW habrá sido visto por un psiquiatra antes de que se alcanzara un diagnóstico formal de la enfermedad.

Anillo de Kayser-Fleischer (AKF)

El típico AKF corneal está presente casi el 95 % si hay clínica neurológica pero está ausente en la mitad de los pacientes con clínica hepática exclusiva. Se produce por depósito de cobre en la membrana de Descemet. Es obligado el examen con lámpara de hendidura para detectarlo. Si un paciente con afectación neurológica compatible con EW no lo presenta hay que dudar del diagnóstico o de la experiencia del oftalmólogo y repetir la lámpara de hendidura en más de una ocasión. El AKF también aparece en otras hepatopatías con colestasis crónica como la cirrosis biliar primaria o colestasis neonatal. Por otro lado, si el depósito se produce en la lente dará lugar a las típicas cataratas en girasol. Es importante conocer que el tratamiento quelante y el trasplante hepático hacen desaparecer el AKF lo cual es útil para monitorizar la efectividad del tratamiento.

Otras manifestaciones

Las anomalías renales incluyen disfunción tubular proximal tipo Fanconi con acidosis tubular, aminoaciduria, hipouricemia y nefrolitiasis. La osteoporosis es una manifestación común en EW. Pueden aparecer arritmias, cardiomiopatía y disfunción

autonómica. Se observan diferentes manifestaciones endocrinológicas como infertilidad, abortos de repetición, retraso de crecimiento y la pubertad, e hipoparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO

Un sistema de puntuación para el diagnóstico de EW fue desarrollado en la reunión internacional en Leipzig, Alemania en 2001. Este score no ha sido validado en niños. Proporciona una puntuación cuantitativa de sospecha clínica como poco probable, posible y diagnóstico establecido (tabla 1)

Entre los hallazgos clínicos que deben hacer sospechar EW están una alteración inexplicable de transaminasas, hipertensión portal o esplenomegalia en la adolescencia, los trastornos neurológicos con movimientos anormales o psiquiátricos refractarios al tratamiento, la hipouricemia y la anemia hemolítica Coombs negativa.

En pacientes con sospecha clínica de EW debe solicitarse bioquímica hepática, un recuento sanguíneo completo, INR o T. protrombina, niveles de Cu y CE sérica, determinación de la excreción urinaria de Cu y examen con lámpara de hendidura.

Ceruloplasmina (CE)

Aproximadamente el 85-90% de los casos tienen concentraciones séricas por debajo de 20 mg/dl En recién nacidos y hasta los 3 años los niveles pueden ser normales, por ello el cribado no debe comenzar antes de los 3 años. Niveles por debajo de 5 mg/dl son diagnósticos de EW. La CE puede descender en hepatopatía

avanzada de otra causa, síndrome nefrótico, enteropatía pierde-proteínas, enfermedad de Menkes y en aceruloplasminemia congénita. Es importante resaltar que los anticonceptivos orales elevan los niveles de CE, incluso a niveles normales, así como el embarazo y los estados inflamatorios, como hepatitis aguda, puesto que se comporta como reactante de fase aguda; por tanto debe repetirse fuera de estas situaciones.

Cupremia

El Cu total está descendido en la EW ya que lo que se mide es la suma del Cu libre y el unido a CE. El Cu libre está siempre elevado y suele ser mayor a 20 µg /dl en pacientes sintomáticos y entre 10-20 µg/dl en presintomáticos. No suele determinarse de forma directa y se calcula con una fórmula restando al Cu total (el que se mide) el valor de CE multiplicado por 3 (ya que cada molécula de CE puede transportar tres de Cu

Excreción urinaria de Cu y test de penicilamina

La excreción de cobre en la orina de 24 horas es una prueba diagnóstica de fácil realización. La excreción superior a 100 µg/24 horas es típica de EW. Incluso los valores superiores a 40 µg son sugestivos de EW en niños asintomáticos. En insuficiencia renal se subestima el aclaramiento renal del Cu y por ello no es de elección en estos casos.

El test de cupruria inducida por penicilamina aumenta la sensibilidad de la determinación simple de Cu urinario y ha sido validada en el cribado en niños, no así en adultos. Se realiza mediante la administración de 1000 mg de penicilamina por vía

oral (en 2 dosis de 500 mg cada 12 horas) después de recoger la orina basal, y realizar la nueva recogida durante el día de la toma del quelante.

Diagnóstico por Imagen en EW

Las alteraciones en Ecografía, FibroScan, TAC o RM son inespecíficas en EW y se utilizan para valorar hepatopatía avanzada con fibrosis e hipertensión portal.

Las anomalías en la RM cerebral están presentes en la mayoría de los pacientes con clínica neurológica. El conocido signo de la “cara del panda gigante” (hipointensidad simétrica en núcleos rojos rodeadas de hiperintensidad del *tegmentum*) se detecta en el 15 %, y son más frecuentes otras anomalías: hiperintensidad de la placa tectal (75%), mielinolisis central pontina (62,5%) y cambios simultáneos de señal en los ganglios basales, tálamo y tronco cerebral (55,3%). Es importante destacar que las anomalías en la imagen por RM pueden regresar completamente después de un tratamiento.

Biopsia hepática y cuantificación del cobre hepático

El método que se utiliza es la espectrofotometría de absorción atómica. Los valores de Cu hepático superiores a 250 µgramos por gramo de peso seco son diagnósticos; los valores intermedios (50-250 µg/g) sugieren el estado del portador de la mutación ATP7B heterocigoto.

Es importante que el tamaño del cilindro sea > 1cm, para valorar adecuadamente el valor del Cu. Si el cilindro tiene mucha fibrosis el valor estará infraestimado puesto que en la fibrosis no hay Cu.

La misma biopsia en parafina es utilizable para esta determinación

Estudio genético

Dado el elevado número de mutaciones patogénicas y su diversa penetrancia hoy en día el estudio genético resulta costoso y poco práctico para el estudio de pacientes con sospecha de EW, reservándose para pacientes seleccionados donde incluso la biopsia hepática no ha resultado diagnóstica.

Cribado

Es crucial el cribado familiar. Los hermanos de un paciente con EW tiene un 25 % de probabilidad y los hijos un 0.5 % de padecer la enfermedad. El cribado permite la detección de los casos presintomáticos. Debe realizarse una determinación de CE, cupremia y cupruria a partir de los 3 años de edad. Si se conociera la mutación se puede buscar desde el nacimiento (Figura 1).

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico específico para EW

Dos grupos de fármacos se utilizan actualmente: 1) *los quelantes* (D-penicilamina y trientina), que se unen al Cu y aumentan su excreción urinaria, y 2) *las sales de zinc*, que inhiben la absorción de cobre en el tracto digestivo.

Debido a la falta de ensayos clínicos prospectivos, el uso de estos fármacos depende más de la experiencia de cada centro y de la accesibilidad a los mismos en diferentes países. La EW debe tratarse en centros especializados por grupos multidisciplinares.

El tratamiento debe administrarse en dos fases: 1) inducción hasta estabilizar al paciente mediante la eliminación del Cu tisular acumulado y 2) mantenimiento para prevenir la reaccumulación. Según recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), el tratamiento debe comenzar inmediatamente tras el diagnóstico, incluso en presintomáticos y tratase toda la vida, haciendo del cumplimiento el factor clave en el éxito del tratamiento. La interrupción de la terapia puede conducir al desarrollo de insuficiencia hepática aguda y otros síntomas.

- 1) En pacientes asintomáticos identificados mediante cribado, se recomienda el tratamiento con un quelante a dosis progresivas. Actualmente se debate si el zinc pueden ser de primera elección. En este caso, los controles de monitorización se repetirían cada cuatro meses y si no mejoran cambiar a un agente quelante. La trientina es preferible debido a su perfil de efectos secundarios relativamente favorable sobre penicilamina.
- 2) Los pacientes sintomáticos deben ser tratados con un agente quelante hasta que estén estables. Como los pacientes neurológicos pueden empeorar los síntomas (en el 30 % con penicilamina, en el 10 % con trientina) algunos autores han recomendado sales de zinc.

Los pacientes suelen requerir de seis meses a cinco años dosis altas de tratamiento, hasta pasar a terapia de mantenimiento con dosis bajas de quelante o con sales de zinc. Dosis y recomendaciones del tratamiento de la EW se especifican en la tabla 2.

Tratamiento durante el embarazo

D-penicilamina y trientina son seguros, pero se aconseja reducir en un 30-50 % la dosis antes y durante el primer trimestre. El zinc es una alternativa más segura pero la experiencia es muy limitada

Tratamiento sintomático de las manifestaciones

Aproximadamente un 30 % de los pacientes con EW neurológica necesitan tratar manifestaciones que no han mejorado con el tratamiento. La distonía focal mejora con toxina botulínica. La primidona como fármaco de elección para control del temblor. La participación de un fisioterapeuta y un logopeda es fundamental en éstos enfermos. El tratamiento de la ascitis, la hipertensión portal y las varices es igual a otras hepatopatías.

Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) es un tratamiento curativo para la EW ya que restaura la función hepática, reduce la hipertensión portal y proporciona la actividad hepática ATP7B del donante. Las indicaciones para LH en EW incluyen básicamente la hepatitis fulminante (HF) y la enfermedad hepática terminal (EHT). En casos con HF se utilizarán medidas de soporte como la plasmaféresis, la hemofiltración o el sistema de recirculación de absorbentes moleculares (MARS). Los resultados del trasplante en EW son excelentes (90 % y 60 % de supervivencia a 5 años en EHT y HF respectivamente).

El TH para enfermedad exclusivamente neuropsiquiátrica sigue siendo controvertido.

Perspectivas futuras

El nuevo agente quelante denominado tetratiomolibdato (TTM)

es una opción terapéutica prometedora, actualmente bajo investigación clínica, solo disponible en uso veterinario. TTM es de más acción rápida y potente, y que tiene menor incidencia de deterioro neurológico tras el inicio de la terapia respecto a D-penicilamina y trientina.

El trasplante de células madre y la terapia génica están en experimentación animal y son una meta alcanzable en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. *Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. Gut.* 2007; 56: 115 -20.
2. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. *Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. Medicine (Baltimore).* 2007; 86:112 - 21.
3. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançaco E, Azevedo RS, Scaff M, et al. *Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. Mov Disord.* 2006; 21: 2192 - 6.
4. Roberts EA, Schilsky ML. *Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. AASLD Practice Guidelines. Hepatology.* 2008; 47: 2089 -2111.
5. *European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol.* 2012; 56: 671- 85.
6. Rodriguez B, Burguera J, Berenguer M. *Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study. Ann Hepatol.* 2012; 11: 907 - 14.
7. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Tabla 1.- SCORE DE LEIPZIG PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE WILSON (EW)
8ª Reunión Internacional sobre la Enfermedad de Wilson (Leipzig 2001)

	PUNTOS
ANILLO DE KAYSER-FLEISCHER - Presente - Ausente	2 1
SINTOMAS NEUROPSIQUIATRICOS SUGESTIVOS DE ENFERMEDAD DE WILSON (o imágenes sugestivas en Resonancia Magnética craneal) - Graves - Leves - Ausentes	2 1 0
ANEMIA HEMOLITICA COOMB NEGATIVA - Presente - No presente	1 0
COBRE URINARIO (en ausencia de hepatitis aguda o colestasis) - Normal -1 a 2 veces límite superior de la normalidad -> 2 veces el límite superior de la normalidad - Normal, pero >5 veces el límite superior de la normalidad tras la administración de 0.5mg D-penicilamina	0 1 2 2
MEDICION CUANTITATIVA DE COBRE HEPATICO - Normal (< 80 µgr/gr) - Hasta 5 veces el límite superior de la normalidad (80-400 µgr/gr) - >5 veces el límite superior de la normalidad (> 400 µgr/gr)	-1 1 2
HEPATOCITOS POSITIVOS EN RODAMINA (si no se puede realizar medición cuantitativa del cobre)	1

SCORE DE LEIPZIG PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE WILSON (EW)
8ª Reunión Internacional sobre la Enfermedad de Wilson (Leipzig 2001)

	PUNTOS
CERULOPLASMINA EN SUERO - Normal (>20 mg/dl) - 10 a 20 mg/dl - <10 mg/dl	0 1 2
ANALISIS DE LA MUTACION - Mutación en ambos cromosomas - Mutación en un cromosoma - Ausencia mutación	4 1 0
4 puntos o más: diagnóstico de EW 3 puntos: diagnóstico posible de EW (se necesitan más pruebas) 2 puntos o menos: diagnóstico improbable de EW	

Figura 1. ALGORITMO DE CRIBADO FAMILIAR EN EW EN HERMANOS Y EN HIJOS CON DIAGNÓSTICO SEGURO DE LA ENFERMEDAD

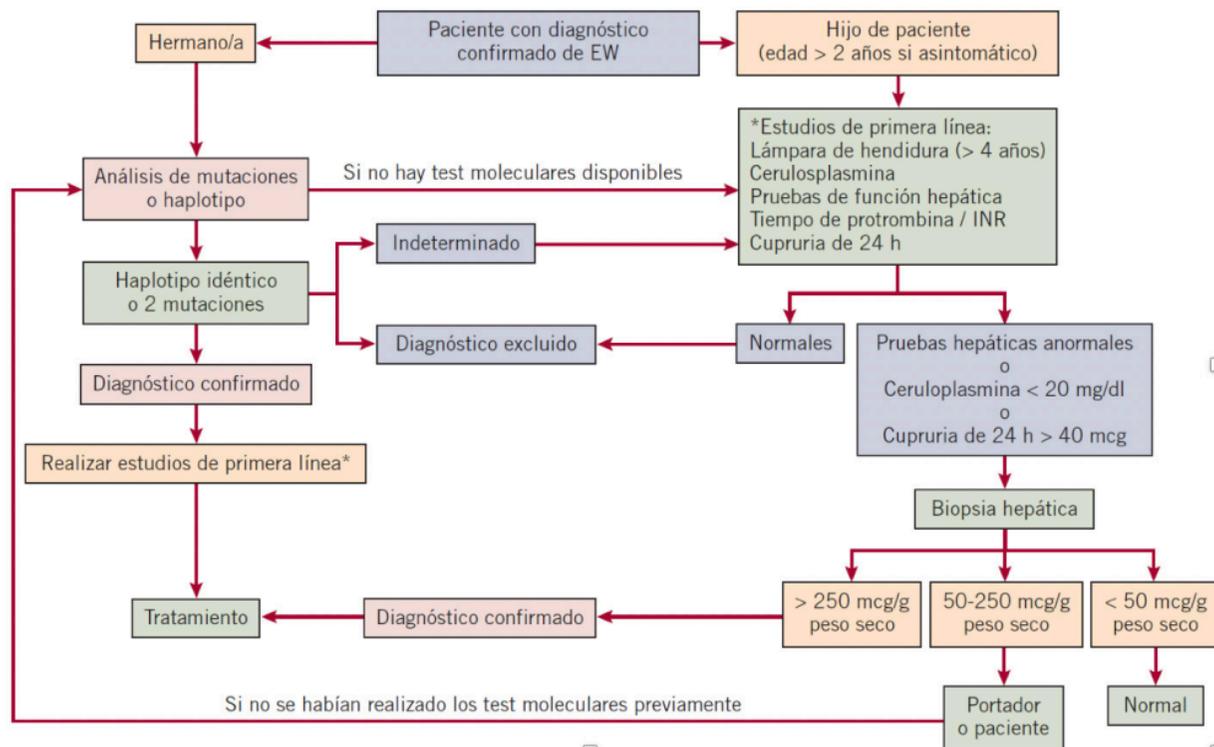


Tabla 2. DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FARMACOS. RECOMENDACIONES

FARMACO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS
PENICLINAMINA	Inicio: 250 a 500mg/ día Máxima:1000 a 1500mg/día Mantenimiento:750 mg/día repartido en 3 tomas	Reacciones de sensibilidad temprana (1-2ª semanas), fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia y proteinuria, obliga a dejar fármaco y tratamiento con corticoides; reiniciar a dosis menor; empeoramiento neurológico (30%)
TRIENTINA	1000 a 1500 mg/día (20 mg/Kg) repartido en 3 tomas	Similares a D Penicilamina; pero menor frecuencia; gastritis hemorrágica, colitis y duodenitis; empeoramiento neurológico (10%)
ACETATO DE ZINC	150 mg/ día	Gastrointestinales, elevación de amilasa y lipasa sin pancreatitis.
RECOMENDACIONES GENERALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD		
COMPLETAMENTE NECESARIO		- Tratamientos con quelantes o zinc toda la vida - Toma entre 1-2 horas previas a la comida en ambos quelantes
RECOMENDADO		- Dosificación cada 8 horas
POSIBLE		- Dosificación cada 12 horas
ACONSEJABLE		- Inicio con quelantes a dosis bajas con aumento gradual y progresivo
NO NECESARIO		- Combinación de quelantes y zinc (altamente incómodo e impracticable para el paciente, no se pueden dar juntos) - Dieta pobre en alimentos ricos en cobre y agua envasada
COMPLETAMENTE DESACONSEJADO		- Inicio del quelante a dosis plenas o máximas - Administración del quelante junto con la comida - Toma de suplementos de calcio o hierro junto a los quelantes

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y OTRAS ENFERMEADES AUTOINFLAMATORIAS

Ángel Robles Marhuenda

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz, Madrid

INTRODUCCIÓN:

Dentro de las enfermedades autoinflamatorias (EAI) se incluyen un conjunto de procesos caracterizados por la presencia de episodios recurrentes de inflamación sistémica (fiebre, artritis, rash cutáneo, serositis,...) sin que medie causa infecciosa, neoplásica o autoinmune aparente, y con riesgo secundario de desarrollo de amiloidosis a largo plazo. En su definición inicial, en 1999 por Kastner, la presencia de autoanticuerpos o de células T antígeno-específicas era excluyente para las EAI, distinguiéndolas así de las enfermedades autoinmunes. Los posicionamientos actuales no son tan taxativos, si bien su patogenia sigue tutorizada de manera primaria por células y moléculas del sistema inmune innato (1).

La autoinflamación se está posicionando, como concepto patogénico, entre enfermedades altamente prevalentes, incluyendo la inflamación asociada con la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, la diabetes, el Alzheimer o la hiperuricemia. No obstante, en esta monografía nos centraremos en las EAI "clásicas". Hasta hace bien poco tiempo, nos estaríamos refiriendo a las inflamomasopatías, es decir las fiebres periódicas hereditarias (fiebre mediterránea familiar -FMF-, síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral

-TRAPS-, y síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica -HIDS-) y las persistentes (síndromes periódicos asociados a criopirina -CAPS-). En los últimos años se han descrito diversos procesos, con sus correspondientes mutaciones, que han permitido estructurar las vías patogénicas de las EAI. Junto a las nombradas inflamomasopatías, tendríamos las ubiquitinopatías (como la haploinsuficiencia de A20-HA20-, el síndrome autoinflamatorio ligado al X por defecto E1 y desarrollo de vacuolas -VEXAS-,...) las interferonopatías (como el síndrome de Aicardi-Goutières, el síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura -CANDLE-, la vasculopatía de debut infantil con mutación en STING-SAVI-,...) y el déficit de la adenosindeminas 2 (DADA2).

La mayoría de estas entidades tienen un sustrato genético (monogénicas), pero existen algunas enfermedades no hereditarias que comparten un sustrato inmunopatogénico y expresión clínica similar, por lo que se han considerado dentro del espectro de los síndromes autoinflamatorios, como el síndrome de Schnitzler, el síndrome de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía (PFAPA), la artritis idiopática juvenil sistémica y la enfermedad de Still.

La más frecuente de las EAI clásicas o hereditarias es la FMF, cuya prevalencia global ronda los 1-5/10.000. Existen poblaciones con una prevalencia más alta (1/200-1/1.000), como los judíos no asquenazís, turcos, armenios y árabes; siendo también mayor en algunas zonas de la cuenca mediterránea como Italia, Grecia y España. La prevalencia del TRAPS se sitúa entorno a 1/1.000.000, mientras que la del CAPS ronda el 1/1.000.000 en

Estados Unidos de América o los 1/360.000 en Francia. El término de criopirinopatías o CAPS engloba a tres enfermedades: el síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular (CINCA o NOMID), el síndrome de Mücke-Wells (MWS) y el síndrome de urticaria familiar al frío (FCAS), que comparten misma mutación genética con distinta expresión fenotípica. La prevalencia del HIDS se desconoce, existiendo menos de 250 casos descritos en la literatura. Desde su descripción por Marshall en 1987, el PFAPA se ha convertido en la EAI probablemente más frecuente de las sin causa genética, si bien algunos pacientes presentan polimorfismos en los genes MEFV, TNFRSF1A y MVK (1-3). En muchos casos el cuadro se silencia durante la edad adulta, siendo difícil definir su epidemiología. De los nuevos procesos en descripción, la posiblemente más frecuente sea el DADA-2.

La mayoría de pacientes debutarán en edad infantil, pero entorno a un 25% lo harán de adultos, siendo las entidades que con más probabilidad se iniciarán en la etapa adulta la FMF, la enfermedad de Still, el TRAPS, el PFAPA y el HIDS (2).

FISIOPATOLOGÍA:

La inmunidad innata comprende un complejo sistema celular desarrollado por los mamíferos como protección contra gran cantidad de señales de daño. Un grupo de receptores son capaces de detectar la presencia de patógenos exógenos a través del reconocimiento de componentes de su membrana, denominándose a esto patrón molecular asociado a patógenos (PAMPs: pathogen associated molecular patterns). Estos receptores también pueden detectar señales endógenas de daño, como componentes tóxicos, ácidos nucleicos defectivos o

proteínas intracelulares. Se les denomina alarminas o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs: damage-associated molecular patterns), que son liberadas con la apoptosis celular tras una injuria grave. Los receptores incluyen los Toll-like receptors (TLRs), que se localizan principalmente en la membrana celular, y los nucleotide-binding domain leucine-rich (NLRs) que actúan como receptor intracelular. La detección de estos PAMPs y DAMPs conlleva una respuesta inflamatoria al activar varias vías de señalización, principalmente la vía del factor nuclear kappa-beta (NF-kb), y la secreción de citoquinas (sobre todo IL1β, pero también IL18 y TNF), a través un complejo multiproteico denominado inflamasoma.

Los síndromes autoinflamatorios hereditarios incluidos en las inflamomopatías son consecuencia de mutaciones en proteínas que participan en la regulación de la producción de IL1β, que acaban induciendo un aumento de la secreción de esta potente citoquina con actividad proinflamatoria y pirogénica. Las ubiquitinopatías inducen una activación persistente de la vía NF-kb. En el caso de las interferonopatías existe una sobreexpresión de los genes que activan el interferón I; y en el caso del DADA2 existe un desbalance en la activación de los macrófagos, predominando el tipo M1 (Pro-inflamatoria) sobre la M2 (anti-inflamatoria).

CLÍNICA:

Las EAI se manifiestan, principalmente, con episodios de fiebre recurrente, que suelen iniciarse en la infancia, en ocasiones incluso en edad neonatal. Los procesos que debutan en edad

adulta suelen ser formas menos expresivas y con manifestaciones más leves, si bien estos pacientes refieren en la anamnesis múltiples procesos febriles, habitualmente etiquetados de virales durante su infancia. La frecuencia y la duración de los episodios inflamatorios son diferentes en función de la EAI, y si bien el cuadro clínico puede ser similar, ciertos matices de las manifestaciones y especialmente la duración de las crisis febriles, pueden permitirnos orientar el diagnóstico (Tabla 1).

Junto a la fiebre, los pacientes presentan manifestaciones cutáneas (erupciones exantemáticas, urticariales,...), serositis (peritonitis aséptica, pericarditis, pleuritis, menos frecuente meningitis aséptica), afectación ocular (conjuntivitis, edema palpebral,...), artralgias (menos frecuente artritis franca) y mialgias, y en ocasiones se describen manifestaciones digestivas (fundamentalmente diarrea), o neurológicas (sordera neurosensorial, falta de concentración) en las formas graves, o adenitis difusas. La fiebre, junto al dolor abdominal, expresión de una peritonitis aséptica o adenitis mesentérica, acompañándose de lesiones cutáneas evanescentes, suelen ser el perfil clínico característico de los brotes. Se acompañan, a nivel analítico, de neutrofilia y aumento de la PCR y la VSG.

Si bien estas crisis pueden ser espontáneas, en ocasiones existe un factor desencadenante, como una exposición al frío en el CAPS, procesos infecciosos o una vacunación en el HIDS o un factor de estresante en casi todas las EAI.

La amiloidosis secundaria (AA) es una complicación tardía, que requiere una prevención mediante un seguimiento periódico, a pesar de la ausencia de manifestaciones con la terapia indicada, y un tratamiento eficaz de la inflamación evidenciada no solo por la clínica sino también por las pruebas de laboratorio. La frecuencia de aparición es variable, dependiendo de la enfermedad, el tipo de mutación y su expresión fenotípica, siendo más probable en la FMF y el TRAPS y casi nula en el PFAPA. Se debe de hacer una búsqueda básica, pero activa, de esta complicación en las revisiones de los pacientes.

Muchas de las nuevas entidades autoinflamatorias, como VEXAS, DADA-2 o SAVI, tienen tropismo vascular, siendo frecuente los fenómenos tromboticos o vasculopáticos (como vasculitis, isquemia digital, chilblain, livedo reticularis y racemosa,...). Las interferonopatías, como el síndrome de Aicardi-Goutières o el déficit de ISG15 suelen presentar calcificaciones cerebrales

DIAGNÓSTICO:

En la página web de Infevers pueden consultarse las mutaciones de las EAI conocidas que tienen un gen identificado (<http://mf.igh.cnrs.fr/infevers>). No obstante, el estudio genético no está al alcance de todos los clínicos, y no debe ser una excusa para perfilar un diagnóstico y proponer una terapia. El diagnóstico genético de estas enfermedades tiene baja eficiencia y elevado coste. En pacientes con sospecha de un síndrome autoinflamatorio, la tasa de detección de la mutación suele ser inferior al 20% (3). No se debe obviar que el síndrome PFAPA es la causa más común de fiebres periódicas

autoinflamatorias, y no tiene una base genética documentada y generalmente sufre una resolución espontánea años después del inicio de los síntomas. En este contexto clínico de fiebre periódica, y con el intento de optimizar los estudios genéticos, el Giannina Gaslini Institute (Universidad de Genua, Italia) ha desarrollado y validado un *score*, que predice el riesgo de portar una mutación conocida para los genes asociados con la fiebre recurrente (3). El puntaje o *score Gaslini* proporcionaría una herramienta útil en este contexto, calculando la probabilidad de portar una mutación para fiebres periódicas monogénicas. Puntuaciones altas van a favor de que presente mutaciones, y bajas en contra, siendo planteable un posible PFAPA u otros diagnósticos. La herramienta se basa en un flujo de información, con datos introducidos por el médico, obteniéndose un riesgo de presentar o no las mutaciones para la FMF, TRAPS y HIDS. En este sentido, se deben evitar introducir pacientes que presenten un perfil sugestivo de fiebre persistente tipo CAPS (sensibilidad o brote con la exposición al frío, rash urticarial, o pérdida auditiva). La calculadora, validada principalmente para la edad infantil, puede encontrarse con acceso libre en <https://www.primto.it/periodicfever/Contacts.asp> (3).

Si bien la FMF ha tenido unos criterios diagnósticos/clasificatorios, los clásicos de Tel Hashomer o los de Livneh (4), el resto de fiebres periódicas han carecido de ellos. Basándose en esto, y asumiendo que el diagnóstico genético no está accesible de manera universal, dentro del Eurofever Project para el estudio de las EAI se han validado unos criterios clasificatorios provisionales (5). En el HIDS las concentraciones séricas de IgD y la eliminación

urinaria de ácido mevalónico pueden ayudar a definir el diagnóstico.

TRATAMIENTO:

Ni los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ni los esteroides previenen los brotes ni el desarrollo de amiloidosis. Pueden usarse como tratamiento sintomático durante los brotes, siendo particularmente útiles los glucocorticoides a dosis altas (1-2 mg/kg prednisona) durante las crisis de las fiebre periódicas, y constituyen el tratamiento de elección de los brotes del PFAPA (6,7).

Debe evitarse tratar sólo los brotes, siendo preceptivo tratar a los pacientes para prevenir los ataques agudos y el desarrollo y la progresión de la amiloidosis secundaria (6). El 60% de los pacientes con FMF responden a la toma de 1-1,5 mg/día de colchicina, un 30% pueden tener respuesta parcial, y se pueden beneficiar de progresar la dosis hasta los 2-2,5 mg/día. Sólo un 5-10% tienen resistencia a esta droga, y en ocasiones es por falta de cumplimiento intercrisis. Un paciente completamente cumplidor del tratamiento debe ser considerado resistente a colchicina si tiene más de 6 crisis típicas por año o más de 3 crisis típicas en 4-6 meses, o si los ataques son incompletos pero presentan un aumento en al menos 2 de 3 reactantes de fase aguda (PCR, VSG, SAA) entre ataques. Durante la gestación, la colchicina debe continuarse, incluso en pacientes con remisión clínica. El uso de este medicamento no ha demostrado un aumento en el aborto espontáneo, la muerte fetal o los efectos teratogénicos en pacientes con FMF. La administración de colchicina es segura también en niños con FMF, debiéndose ajustar la dosis al peso. La

eficacia de la colchicina en el resto de fiebres periódicas (TRAPS, HIDS, PFAPA) es menor y variable, y con poca frecuencia puede ser el tratamiento pivotal.

Conociendo su papel fundamental en la patogenia de las EAI, la IL-1 se ha convertido en una importante diana terapéutica. Incluso, una mejoría del cuadro clínico tras el bloqueo de la misma puede apoyar el diagnóstico cuando existen dudas al respecto. El bloqueo de la IL-1 es un tratamiento eficaz para pacientes con FMF resistentes a colchicina o intolerancia a la misma u otras EAI donde la colchicina no suele ser eficaz (TRAPS, HIDS), y es el tratamiento de elección en el CAPS. Existen, actualmente, tres inhibidores de la IL-1: El rilonacept, sólo comercializado en Estados Unidos de América, es una proteína de fusión que se une a la IL-1 β y a la IL-1 α , bloqueando su función.

Los comercializados en Europa, anakinra es una antagonista del receptor de la IL-1, mientras que canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido contra IL-1 β . Ambos se usan vía subcutánea, anakinra habitualmente a diario (algunos pacientes pueden responder a estrategias de 3 veces por semana), y canakinumab tiene pautas desde cada 4 semanas a cada 8, según la EAI por la que se indica. Canakinumab es efectivo para controlar y prevenir los brotes en pacientes con FMF resistente a la colchicina, deficiencia de mevalonatinasa y TRAPS (8). En este sentido, canakinumab tiene la cartera de indicaciones en ficha técnica más amplia (FMF, HIDS, CAPS, TRAPS, Still, AIJ).

Entre otros fármacos usados en el tratamiento de algunas EAI cabe destacar el uso de los antiTNF en pacientes con TRAPS,

siendo el indicado el etanercept, pues se han descrito reacciones paradójicas graves tanto con adalimumab como con infliximab. El tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, se ha usado para rescatar casos aislados de FMF o TRAPS, fracasando en pacientes con CAPS, al igual que los anti-TNF. Otros fármacos clásicos como la talidomida o la dapsona se han usado en FMF con cierto éxito. Está por definir el uso de los inhibidores de las janus y tirosin kinasas, los inhibidores del interferon o los anti IL-18.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140:784-90.
2. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1177-82.
3. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1823-32.
4. Livneh A, Langevitz P, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40: 1879-85.
5. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:799-805.
6. Ozen S, Demirkaya E, Burak Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-8.
7. ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:252-8.
8. De Benedetti F, Marco Gattorno M, Antón J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378:1908-19.

TABLA 1. Enfermedades autoinflamatorias.

	FMF	TRAPS	HIDS	CAPS			PFAPA
				FCAS	MWS	CINCA/NOMID	
OMIM	249100	142680	260920	120100	191100	607115	-
Gen implicado	MEFV	TNFRSF1A	MVK	NLRP3	NLRP3	NLRP3	-
Proteína implicada	Pirina (marenostrina)	Receptor 1 del TNF	Mevalonato cinasa	Criopirina	Criopirina	Criopirina	-
Patrón de herencia	AR/AD	AD	AR	AD	AD	AD	-
Tipo de mutaciones	Germinales Somáticas Ganancia función	Germinales Somáticas Ganancia función	Germinales Pérdida función	Germinales Somáticas Ganancia función	Germinales Somáticas Ganancia función	Germinales Somáticas Ganancia función	-
Vía Patogénica	Inflamasoma	NFkb	Inflamasoma	Inflamasoma	Inflamasoma	Inflamasoma	IFN γ /inflamasoma
Etnia predominante	Turcos, árabes, judíos, armenios	Ninguna	Europeos	Europeos	Europeos	Europeos	Ninguna
Edad debut	85% <20 años Resto adultos	3 años Casos en adultos	Primer año Raro adultos	>6 meses	Infancia <20 años	Neonatal	1-5 años Adulto >25años
Duración ataques	12-72 horas	>5 días hasta 1-4 semanas	3-7 días	<24 horas	2-3 días	Continuo con exacerbaciones	3-4 días
Órganos afectados	Serositis Articular Sinovitis Cutánea	Muscular (Miofascitis) Articular Cutánea Oftálmica	Adenomegalias Cutánea Mucosas/aftas Articular Esplenomegalia	Cutánea Oftálmica Articular	Cutánea Oftálmica Articular Abdominal Meninges Oído interno	Cutánea Oftálmica Articular Abdominal Meninges Oído interno Ósea	Mucosa oral Adenomegalias Dolor abdominal
Síntomas típicos	Derrame pleural Peritonitis aséptica Erisipela like	Mialgias severas Edema periorbitario	Adenopatías difusas	Inducción del brote por exposición al frío	Sordera neurosensorial	Lesiones óseas epifisarias Rasgos dismórficos	Aftas orales Estomatitis oral
Respuesta colchicina	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO Posible papel en prevención
Respuesta esteroides en brotes	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Tratamiento	Colchicina Anti-IL1	AINE/Esteroide Anti-IL1 Anti-TNF	AINE/Esteroide Anti-IL1	Esteroide Anti-IL1	Esteroide Anti-IL1	Anti-IL1	Esteroides Anti-IL1 Tonsilectomía?

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIAS

Pedro Moral Moral¹
 María Núñez Beltrán¹
 Marta Dafne Cabañero¹
 Xavier Solanich Moreno²
 Arnau Antolí Gil²
 Ángel Robles Marhuenda³

¹ Consulta de Inmunodeficiencias Primarias y Secundarias del Adulto. Sección de Inmunopatología y Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

² Unidad Funcional de Inmunodeficiencias Primarias del Adulto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

³ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz Madrid

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos hereditarios que se caracterizan por la presencia de una alteración en el desarrollo y/o en la función de uno o más componentes del sistema inmunológico, ocasionando un incremento en la frecuencia y severidad de fenómenos infecciosos, autoinmunes, inflamatorios y/o neoplasias malignas, producto de la disregulación inmune. El número de IDP identificadas se ha visto incrementado en las últimas dos décadas gracias a la identificación de nuevos fenotipos clínicos y a la correlación de fenotipos ya conocidos con

nuevas alteraciones moleculares concretas. Tradicionalmente, las IDP se consideraban enfermedades raras, que afectaban aproximadamente de 1/10.000 a 1/50.000 nacimientos. Sin embargo, con el descubrimiento de nuevos defectos moleculares (64 en los últimos dos años) sumando un total de 430 mutaciones y una mejor definición de los fenotipos clínicos, es más probable que la prevalencia colectiva de estas afecciones sea de al menos 1/1000 - 1/5000. A día de hoy hay identificadas más de 404 IDP y 430 mutaciones genéticas asociadas^{1,2}. Existen varias clasificaciones de las IDP, siendo la más aceptada la propuesta por expertos de la Unión Internacional de la Sociedad Internacional de Inmunología –IUIS–, cuya última actualización se presentó en el año 2019 (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación IUIS 2019 de Inmunodeficiencias Primarias

Inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad humoral y celular	<p>SCID (T- B+): deficiencia cadena común δ</p> <p>SCID (T- B+): deficiencia JAK3, IL7Rα, CD45, CD3δ...</p> <p>SCID (T- B-): deficiencia RAG, Artemis, ADA, Cernunnos, AK2 (disgenesia reticular), Sd. Omenn...</p> <p>CID: deficiencia CD40L, CD40, ICOS, CD8, ZAP-70, IKAROS, DOCK8...</p>
Síndromes bien definidos asociados a inmunodeficiencias	<p>Sd. Wiskott-Aldrich</p> <p>Ataxia-telangiectasia</p> <p>Síndrome Nijmegen</p> <p>Síndrome de Bloom</p> <p>Síndrome 22q (DiGeorge)</p> <p>Síndrome CHARGE</p> <p>Hipoplasia cartilago-pelo</p> <p>Síndrome de Schimke</p> <p>Síndrome Hiper-IgE</p> <p>Síndrome de Kabuki</p>
Deficiencias predominante de anticuerpos	<p>Déficit de IgA</p> <p>Inmunodeficiencia Común Variable</p> <p>Agammaglobulinemia (ligada al X y AR)</p> <p>Déficit de subclases de IgG</p> <p>Déficit de Anticuerpos Específicos</p> <p>Síndrome Hiper-IgM</p>
Enfermedades por disregulación inmune	<p>Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (LHF)</p> <p>Síndrome de Griscelli Tipo 2</p> <p>Síndrome de Chediak-Higashi</p> <p>Síndrome de Hermansky-Pudlak</p> <p>IPEX</p> <p>Haploinsuficiencia CTLA4</p> <p>Déficit LRBA</p> <p>Síndrome Linfoproliferativo autoinmune (ALPS)</p> <p>Síndrome Linfoproliferativo ligado al X (déficit SAP)</p>

Defectos congénitos en el número y función de los fagocitos	Neutropenias congénitas graves (NCG) Neutropenia cíclica Deficiencia en la adhesión leucocitaria (LAD) Enfermedad granulomatosa crónica Déficit de GATA2
Defectos en la inmunidad innata	Displasia anhidrótica ectodérmica Susceptibilidad mendeliana a la infección por micobacterias Candidiasis mucocutánea crónica Déficit STAT1, STAT2, IRAK4, MyD88, CARD9 Síndrome de WHIM
Déficits del complemento	Déficit C1q, C1r, C4, C2, C3, C5, C6, C7 Déficit Factor B, Factor D, Factor H, Factor I, Properdina
Fallos de la médula ósea	Anemias de Fanconi MIRAGE Síndrome Ataxia-pancitopenia ...
Síndrome autoinflamatorios	Interferonopatías Fiebres periódicas Criopirinopatías
Fenocopias de Inmunidad Primaria	Criopirinopatías-like síndromes Candidiasis mucocutánea crónica Proteinosis alveolar Angioedema adquirido Síndrome de Good (timoma e hipogammaglobulinemia)

FISIOPATOLOGÍA

El sistema inmune (SI) se divide en dos subsistemas: Sistema inmune innato (SII) y el Sistema inmune adaptativo (SIA). El SII está constituido por barreras anatómicas (piel, mucosas, epitelios...) y células centinelas, como las células dendríticas, que muestran continuamente el medio. Las células del SII identifican a los microorganismos patógenos mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Cuando un patógeno es detectado, se inicia una respuesta mediada por citoquinas y quimiocinas activando el denominado proceso inflamatorio, atrayendo a otras células como los neutrófilos o los macrófagos. Otro componente del SII es el sistema del complemento, el cual se activa gradualmente, en cascada interaccionado entre sí sus diferentes integrantes. Se han descrito tres vías de activación: la vía clásica, la alternativa, y la de las lectinas. El SII tiene como objetivo contener y eliminar a los diferentes patógenos en un primer término. Defectos en la inmunidad innata a menudo provocan una rápida progresión de la infección por bacterias piogénicas como *Staphylococcus aureus*, aunque también se ven favorecidas infecciones causadas por otros microorganismos, como virus y hongos.

A diferencia del SII, el SIA genera una respuesta específica, aunque precisa de varios días para generarla, teniendo la capacidad de originar así memoria inmunológica. Gracias a ésta, en exposiciones posteriores, la respuesta adaptativa puede identificar y eliminar rápidamente aquellos patógenos reconocidos previamente. La capacidad de reconocer, responder y eliminar los antígenos extraños, tolerando los antígenos propios

es otra de las características destacables de SIA. La respuesta inmunitaria adaptativa está mediada por los linfocitos B y T, y sus derivados. La inmunidad humoral se encuentra mediada por los anticuerpos. Estas moléculas presentes en la sangre y secreciones son generados por los linfocitos B tras entrar en contacto con un antígeno a través de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos, linfocitos T...) y convertirse en células plasmáticas. Los linfocitos T son los responsables de mediar la inmunidad celular. De ella depende la destrucción de patógenos que sobreviven en el interior de fagocitos y/o células infectadas, no accesibles a anticuerpos. Las IDP tienen su origen en mutaciones monogénicas de la línea germinal de las células de sistema inmune innato o adaptativo. Como resultado, se produce una pérdida de expresión, pérdida de función (LOF) o ganancia de función (GOF) de las proteínas codificadas. En consecuencia, se desarrolla una importante disfunción de la inmunidad por exceso, defecto o ambas a la vez, debido a las funciones críticas que ejercen estas proteínas en el desarrollo, mantenimiento y función de las células del sistema inmunológico y de otras células que también contribuyen a la inmunidad (epiteliales, endoteliales, matriz extracelular...) ^{3,4}. Por otra parte, mutaciones en genes implicados en la tolerancia inmunológica aumentan la predisposición a desarrollar fenómenos de autoinmunidad. La alta prevalencia de manifestaciones autoinmunes en las IDP pone en evidencia las intrincadas relaciones existentes entre los mecanismos de estas dos condiciones ^{3,4}.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer en cualquier momento de la vida. Se debe sospechar la presencia de una IDP ante la identificación de algunas de las siguientes situaciones clínicas: procesos infecciosos, autoinmunes, inflamatorios y/o alérgicos, linfoproliferativos no malignos con o sin granulomatosis y neoplasias (generalmente hematológicas).

Estas manifestaciones se pueden desarrollar de forma aislada o asociadas, ya sea en forma simultánea o sucesiva y pueden constituir la forma de presentación de la IDP. De este modo, el viejo axioma que establece que las IDP solo deben sospecharse ante infecciones recurrentes o infrecuentes queda obsoleto en la actualidad.

Los procesos infecciosos son las manifestaciones más frecuentes en las IDP. Aquellas que se localizan en el tracto respiratorio (sinusitis, otitis, bronquitis, neumonías) y las que afectan a piel y tejidos blandos (piodermatitis, celulitis, abscesos, fascitis...) son las más habituales. Estas infecciones se manifiestan con una serie de peculiaridades:

- 1) Mayor frecuencia y recurrencia.
- 2) Mayor gravedad, diseminación y complicación (p ej. bronquiectasias, neumatoceles...).
- 3) Refractoriedad al tratamiento y tendencia a cronicidad.
- 4) Requerimiento de pautas antimicrobianas prolongadas, intravenosas e intervenciones quirúrgicas.

5) Aislamiento de patógenos oportunistas o poco virulentos (*Pneumocystis jiroveci*, micobacterias atípicas, Nocardia, hongos, parásitos...).

Para considerar que unas determinadas manifestaciones infecciosas podrían atribuirse a una posible IDP, se debe haber descartado previamente la presencia de una inmunodeficiencia secundaria (VIH, fármacos inmunosupresores, defectos anatómicos-funcionales, neoplasias hematológicas...).

La autoinmunidad representa la segunda manifestación más frecuente después de las infecciones. Su prevalencia varía según las series y el tipo de IDP entre el 16% y el 38% de los pacientes⁵. Entre las más frecuentes cabe destacar las citopenias autoinmunes (PTI, AHAI, síndrome de Evans, neutropenia inmune...), autoinmunidad órgano-específica (vitiligo, DM tipo 1, tiroiditis, hepatitis autoinmune...) y otros como el LES, vasculitis, artritis reumatoide... También se pueden constatar fenómenos de inflamación y de linfoproliferación policlonal como por ejemplo las linfadenopatías generalizadas, neumopatía intersticial con granulomatosis, hepatoesplenomegalia o enteropatía inflamatoria malabsortiva tipo celiacía-like o tipo Crohn-like. Las manifestaciones alérgicas (sobre todo la anafilaxia), también han sido reportadas en los pacientes con IDP, siendo los defectos en la inmunidad humoral las más relacionadas (déficit de IgA, IDCV...).

Respecto a las neoplasias, el riesgo global se ha estimado en 5 veces mayor que en la población general. En concreto, para el adenocarcinoma gástrico y el linfoma no Hodgkin el riesgo puede

ser hasta 50 y 23 veces mayor, respectivamente.

Existen otras manifestaciones clínicas no vinculadas directamente al sistema inmune y que orientan hacia una IDP. Se trata de combinaciones de signos físicos típicos, que pueden conformar en algunos casos cuadros sindrómicos muy bien definidos, como dismorfias faciales (microcefalia, cara de pájaro...), alteraciones dermatológicas (telangiectasias oculocutáneas, albinismo, manchas café con leche, eccema...), retención de dientes primarios, trastornos neurológicos (ataxia, hipotonía, nistagmus, sordera, retraso mental...), cardiopatías congénitas, anomalías esqueléticas (displasias óseas, hiperlaxitud articular, escoliosis...), trastornos plaquetarios (plaquetopenia, microplaquetas...).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico precoz es fundamental para prevenir la mortalidad y morbilidad asociada a estas enfermedades. Se ha demostrado que aproximadamente un 60% de los pacientes con estos trastornos no son diagnosticados hasta la edad adulta⁶. Es necesario realizar una anamnesis completa que incluya antecedentes personales y familiares, especialmente de déficits inmunitarios, procesos infecciosos de repetición, patologías autoinmunes o neoplasias. También se debe indagar sobre antecedentes de consanguinidad, muertes prematuras en la familia y sobre la cumplimentación del calendario vacunal. Existen una serie de signos de alarma que orientan el diagnóstico de sospecha (tabla 2).

Tabla 2. Signos de alarma (para adultos) de la Jeffrey Modell Foundation⁷

1. Dos o más otitis agudas en un año.
2. Dos o más sinusitis aguda en un año, en ausencia de alergia.
3. Una neumonía al año durante más de un año.
4. Diarrea crónica con pérdida de peso.
5. Infecciones virales recurrentes (catarros, herpes, verrugas, condilomas)
6. Necesidad recurrente de antibiótico intravenoso para tratar infecciones.
7. Abscesos profundos en piel, partes blandas y órganos internos.
8. Infecciones fúngicas recurrentes.
9. Infecciones por micobacterias atípicas.
10. Antecedentes familiares de IDP.

Por otra parte, se debe realizar una exploración física minuciosa buscando signos de infecciones activas o estigmas de las ya pasadas (crepitantes respiratorios, lesiones cutáneas, aftas, muguet...). También se ha de buscar signos de dis inmunidad (adenopatías, visceromegalias, artritis...) y otros signos físicos como dismorfias craneofaciales, anomalías esqueléticas o trastornos neurológicos que pueden orientar a determinados síndromes con IDP.

Respecto a las exploraciones complementarias, se solicitan razonada y secuencialmente, diferenciando tres niveles:

Las exploraciones de **Nivel 1** (atención primaria), incluyen determinaciones básicas: hemograma completo, proteinograma con inmunoglobulinas, bioquímica en perfil general, complemento, estudios de imagen para confirmar la presencia de infecciones o dis inmunidad (ecografía, TAC, RNM), cultivos y otros estudios microbiológicos (serologías básicas, PCR...). Los estudios se dirigen a descartar la presencia de inmunodeficiencias secundarias u otros trastornos que puedan justificar el cuadro clínico (VIH, malabsorción intestinal...). Si nuestra sospecha clínica no se confirmara o se hallara alguna alteración, se procederá a solicitar pruebas del Nivel 2.

El **Nivel 2** (centro hospitalario), trata de identificar el tipo de inmunodeficiencia. Se solicitarán poblaciones linfocitarias (CD4, CD8, CD19, NK...), subclases de inmunoglobulinas, respuestas serológicas ante estímulos vacunales (antígenos proteicos como difteria/tétanos y polisacáridos como neumococo y Salmonella Tiphy), y presencia de isohemaglutininas. También, se puede incluir un estudio de autoinmunidad.

El **Nivel 3** (unidades hospitalarias de referencia) engloba análisis más específicos como estudios de subpoblaciones linfocitarias (CD45RA/RO, CD27, CD21low...), test de la dihidrorodamina (DHR), ADA eritrocitario, estudio de adhesión linfocitaria, estudios de estimulación linfocitaria ante mitógenos (ConA, PWM) o antígenos. Se puede solicitar también un estudio genético, sobre todo en los casos con antecedentes familiares, consanguinidad o si presentan

dis inmunidad. Se utilizan técnicas de secuenciación de DNA de nueva generación (NGS), mediante secuenciación de paneles genéticos o mediante secuenciación completa del exoma en casos de diagnóstico más complejo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las IDP es complejo y agrupa tanto medidas de soporte como tratamientos etiológicos. Dentro del primer grupo se incluye el tratamiento antibiótico, antivírico o antifúngico profiláctico. También, los fármacos inmunomoduladores, el tratamiento con gammaglobulinas en pauta sustitutiva y la inmunización mediante vacunas. Respecto a los tratamientos etiológicos, destacan el trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia génica.

Antimicrobianos

En estos pacientes son necesarios tratamientos antimicrobianos más prolongados con los mismos fármacos que usamos en pacientes inmunocompetentes. Por otra parte, la elevada recurrencia infecciosa hará necesario el uso de antimicrobianos a largo plazo en pauta profiláctica, de acuerdo con los aislamientos microbiológicos. La pauta más habitual incluye macrólidos en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes o bronquiectasias, y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), sobre todo en aquellas IDP con un componente celular o de la inmunidad innata (Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica (EGC), SCID...). La profilaxis antifúngica está indicada en IDP si el paciente presenta una candidiasis mucocutánea crónica o una EGC.

Inmunomoduladores

En aquellos pacientes afectos de procesos inflamatorios o autoinmunes, ocasionalmente será necesario utilizar fármacos inmunosupresores. Se desaconseja el uso de corticoides de manera prolongada, priorizándose el uso de fármacos inmunomoduladores (azatioprina, micofenolato mofetilo, sirólimus, calcineurínicos...) y terapias biológicas (rituximab, abatacept, anti-TNF...).

Inmunización

Las vacunas inactivadas (gripe) son un tratamiento seguro. Pueden ser ineficaces, sin embargo, se recomienda su uso puesto que se considera que pueden inducir inmunidad celular, aunque sea parcial. Deben administrarse las vacunas de acuerdo con las necesidades individuales de cada enfermo en función de la IDP. Las vacunas de virus vivos atenuados y la BCG por ejemplo están contraindicadas en IDP celulares o combinadas.

Gammaglobulinas en pauta sustitutiva

Se trata de inmunoglobulinas policlonales purificadas que se usan en aquellas IDP que presentan algún déficit en la inmunidad humoral. Se ha demostrado que su uso disminuye la tasa de neumonías, sepsis y otras infecciones graves, previniendo el daño orgánico y mejorando su calidad de vida. La dosis habitual suele ser de 400 a 600 mg/Kg en intervalos de cada 2 a 4 semanas en pauta intravenosa o subcutánea al 10%, facilitada con hialuronidasa o 100-150 mg/Kg a la semana en pauta subcutánea al 20%, no facilitada.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

En las IDP más severas el trasplante debe ser valorado y realizarse de forma precoz. Su objetivo es instaurar un nuevo sistema hematopoyético. Sus principales indicaciones son las IDCG de células T y/o B y el síndrome de Wiskott-Aldrich. El donante ideal es un hermano HLA idéntico y en ausencia de éste, un donante familiar HLA idéntico.

Terapia génica

Consiste en seleccionar células madre CD35+, transducirlas por cultivos ex vivo con vectores retrovirales o lentivirales que contienen un gen correctivo y posteriormente reinfundirlas al paciente. Su utilización en pacientes con IDCG, déficit de ADA, EGC y Wiskott-Aldrich está obteniendo resultados muy prometedores pero no exentos de riesgo (síndromes linfoproliferativos...).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management. Second Edition.* 2017.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C et al. *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.* *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64.
3. McCusker C, Upton J, Warrington R. *Primary immunodeficiency.* *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61.
4. O'Keefe AW, Halbrich M, Ben-Shoshan M, McCusker C. *Primary immunodeficiency for the primary care provider.* *Paediatr Child Health.* 2016 Mar;21(2):e10-4.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. and members of the CEREDIH French study group. *Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiency.* *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1388-1393.
6. McCusker C, Upton J, Warrington R. *Primary immunodeficiency.* *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018,14(Suppl 2):61.
7. O'Sullivan MD, Cant AJ. *The 10 warning signs: a time for a change?* *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;12(6):588-94.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

Xavier Solanich Moreno¹

Arnau Antolí Gil¹

Sandra Ortega Sánchez²

Antoni Riera Mestre^{1,3}

¹Servicio de Medicina Interna, ²Banco de Sangre y Tejidos Hospital Universitari de Bellvitge – Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) . L'Hospitalet de llobregat. Barcelona

³Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad rara (con una incidencia en España de 2,67 casos / 1.000.000 habitantes / año y una prevalencia de 21,44 casos /1.000.000 habitantes) que se presenta como una microangiopatía trombótica (MAT) de extrema gravedad, si no se instaura el tratamiento adecuado de manera precoz. Afecta fundamentalmente a adultos, con una incidencia máxima entre los 30-50 años, predominantemente mujeres (ratio 3:1). Con los tratamientos actuales, la supervivencia es superior al 90%.

FISIOPATOLOGIA:

La PTT se debe a la deficiencia de la metaloproteasa ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, Member 13) encargada de escindir multímeros de factor de von Willebrand (FvW) que puede ser congénita (síndrome

de Upshaw Schulman) o inmunomediada (PTTi). La disminución severa de ADAMTS13 conlleva la formación de microtrombos hialinos ricos en plaquetas que ocluyen la microvasculatura. Se produce por tanto, un **daño por alteración de la perfusión tisular** en forma de isquemia que puede afectar a todos los órganos, presentando especial predilección a nivel de sistema nervioso central (SNC), riñones y corazón. Asimismo el consumo de plaquetas lleva a **plaquetopenias** severas con el correspondiente riesgo de sangrado. La obstrucción del pequeño vaso provoca también la lisis de los hematíes durante la circulación produciendo una **hemólisis mecánica**.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS PTT

Deberíamos sospechar una PTT cuando un paciente presente anemia hemolítica microangiopática (AHMA) coombs directo negativa con trombocitopenia, disfunción orgánica (especialmente en aquellos con clínica neurológica) y ausencia de otras causas. El diagnóstico definitivo de PTT requiere de una actividad de ADAMTS13 < 10%.

ACTUACIÓN URGENTE ANTE LA SOSPECHA DE MAT

Anamnesis y exploración física: Averiguar cuándo empezaron los primeros síntomas (astenia, coluria, gingivorragia...) por mínimos que sean; búsqueda de diátesis hemorrágicas (petequias o hematomas); realizar una exploración neurológica completa.

Ante la sospecha de PTT debe realizarse de inmediato: 1) Hemograma completo y coagulación (TP, TTPA, fibrinógeno); 2) Prueba de antiglobulina (Coombs) directa; 3) Reticulocitos y frotis

de sangre periférica con recuento de esquistocitos; 4) Bioquímica con ionograma, función renal y hepática, parámetros de hemólisis (bilirrubina total y LDH); 5) Sedimento urinario; 6) troponinas; 7) Extracción de muestras de sangre recogidas en citrato sódico para el estudio de ADAMTS13 (antígeno, actividad y/o anticuerpos) antes de iniciar la infusión de plasma o los recambios plasmáticos terapéuticos.

Lo antes posible se completará con las siguientes determinaciones (según sospecha diagnóstica): 1) Completar bioquímica con función hepática completa, parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina total, directa e indirecta, haptoglobina) 2) Vitamina B12 y ácido fólico (en algunos casos valorar el estudio de homocisteína en plasma, así como los niveles plasmáticos y urinarios de ácido metilmalónico); 3) Serologías: HBsAg, anti-HBc, anti-VHC, VIH; 4) Estudio del complemento: C3, C4, CH50 (Si sospecha de Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) ampliar con factor I, factor H y factor B, anticuerpos anti-factor H y genes de proteínas del complemento); 5) Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-ENA y antifosfolípido; 6) Shiga toxina y cultivos de heces, si hay clínica digestiva (diarrea, cambios en los deposiciones ...); 7) Despistaje de neoplasia con marcadores tumorales específicos y TAC.

Debido a que el resultado de la actividad de ADAMTS13 generalmente se demora unos días y es posible que esta prueba no esté disponible en entornos de escasos recursos, tenemos que tomar las primeras decisiones terapéuticas basándonos en la anamnesis, exploración y las pruebas analíticas de urgencia

comentadas. Puede ser útil calcular el riesgo de MAT secundaria a un déficit severo de ADAMTS13 mediante escalas como el PLASMIC score. Todo ello nos permitirá valorar la necesidad o no de tratamiento de emergencia, en función que tengamos una alta, moderada o baja sospecha de PTT (figura 1).

Tabla 1. PLASMIC score es una escala de 7 ítems diseñada por Harvard TMA Research Collaborative Registry para conocer la probabilidad de que una MAT sea secundaria a un déficit severo de ADAMTS13.

	PUNTOS
Plaquetas < 30.000 x 10E9/L	1
Hemolisis (reticulocitos > 2.5%, o haptoglobinas indetectables, o bilirrubina > 2mg/dL)	1
No cáncer activo	1
No historia de trasplante de órgano sólido ni de progenitores hematopoyéticos	1
Volumen corpuscular medio < 90 fl	1
INR < 1.5	1
Creatinina < 2 mg/dL	1

Score 0-4 riesgo bajo; score 5 riesgo intermedio; score 6-7 riesgo alto.

ALTA SOSPECHA DE PTT Y / O CLÍNICA GRAVE:

A. Terapia de reposición de ADAMTS13.

Se deben iniciar los recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) lo antes posible, idealmente antes de las 4 horas y nunca superadas las 10 horas. La colocación de un catéter venoso central (CVC) de mínimo 8,5 Fr será la primera opción para la realización del RPT. Se recambiarán 1,5 vollemias plasmáticas durante mínimo 3 días y luego se pasará a 1 volemia siempre que no haya empeoramiento clínico o analítico. Se realizará un procedimiento diario hasta la remisión.

Si se prevé un retraso en el tratamiento de más de 4 horas, infundir plasma inmediatamente (mínimo de 10 ml/kg llegando hasta 20 ml/kg idealmente, según tolerancia); realizando los RPT tan pronto sea posible.

B. Inmunosupresión.

B.1 Corticosteroides. Habitualmente se usan dosis de prednisona 1mg/Kg/día (o equivalente) a ser posible después de los RPT. Tras conseguir la remisión, se iniciará un descenso rápido.

B.2. Considerar Rituximab. Habitualmente se utiliza la pauta de 375mg/m² semanal (4 dosis) después del RPT. Ha demostrado su eficacia sobre todo para prevenir las recaídas (hasta un 40% de los pacientes tras el primer brote), pudiendo acortar el tiempo hasta la remisión. Se trata de un medicamento bien tolerado, sin haberse observado una mayor tasa de infecciones en los pacientes con PTTi. Su actual rol es aún una cuestión de debate, posicionándose en la mayoría de guías / recomendaciones como un fármaco de primera línea para todos aquellos pacientes con

diagnóstico confirmado de PTTi, tanto si se trata del primer episodio como de una recaída.

Valorar el uso de Rituximab en aquellos pacientes con antecedentes de PTTi, que a pesar de no tener clínica ni parámetros compatibles con MAT, en el seguimiento vuelvan a presentar una actividad de ADAMTS13 <10% con el inhibidor positivo.

C. Inhibición de la interacción entre el FvW y las plaquetas.

Considerar Caplacizumab 10mg IV (dosis única antes de RPT) seguido de 10mg SC diario después de RPT, y mantener 30 días tras la suspensión de los RPT. Se trata de un nanocuerpo que se une al dominio A1 del FvW inhibiendo la adhesión plaquetaria. Su eficacia ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos (TITAN y HERCULES). Este fármaco ha demostrado reducir el tiempo hasta normalización del recuento plaquetar, y una reducción del endpoint secundario compuesto (muerte relacionada con PTTi, recurrencia, y/o ≥ 1 evento tromboembólico mayor). En estos estudios se observó una mayor tasa de sangrados muco-cutáneos no graves. Se está evaluando su eficacia y seguridad a largo plazo (post-HERCULES trial).

D. Tratamientos coadyuvantes.

D.1 Heparina profiláctica cuando las plaquetas sean superiores a 50.000.

D.2 Se dará tratamiento de apoyo si es necesario, planteándose la transfusión de hematíes según criterios de transfusión. La transfusión de plaquetas estará contraindicada de forma

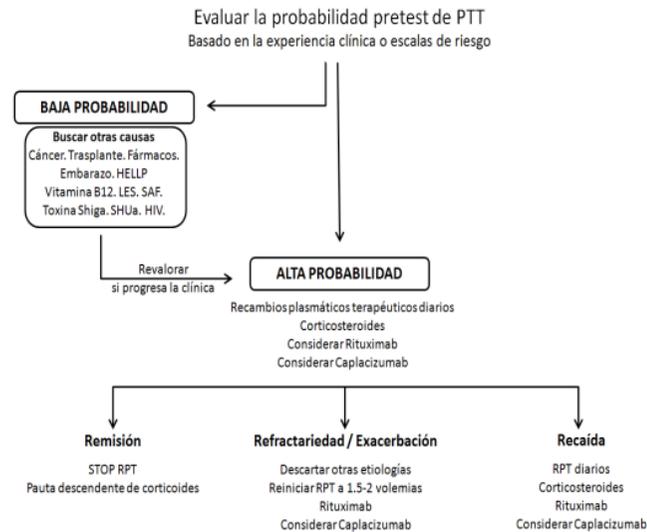
profiláctica, debiéndose plantear en caso de sangrado grave activo con plaquetopenia grado IV y/o necesidad de técnicas/procedimientos invasivos. La transfusión profiláctica de plaquetas previa a la colocación de una vía central se considerará en base al riesgo/beneficio y por lo tanto se recomienda que sólo se plantee si la cifra de plaquetas se encuentra por debajo de 15.000 plaquetas.

D.3. En aquellos casos refractarios, o si se produce un empeoramiento clínico a pesar de los fármacos descritos previamente, se pueden valorar otras alternativas: bolus de ciclofosfamida, vincristina, esplenectomía...

BAJA / MODERADA SOSPECHA DE PTT

- 1) Se ingresará el paciente para completar estudio de MAT con monitorización analítica y ampliación de las pruebas complementarias.
- 2) Si hay empeoramiento analítico y / o clínico y por tanto crece la sospecha diagnóstica hacia PTT / SHU, iniciar recambios plasmáticos actuando como ante alta sospecha.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento ante la sospecha de PTT



DEFINICIONES: **Respuesta clínica:** Recuento sostenido de plaquetas $\geq 150 \times 10^9 / L$ y LDH < 1,5 veces el límite superior de la normalidad y sin evidencia clínica de lesión orgánica isquémica nueva o progresiva. **Remisión clínica:** Respuesta clínica sostenida sin RPT y sin terapia anti-FvW por ≥ 30 días o con el logro de la remisión de ADAMTS13 (parcial o completa), lo que ocurra primero. **Exacerbación clínica:** Después de una respuesta clínica y

antes de una remisión clínica, el recuento de plaquetas disminuye < 150 x 10⁹ / L (con otras causas de trombocitopenia excluidas), con o sin evidencia clínica de lesión orgánica isquémica nueva o progresiva, dentro de los 30 días de suspender el RPT o la terapia anti-FvW. **Refractariedad:** Los pacientes no logran una respuesta clínica después de 5 sesiones de RPT o experimentan una mejora inicial seguida de una disminución en el recuento de plaquetas causada por PTTi mientras reciben RPT. Recaída clínica: Después de una remisión clínica, el recuento de plaquetas disminuye a < 150 x 10⁹ / L (con otras causas de trombocitopenia descartadas), con o sin evidencia clínica de nueva lesión orgánica isquémica. Una recaída clínica debe confirmarse mediante la documentación de una deficiencia grave de ADAMTS13.

BIBLIOGRAFIA:

1. Pascual-Izquierdo C, Del Rio-Garma J, de la Rubia J, Viejo A, Mingot E, Cid J, Solanich X, Fernández-Sojo J, Martín-Sánchez J, Hernández L, García-Gala JM, Alonso N, González V, Oliva A, Gómez-Seguí I, Goterris R, Guerra L, García-Candel F, Fernández-Docampo M, Antelo ML, Salgado-Barreira Á, Salinas R; Spanish Apheresis Group (GEA) and Spanish Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry (REPTT). Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher.* 2021 Mar 29.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18:2496–2502.
3. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017 Apr;4(4):e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28259520.
4. Picod A, Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci.* 2019 Jun;58(3):273-277. doi: 10.1016/j.transci.2019.04.012. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31018909.
5. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas MR, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021 Apr 8;137(14):1855-1861.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Miguel Ángel Torralba-Cabeza¹Julián Fernández Martín²¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza² Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo. Pontevedra

INTRODUCCIÓN

Definición: la enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva que comprende el conjunto de signos y síntomas que acontecen en los pacientes que presentan una anomalía congénita del metabolismo de los glucolípidos, acumulando Glucosilceramida (GC). Esta sustancia, que representa el último eslabón de la cadena de degradación de los lípidos complejos y procede fundamentalmente de las membranas de las células senescentes, se acumula en los lisosomas de los macrófagos tisulares debido al déficit de una enzima denominada Glucocerebrosidasa o β -glucosidasa ácida (EC 3.2.1.45). Por lo tanto, es una enfermedad sistémica que afecta a las células del sistema reticuloendotelial presentes en el hígado, bazo y médula ósea.

Clasificación: el subtipo clínico más frecuente de EG es el I (OMIM 230800) (90% de los pacientes) y se caracteriza por una marcada variabilidad en la expresión fenotípica, con pacientes que bien pueden estar asintomáticos o tener grave afectación visceral, pero en los que siempre falta la afectación neurológica (excepto

algunos casos con Parkinsonismo). El tipo II (OMIM 230900) o forma “neuronopática aguda” es menos común y se caracteriza por un fenotipo grave con deterioro rápidamente progresivo neurológico y visceral que causa la muerte en los primeros días o semanas de vida. El tipo III (OMIM 231000) forma “neuronopática subaguda” es menos rápidamente progresivo que el tipo II pero también implica problemas neurológicos y viscerales con la posibilidad de muerte prematura, aunque algunos pacientes llegan a la edad adulta.

Epidemiología: se trata de una enfermedad universal, con una prevalencia a nivel mundial en torno a 1/75000 recién nacidos, pero es mucho más frecuente en poblaciones como los judíos Ashkenazi (prevalencia entre 1/400-1/2500). Por otro lado, en poblaciones del norte de Suecia (Norrbotnian), Polonia y la población árabe Jenin se ha documentado una prevalencia relativamente elevada de EG con afectación neurológica.

FISIOPATOLOGÍA

Aspectos genéticos: el gen defectuoso es el GBA y está formado por 11 exones organizados en 7,6 Kb y se transcribe en un RNA mensajero de 2 Kb que da lugar a una proteína madura de 497 aminoácidos. Codifica la β -Glucosidasa ácida y se localiza en el cromosoma 1, en la región q21-31. Presenta un pseudogen (GBAP) muy cercano a 16 Kb en dirección 3' que comparte un porcentaje muy importante de la secuencia y dificulta su estudio. Actualmente la base de datos “The Human Gene Mutation Database” recoge más de 350 mutaciones. De éstas, más del 80% son sustituciones de un solo nucleótido y el resto corresponde a

alelos complejos. Los cuatro alelos mutados N370S (c.1226 A>G), L444P (c.1448 T>C), 84GG (c.84dupG) e ISV2+1 (c.115+1G>A) son los de mayor prevalencia a nivel mundial.

Aspectos químicos: la GC es el metabolito común en la síntesis y degradación de los gangliósidos y los globósidos (glucoesfingolípidos complejos). Su síntesis se lleva a cabo por la glucosilceramida sintetasa a partir de la UDP-glucosa y tras ella la GC es encaminada a formar parte de la membrana plasmática celular. En condiciones normales, cuando una célula muere la GC es degradada por la β -Glucosidasa ácida y sus componente reutilizados, pero en la EG el déficit de esta enzima hace que ésta se acumule en los lisosomas de los macrófagos tisulares dando lugar a las denominadas células de Gaucher.

Aspectos enzimáticos: en la EG pueden existir tres tipos de enzima β -Glucosidasa 1) las truncadas (por definición son las más graves), resultantes de deleciones o mutaciones que condicionan un codón de parada (sirva como ejemplo la Deleción de 55 bp en el Exon 9, que es una de las más frecuentes en la población española), 2) aquellas con descenso de la estabilidad proteica que afecta de modo grave a la proteína (como la L444P), generalmente encontradas en enfermos de Gaucher tipos 1, 2 y 3 de origen no judío y, 3) aquellas (como la N370S) con una estabilidad normal pero con una alteración del centro activo de la enzima y un moderado descenso de las constantes catalíticas (generalmente encontradas en pacientes de origen judío).

CLÍNICA

Debido a que el presente texto va destinado al Médico especialista en Medicina Interna, por razones obvias, solo se hará referencia a los signos y síntomas de la forma del adulto

EG Tipo I: se caracteriza por una gran variabilidad fenotípica, pudiendo encontrar pacientes con el mismo genotipo asintomáticos o bien aquellos que desarrollan al completo la enfermedad. Un porcentaje variable de pacientes relatan síntomas inespecíficos del paciente crónico pluripatológico pero la gran mayoría relatan dolor que viene condicionado por la afectación esquelética.

- **Afectación visceral:** la hepatoesplenomegalia es el signo más común (85% de los pacientes) y contribuyen a la sensación de saciedad precoz y dolor abdominal característicos de estos pacientes, así como a la anemia y trombopenia por hiperesplenismo. Algunos enfermos pueden desarrollar cirrosis e hipertensión portal.

- **Afectación de la médula ósea:** es debida a la invasión de la misma por las células de Gaucher contribuyendo a la anemia, trombocitopenia y/o leucopenia. La trombocitopenia es la manifestación más grave, pudiendo provocar sangrado.

- **Afectación esquelética:** su presencia hace que la EG sea grave por definición y está presente en el 85% de los pacientes. Pueden presentar: 1) u osteoporosis difusa, ó 2) expansión medular de fémur (deformidad en matraz de Erlenmeyer), huesos largos y costillas, ó 3) osteolisis localizada en huesos

largos, ó 4) necrosis avascular, esclerosis u osteítis en huesos largos, ó 5) destrucción difusa, colapso epifiseal en caderas, hombros, vértebras o sacroilíacas.

- Retraso en el crecimiento, sobre todo en los niños.

- **Manifestaciones respiratorias:** únicamente se dan síntomas relacionados con hipertensión pulmonar en pacientes esplenectomizados.

- **Manifestaciones cardíacas:** se han descrito casos aislados de miocardiopatía restrictiva por invasión del miocardio o de pericarditis.

- **Manifestaciones neurológicas:** puede aparecer polineuropatía periférica (muchas veces relacionada con déficit de B12) y predisposición a padecer Parkinsonismo.

- **Cáncer:** está incrementado el riesgo de mieloma y carcinoma de colon.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico: tal y como ocurre en todas las enfermedades minoritarias, la base del diagnóstico para la EG viene condicionada por una minuciosa anamnesis y exploración física, incluyendo los antecedentes familiares. El estudio bioquímico y hematológico, junto a los datos radiológicos y la identificación de células de Gaucher en el aspirado medular, permiten la sospecha clínica de esta entidad. La EG deberá investigarse en todo paciente

que presente Esplenomegalia y Trombopenia, especialmente si aqueja dolor óseo. Además deberían ser cribados para la misma aquellos enfermos con: 1) Mieloma y Gammapatía Monoclonal, 2) Parkinsonismo y Enfermedad de Cuerpos de Lewy, 3) elevación de la Ferritina con Índice Saturación normal, 4) Necrosis avascular de cadera o húmero en ausencia de tabaquismo, etilismo, toma de corticoides o anemia de células falciformes, 5) esplenectomía con dudosa indicación, 6) cirrosis hepática criptogenética o 7) hipoalfalipoproteinemia.

Diagnóstico enzimático: el diagnóstico de certeza exige en todos los casos la demostración de la deficiencia enzimática, utilizando para ello la determinación de la actividad de β -glucosidasa ácida en los leucocitos de la sangre periférica (o en fibroblastos cutáneos cultivados). Para ello se utiliza un sustrato artificial, el 4-metil-umbeliferil-B-D-glucopiranosido (4-MU Glc), de tal modo que una actividad por debajo del 15% respecto a los controles sanos representa el “patrón oro” para el diagnóstico. Esta técnica no permite distinguir a los sujetos portadores “sanos” de los no portadores y, además, no distingue entre las formas I, II y III. En los últimos años se ha generalizado el “test de gota seca” como método de cribado para la EG, ya que permite un procesamiento más cómodo de las muestras, reservando el ensayo convencional para aquellos test en los que el cribado haya sido positivo.

Biomarcadores: la Quitotriosidasa (QT) plasmática ha sido propuesta como un marcador de acúmulo de macrófagos en la enfermedad de Gaucher, ya que en los sujetos afectados se eleva su actividad entre 100 y 1000 veces que decrece con

el tratamiento. Aproximadamente un 35% de los pacientes presentan su actividad reducida a la mitad (en estos casos la actividad válida es la encontrada pero calculada por duplicado) y un 6% de la población tiene un déficit absoluto de QT. En estos casos puede usarse la quimocina de regulación y activación pulmonar (CCL18/PARC). Recientemente se ha descrito la Lisoglucozilceramida (LysoGL1) como un biomarcador con una especificidad y sensibilidad del 100% respectivamente, pero todavía se desconoce su utilidad práctica más allá del momento del diagnóstico.

Diagnóstico y asesoramiento genético: la EG es una condición autosómica recesiva. Por ello, una vez diagnosticado un paciente se debe llevar a cabo el estudio genético a todos los miembros de la familia para identificar las mutaciones en otros posibles sujetos -enfermos y portadores sanos- con la intención de establecer medidas de consejo genético.

TRATAMIENTO

Dedicaremos este capítulo al tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I. El abordaje terapéutico de la enfermedad de Gaucher tipo II y III es en esencia el mismo, pero, carente de efectos notables en la afectación del sistema nervioso central. A pesar del peso histórico en el tratamiento específico farmacológico en la enfermedad de Gaucher, existen discordancias entre grandes expertos acerca de el exacto enfoque en cada paciente. Ello aún hace mas obligado que el tratamiento de la enfermedad de Gaucher debe ser protocolizado y a ser posible incluido en registros multicéntricos. Tiene una faceta

no específica, multidisciplinaria, en la que están implicados hematólogos, neurólogos, pediatras, ortopedistas, nutricionistas, psicoterapeutas, un clínico coordinador experto, a ser posible un internista y otros especialistas a demanda.

- **Objetivos:** el tratamiento específico farmacológico tiene varias finalidades que han quedado reflejadas en un documento reciente del grupo Europeo de trabajo de la Enfermedad de Gaucher. Estos objetivos se resumen en: 1) Detener la progresión de la enfermedad. 2) Mejorar la función de los distintos órganos afectados. 3) Revertir las manifestaciones clínicas. 4) Prevenir el desarrollo de complicaciones y comorbilidades. 5) Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A día de hoy, el tratamiento es indefinido y no completamente curativo y ello condiciona una búsqueda permanente de alternativas terapéuticas. Se ha intentado imponer un concepto subjetivo de normalización en el manejo integral de la enfermedad de Gaucher pero, su estandarización aún está lejos de un consenso universal. Es indispensable una monitorización protocolizada del tratamiento en base a criterios clínicos, biomarcadores específicos, radiología y pruebas funcionales con el objeto de la toma de decisiones terapéuticas precoces si fuese necesario. Un ajuste de dosis o un cambio terapéutico a tiempo, pueden y deben ser opciones a seguir.

Recientemente, se ha llamado la atención sobre el impacto que puede tener la auto-valoración individual de cada paciente en la evolución de su enfermedad (PROMs/patient-reported outcome measurements), evaluando de forma subjetiva, síntomas, calidad

de vida, estado funcional y conceptos como astenia, fatiga y dolor. La irrupción de la medicina de precisión y medicina personalizada, elegir el mejor tratamiento en el mejor momento para un paciente concreto se imponen en las enfermedades lisosómicas en general y en el caso de la EG en particular. La tipificación basal de la gravedad, la velocidad de progresión, la afectación visceral y la variante genética patogénica identificada, deben inclinar la elección mejor en cada momento. Existen puntuaciones establecidas que ayudan a la toma de decisiones y escalas muy ajustadas para evaluar la respuesta al tratamiento.

Terapia de sustitución enzimática (TSE): el tratamiento “patrón oro” para la EG ha sido desde hace muchos años la TSE iniciada en 1991 y realizada en la actualidad con β -glucosidasa ácida recombinante macrófago-dirigida y con actividad demostrada en formas no-neuronopáticas. Existen dos tipos de enzimas comercializadas en la Unión Europea: Imiglucerasa y Velaglucerasa. Su seguridad, eficacia y efectividad se pueden considerar equivalentes. El inicio del tratamiento de forma precoz y antes del daño fundamentalmente esquelético, lleva a una mejoría dramática y una práctica normalidad, únicamente condicionada por la necesidad de seguir un tratamiento “a vida”. Diferentes pautas de dosificación han sido propuestas a lo largo del tiempo, mostrando, todas ellas, mejoría y/o normalización de los parámetros hematológicos y viscerales. Después de seis meses de iniciado el tratamiento, una mejoría significativa se contempla en los cuatro clásicos parámetros claves de la enfermedad. Puede existir un retraso en la mejoría plaquetaria que exija corrección de dosis en aquellos pacientes en protocolos

de baja-dosis. La TSE, como gran molécula que es, está sometida a limitaciones de reacciones de hipersensibilidad, difusión celular e inmunogenicidad. No traspasa la barrera hematoencefálica. Aspectos como refractariedad a un tipo de tratamiento, inmunogenicidad, desarrollo de anticuerpos anti-molécula o pobre respuesta, deben ser contemplados y a veces ser motivo de análisis y modificación. La terapéutica farmacológica enzimática de la enfermedad no tiene impacto en lesiones líticas, infartos óseos o osteonecrosis. Tampoco, en visceromegalias masivas cuando se han establecido fenómenos fibróticos y por supuesto, no es efectiva en las formas neuropáticas de la EG. Se ha demostrado un efecto muy positivo en el desarrollo ponderal de los niños y también un efecto favorable en el curso del embarazo.

En cuanto a la posología, la experiencia obtenida después de décadas de utilización ha demostrado la posibilidad de utilización de dosis e intervalos diferentes según el fenotipo clínico que presente cada paciente. La máxima médica de utilizar la mínima dosis efectiva mas que la máxima dosis tolerada, es de difícil aplicación en tiempos de medicina personalizada. Pueden clasificarse de entrada los pacientes en base a escalas de gravedad y con el matiz de su edad y tomar decisiones coste-efectivas y eficientes a la hora de iniciar un tratamiento. Una buena clasificación de gravedad podría ser:

- Pacientes adultos estables.
- Pacientes con enfermedad grave y progresiva o pacientes con variantes de alta patogenicidad.
- Niños.

La decisión de la dosis de inicio según metaanálisis de uso en vida real se muestra a continuación. Las dosis son equiparables entre las distintas enzimas disponibles.

- Enfermedad leve o situación estable: dosis de 15-60 UI/kg de peso cada 2 semanas.
- Enfermedad moderada/grave/progresiva/comorbilidades: 60-120 UI/kg de peso cada 4 semanas.

Estas pautas deben ser individualizadas y pueden ser escaladas o desescaladas según evolución. Un intercambio entre las distintas enzimas ha sido planteado en caso de no tolerancia, inmunogenicidad o pobre respuesta.

- **Fármacos reductores de sustrato (TRS):** el tratamiento con fármacos reductores de sustrato de inició en 2002 con el Miglustat. La elegibilidad inicial del tratamiento , tanto en Europa como en Estados Unidos, quedaba restringido a la imposibilidad de utilización de tratamiento sustitutivo enzimático. Su perfil de tolerabilidad y sus efectos adversos digestivos y neurológicos (hasta un 43% de pacientes), hacen que este fármaco haya sido relegado por la mayoría de los expertos y sea utilizado de forma excepcional.

El Eliglustat, tratamiento de reducción de sustrato aprobado en 2014 como primera línea de tratamiento en pacientes con fenotipo CYP2D6- metabolizador compatible (mas del 90% de pacientes), se ha puesto al mismo nivel de salida que la terapia enzimática sustitutiva, en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I. La experiencia acumulada en los ensayos, con cientos de

pacientes incluidos y evaluados a diez años, ha consolidado a este tratamiento como una excelente opción. Existe a día de hoy cierta controversia acerca de su utilización al mismo nivel que la terapia de sustitución enzimática, pero considerando su posología oral, su tolerabilidad, el perfil de seguridad con escasos efectos adversos, su falta de inmunogenicidad y ello, en un momento de elección personalizada, se puede pensar en su utilización de inicio en pacientes susceptibles. Un estudio cardiológico basal y con control anual, es obligado. Hay que instruir a las mujeres fértiles de su no conveniencia en embarazo y vigilar las posibles interacciones medicamentosas.

- **Otros tratamientos del futuro:** algunas moléculas como el Ambroxol a dosis altas y con efecto chaperona, han mostrado su efecto parcial en la mejoría de algunos aspectos neurológicos de la EG neuronopática. Otros estudios con otras moléculas y la terapia génica en todas sus variantes, presentan resultados preliminares alentadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beutler E, and Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver, CR.; Beaudet, AL.; Sly, WS.; Valle, D., editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3635-3668.
2. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, and Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989; 4: 87-96.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
4. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011; 86:110-5.
5. Cozma C, Cullufi P, Kramp G, Hovakimyan M, Velmishi V, Gjipopulli A, et al. Treatment Efficiency in Gaucher Patients Can Reliably Be Monitored by Quantification of Lyso-Gb1 Concentrations in Dried Blood Spots. *Int J Mol Sci* 2020 (21); 4577: doi:10.3390/ijms21134577
6. Mistry P, Balwani M, Charrow J, Kishnani P, Niederau C, Lisa H, et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol* 2020; 95: 1038–46
7. Biegstraaten M, Cox T, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histede T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68: 203–8
8. Dinur T, Istiti M, Frydman D, Becker-Cohen M, Szer J, Ari Zimran A, et al. Patient reported outcome measures in a large cohort of patients with type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 284

ENFERMEDAD DE FABRY

Miguel Ángel Barba Romero

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete

INTRODUCCIÓN

Definición: la enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad por depósito lisosómico de esfingolípidos, de transmisión ligada al cromosoma X, originada por la actividad deficiente de la enzima lisosómica α -galactosidasa A (GLA). La ausencia de actividad, o una actividad deficiente de la enzima, conduce a la acumulación de su principal substrato, la globotriaosilceramida (Gb3), y otros glicoesfingolípidos relacionados fundamentalmente su forma deacetilada (liso-Gb3 o globotriaosilesfingosina), en el plasma y los lisosomas de los vasos y prácticamente todos los tejidos y órganos. El depósito de Gb3 provoca un aumento del tamaño de las células y disfunción en las mismas. Este depósito excesivo de lípidos, y la reacción bioquímica y celular que conlleva, se pueden manifestar clínicamente bien como hipertrofia de algunos órganos, por ejemplo, el corazón, o bien por una disfunción que finalmente origina insuficiencia orgánica en otros, como sucede con el riñón.

Epidemiología: la incidencia y prevalencia de la EF siguen sin conocerse con exactitud. La existencia de formas clínicas atípicas, en ocasiones simuladoras de otros procesos patológicos, conlleva una elevada proporción de diagnósticos iniciales erróneos. Además, existen variantes oligosintomáticas generalmente de

diagnóstico tardío. Publicaciones previas basadas en nuestro entorno geográfico habían descrito una incidencia de 1 caso por aproximadamente cada 500.000 habitantes. Debido al desarrollo y disponibilidad de nuevos métodos de análisis de la actividad de la GLA, fáciles de usar y de menor coste, en algunos trabajos más recientes se obtienen prevalencias de hasta 1 caso por alrededor de 1.600 recién nacidos varones, con un predominio de mutaciones responsables de formas de inicio tardío de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

Aspectos genéticos: a diferencia de otras enfermedades de depósito lisosómico, cuyo modo de herencia es autonómico recesivo, la EF y la enfermedad de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II), se transmiten ligadas al cromosoma X. La transmisión de dichos trastornos implica que todos los varones enfermos (hemicigotos) transmitirán el gen defectuoso a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos. Así mismo, las mujeres que porten un cromosoma X afectado (heterocigotas) tienen en cada gestación un 25% de probabilidad de transmitir el gen mutado a su descendencia, con independencia del sexo de esta. La enzima GLA, se codifica por un único gen (gen *GLA*) que se halla alojado en el brazo largo del cromosoma X, localizado en Xq22.1-22.3. El gen *GLA* se compone de 7 exones, que comprenden 12.436 pares de bases. Se han registrado más de 800 mutaciones diferentes de dicho gen en la Human Genetic Mutation Database, la mayoría de las cuales son mutaciones “privadas” o particulares de una familia, predominando las mutaciones de sentido erróneo de lectura (*missense*) o sin sentido (*nonsense*).

Aspectos enzimáticos: la amplia distribución visceral del depósito de Gb3 en la EF condiciona una afectación multisistémica. Los varones hemicigotos (y algunas mujeres heterocigotas) expresan una actividad enzimática extremadamente baja, en muchas ocasiones prácticamente nula, y es en ellos donde plenamente se expresa el fenotipo denominado “clásico” de la enfermedad, con manifestaciones clínicas que comienzan en la infancia o al inicio de la adolescencia. Los marcadores clínicos más específicos de dicho fenotipo son el dolor neuropático, los angioqueratomas cutáneos y la córnea *verticillata*, con el desarrollo posterior de otras manifestaciones como una miocardiopatía, alteraciones del ritmo cardíaco, insuficiencia renal progresiva e ictus, principalmente.

CLÍNICA**Neuropatía dolorosa**

Se han descrito diversos tipos de cuadros dolorosos en los pacientes con una EF. Unos son accesos de dolor episódico, intenso y urente, de minutos, horas e incluso días de duración. Dichos episodios se inician en las regiones más distales de las extremidades y en ocasiones el dolor se irradia proximalmente. Son las denominadas “crisis de Fabry”. Estas crisis generalmente se desencadenan por el ejercicio, el cansancio, el estrés emocional o cambios rápidos en la temperatura y humedad ambientales. Así mismo, pueden acompañarse de fiebre (síntoma frecuente en estos pacientes, de carácter recurrente e irregular, con mayor prevalencia en la infancia y adolescencia) y artralgias, lo que explica que puedan fácilmente confundirse con manifestaciones de otras enfermedades reumáticas o del tejido conectivo. La frecuencia y

severidad de las crisis tienden a disminuir con la edad.

En otras ocasiones, el dolor es continuo, sordo y lacerante, sin accesos o crisis. Junto al dolor los pacientes pueden presentar un cuadro más o menos persistente de parestesias, descritas como quemazón o pinchazos, localizadas preferentemente en las manos y los pies, denominadas acroparestesias.

Lesiones en piel y anejos

El signo más precoz que puede hallarse en la exploración física de un paciente con una EF son las clásicas lesiones cutáneas, denominadas angioqueratomas. Dichas lesiones aparecen en la niñez o en los primeros años de la adolescencia y suelen aumentar en número y tamaño con la edad. Consisten en pequeñas angiectasias de color rojo oscuro o azulado, ocasionadas por el depósito de Gb3 en el endotelio de los vasos dérmicos, en ocasiones con discreta hiperqueratosis asociada. Pueden encontrarse de manera aislada o bien en agregados, localizados preferentemente en la región inferior del tronco, nalgas y zona genital (por lo que a veces pueden pasar desapercibidas tanto para el paciente como para el médico), aunque también pueden observarse en mucosas. Así mismo, la anhidrosis o hipohidrosis es un hallazgo precoz y casi constante en estos pacientes, originando intolerancia al ejercicio o a los ambientes calurosos.

Manifestaciones renales

Previo al desarrollo de la terapia de sustitución enzimática (TSE), la afectación renal en la EF era la primera causa de mortalidad en estos pacientes. Durante la infancia y la adolescencia pueden observarse en el sedimento urinario cilindros, micro hematuria

y lipiduria, con los típicos glóbulos lipídicos con refringencia en “Cruz de Malta” bajo luz polarizada. Con posterioridad aparecen microalbuminuria, alteraciones en la capacidad de concentración de la orina, proteinuria y una alteración en la capacidad de secreción y reabsorción tubular, que en ocasiones genera un síndrome de Fanconi. De manera ocasional se observa una resistencia tubular a la vasopresina que origina un cuadro de diabetes insípida nefrogénica. Sin tratamiento específico el deterioro gradual del filtrado glomerular aparece generalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, secundario a fenómenos de fibrosis y esclerosis glomerular, junto con atrofia tubular, lo que desemboca en una insuficiencia renal terminal que requiere tratamiento sustitutivo con hemodiálisis o trasplante renal. La magnitud de la proteinuria que presentan los pacientes se correlaciona con la progresión de la nefropatía.

Manifestaciones cardíacas

La miocardiopatía en la EF es clásicamente más de carácter hipertrófico que restrictivo. En los estadios iniciales se observa un remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, lo que ocasiona una disfunción diastólica leve. Con posterioridad irá progresando a una hipertrofia concéntrica (de predominio septal y en la pared posterior), que finalmente conduce a una disfunción, tanto sistólica como diastólica. En los estadios iniciales de la afectación cardíaca, los estudios realizados con la técnica de *doppler* tisular pueden poner de manifiesto alteraciones en las velocidades de contracción y relajación dentro de la fibra muscular miocárdica. Dichos hallazgos se observan mucho antes del desarrollo de la alteración estructural, por lo que en el momento actual

son considerados un marcador precoz del desarrollo de la miocardiopatía. Así mismo las nuevas técnicas de imagen de RMN cardíaca basadas en técnicas de T-1 *mapping* pueden valorar el contenido lipídico en el miocardio dando información de manera precoz de la evolución de la miocardiopatía, antes del desarrollo irreversible de áreas fibróticas.

Los pacientes pueden presentar clínica de disnea, palpitaciones o dolor torácico anginoso, bien por vaso espasmo o por enfermedad oclusiva coronaria. El engrosamiento y distorsión del aparato valvular origina en adultos insuficiencia valvular, de manera especial en la válvula aórtica, aunque generalmente con escasa repercusión clínica. La complicación más grave que pueden presentar los pacientes son las arritmias secundarias a la infiltración por Gb3 del tejido de conducción. El acortamiento del intervalo PR del electrocardiograma es considerado como uno de los signos precoces de dicha infiltración, y se ha relacionado con el desarrollo de taquiarritmias y muerte súbita de los pacientes. Se han descrito todo tipo de trastornos del ritmo en los pacientes con una EF, como bloqueos aurículo-ventriculares, bloqueos de rama, fibrilación auricular, taquicardias supra ventriculares y ventriculares. Así mismo, es frecuente, además, encontrar en los pacientes con una EF una hipertensión arterial, con datos de mal control de cifras de tensión arterial hasta en la mitad de los pacientes.

Afectación cerebrovascular

Los pacientes con una EF presentan ictus y accidentes isquémicos transitorios con una frecuencia superior a la de la población

general, con una predilección por la afectación de los territorios vasculares posteriores. Así mismo, la EF puede ser la causa subyacente en los pacientes que presentan un accidente cerebrovascular criptogenético, sobre todo en los más jóvenes, con una frecuencia mayor de la esperada.

Tanto la miocardiopatía, con la predisposición a arritmias como potencial fuente de émbolos, como la afectación preferente de los pequeños vasos intracraneales, están involucrados en la patogenia de dichos episodios. Además, pueden jugar un papel importante la disfunción endotelial y el estatus procoagulante observado en algunos pacientes. Se ha observado con frecuencia en estos pacientes la existencia de una arteriopatía con dilatación y tortuosidad de los vasos del territorio vertebro-basilar, acompañándose de alteraciones regionales en la perfusión intracraneal.

Los estudios de imagen (Resonancia Nuclear Magnética –RNM-) realizados a los pacientes con una EF ponen de manifiesto una variedad de lesiones, incluso en pacientes sin clínica de episodios vasculares, que progresan con la edad. Se han descrito lesiones en la sustancia blanca periventricular, microhemorragias, infartos corticales e infartos lacunares profundos tanto en la sustancia gris como en la blanca. Todo ello explica la variada clínica que pueden expresar los pacientes, desde sintomatología focal, con patrón variable de evolución temporal, como la existencia de crisis convulsivas, e incluso el desarrollo en su evolución de una franca encefalopatía vascular con aparición de trastornos cognitivos de distinta gravedad.

Manifestaciones en el aparato digestivo

Las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes ya desde la infancia, aunque generalmente infravaloradas. Se atribuyen al depósito de glicosfingolípidos en los ganglios del sistema nervioso autónomo, mucosa del intestino delgado, plexos mientéricos y vasos mesentéricos. Recientemente se está comenzando a explorar el papel de la liso-Gb3 sobre la microbiota de los pacientes con una EF y su participación en sus manifestaciones no solo digestivas sino también sistémicas. Los pacientes suelen aquejar molestias de plenitud posprandial con saciedad precoz (más frecuente en adultos), o bien cuadros de dolor abdominal cólico, junto con náuseas, vómitos y deshechos diarreicos ocasionales (más frecuentes en niños). Todo ello conduce con no poca frecuencia a hiporexia, baja ingesta y problemas nutricionales.

Afectación ocular

El examen oftalmológico con lámpara de hendidura pone de manifiesto la típica queratopatía secundaria al depósito de Gb3 en las células del epitelio basal, denominada córnea *verticillata*, que no produce alteraciones en la visión y que puede encontrarse tanto en varones hemigigotos como en mujeres heterocigotas, lo que puede facilitar la identificación de éstas. Así mismo, en los varones hemigigotos puede observarse una típica catarata subcapsular posterior (“catarata de Fabry”), considerada como patognomónica. También se ha descrito en estos pacientes una tortuosidad vascular tanto en los vasos de la retina como conjuntivales, cuya presencia parece correlacionarse con una afectación más severa de la enfermedad.

Afectación auditiva y vestibular

Es un hallazgo relativamente reciente que estos pacientes tienen con una frecuencia elevada una hipoacusia progresiva, de características neuro-sensoriales, y en ocasiones episodios de sordera súbita. De igual manera, los pacientes pueden presentar cuadros de vértigo periférico y acúfenos.

Manifestaciones en el aparato locomotor

Los pacientes con una EF aquejan con frecuencia sintomatología muscular como calambres, mialgias y fatiga. Se ha constatado que existen alteraciones estructurales en la musculatura esquelética de los pacientes, dependientes de la edad, y que consisten en el depósito de glicoesfingolípidos de localización subsarcolémica, además de en los vasos intramusculares, observándose un reemplazo del tejido muscular por otro de carácter fibro-adiposo. Además de cuadros dolorosos articulares de carácter inespecífico, se ha descrito en estos pacientes desde una “clásica” artropatía interfalángica distal en los dedos de las manos, que origina una deformidad en flexión de dichas articulaciones hasta entesopatías, necrosis ósea avascular y una elevada incidencia de osteopenia y osteoporosis en estudios densitométricos.

Otras manifestaciones clínicas

La afectación pulmonar de la EF se manifiesta con disnea de esfuerzo, tos crónica o sibilantes. Los estudios funcionales respiratorios realizados a estos enfermos muestran datos de obstrucción al flujo aéreo, con una prevalencia mayor de la esperada tras ajustar por edad, sexo y hábito tabáquico, y que progresa con la edad.

Los enfermos con una EF presentan con elevada frecuencia trastornos afectivos, sobre todo cuadros depresivos, en muchos casos no diagnosticados, y que pueden estar condicionados por el impacto emocional de los síntomas somáticos que tienen y las limitaciones que conllevan en todos los aspectos de su vida. Por todo ello, los pacientes con una EF manifiestan un deterioro en su calidad de vida, mayor aún que el observado en sujetos afectados por otras enfermedades crónicas.

Los pacientes con una EF pueden presentar un edema afectando con preferencia a las extremidades inferiores, sin hipoproteinemia o varices asociadas, que es secundario a afectación linfática. Aunque al inicio puede ser reversible, el depósito progresivo de glicoesfingolípidos en los vasos y ganglios linfáticos acaba originando un linfedema permanente.

También se han descrito rasgos dismórficos faciales en una elevada proporción de los varones hemicigotos, confiriéndoseles una facies de aspecto acromegaloide

Variantes atípicas

En los últimos años se han descrito lo que se ha denominado como “variantes atípicas” de la enfermedad, fenotipo “no clásico”, fenotipo “atenuado” o fenotipo “de inicio tardío”. En dichos casos los pacientes, o bien no tienen o tienen pocos signos o síntomas clásicos de la enfermedad, pero presentan manifestaciones predominantemente confinadas a un órgano o sistema. En dichos casos los pacientes presentan actividades enzimáticas residuales más elevadas (en la mayoría de los casos debidas a mutaciones

“sin sentido” o de ajuste). Dichas formas debutan mucho más tarde que las formas “clásicas”, entre la cuarta y la sexta década de la vida, con un diagnóstico que muchas veces se realiza de forma “casual” o inesperada en la búsqueda de otras entidades nosológicas.

La variante atípica con más frecuencia encontrada en la literatura es la denominada “variante cardíaca”. Los que presentan esta variante suelen encontrarse asintomáticos durante la mayor parte de su vida, y alrededor de la sexta década de vida debutan con hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones electrocardiográficas, insuficiencia mitral e incluso infartos de miocardio. En algunos de ellos se puede observar una proteinuria ligera, por depósito de Gb3 en los podocitos, siendo excepcional el desarrollo de insuficiencia renal. Estudios recientes de búsqueda de EF oculta en poblaciones de alto riesgo de padecerla, han consolidado que la EF debe buscarse en todos aquellos pacientes que presenten una hipertrofia miocárdica de origen no aclarado.

También se han publicado casos con manifestaciones de la enfermedad confinadas al riñón, lo que ha sido denominado como una “variante renal” de la EF. Pero los estudios de cribado en casos de insuficiencia renal de origen criptogénico han mostrado una menor prevalencia de esta variante de lo que inicialmente se pensaba.

AFECTACIÓN CLÍNICA EN LAS MUJERES

Las expectativas generadas por el desarrollo de la TSE y la necesidad de realizar evaluaciones clínicas exhaustivas en

todos los pacientes candidatos a su administración, junto con la implementación de registros postcomercialización de los fármacos utilizados, supusieron un cambio en la visión de cómo la EF afectaba a las mujeres. Así, se pudo poner claramente de manifiesto que las mujeres presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas de la EF, con fenotipos de EF tanto “clásicos” como “no clásicos”, y con una heterogeneidad fenotípica mayor que la que expresan los varones hemicigotos. Pueden encontrarse mujeres aparentemente asintomáticas durante toda su vida, pero la mayoría desarrollará afectación típica de la enfermedad, principalmente cardíaca y cerebrovascular, aunque con un retraso en su aparición de unos 10 años en comparación con los varones. Además, dicha variabilidad, tanto en la extensión de la afectación orgánica como en la severidad, se correlaciona de manera positiva con la edad de las enfermas, lo que condiciona un impacto significativo en su calidad de vida.

Se ha postulado que el fenómeno de *Iyonización* (inactivación aleatoria de uno de los dos cromosomas X de la mujer en las fases iniciales de la embriogénesis) podría explicar, al menos en parte, la diferente expresividad clínica de la EF en las mujeres. Dicha inactivación genera un mosaicismo celular y tisular, con células que expresan una actividad enzimática de la GLA normal, siendo en otras escasa o nula. Con la edad, la posibilidad de que suceda una inactivación desequilibrada del cromosoma X aumenta de manera significativa, así como la aparición de diferentes patrones de inactivación entre tejidos. El incremento de una inactivación desequilibrada del X puede ser la causa que explique, al menos en parte, que la severidad de la enfermedad en las mujeres

amente de manera proporcional a la edad. En investigaciones recientes se ha demostrado que el grado de inactivación influye de manera significativa en el fenotipo y la historia natural de las mujeres con una EF.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico: el inicio en la infancia de los síntomas de la EF, al menos en los varones hemigigotos, obliga a realizar un diagnóstico precoz de dicho trastorno. Sobre todo, porque en la actualidad existe la posibilidad de su tratamiento específico con una TSE. Sin embargo, el reconocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en la práctica es un desafío clínico por múltiples razones.

La forma de debut de la enfermedad es heterogénea, los síntomas iniciales lo pueden ser también de otras enfermedades más comunes y, en los pacientes pediátricos, es infrecuente el desarrollo de una nefropatía o cardiopatía importantes. El retraso en su diagnóstico es aún significativo, y los pacientes a menudo tienen que visitar a diversos especialistas antes de ser correctamente diagnosticados. Si la realización de una historia clínica detallada, considerando la evolución cronológica de la enfermedad y los sistemas y órganos afectados, antecedentes familiares, exploración física completa y los resultados de las pruebas complementarias, hacen surgir la sospecha de encontrarnos ante una EF, es necesaria una confirmación bioquímica o genética.

Diagnóstico bioquímico: la demostración de una actividad deficiente de la GLA en plasma o leucocitos es el método de laboratorio de referencia utilizado para realizar el diagnóstico de una EF en los varones hemigigotos. Ocasionalmente, la actividad medida en plasma puede conducir a la realización de falsos diagnósticos, por lo que es aconsejable confirmarla en leucocitos. Debido a que casi la mitad de las mujeres presentan una actividad enzimática normal, se requiere la secuenciación del gen *GLA* y el hallazgo de una mutación patogénica para confirmar en ellas el diagnóstico.

Diagnóstico molecular (genético): el análisis habitual del gen *GLA* consiste en la secuenciación de la región codificante y las uniones exón-intrón. Un pequeño número de mutaciones, en general grandes duplicaciones, inversiones exónicas o mutaciones intrónicas, pueden requerir procedimientos más sofisticados (p.ej. estudio de RNA mensajeros). Como se ha comentado con anterioridad, predominan las mutaciones de sentido erróneo de lectura (*missense*) o sin sentido (*nonsense*). Así mismo, la gran mayoría de las mutaciones se consideran de carácter “privado”, es decir, cada familia presenta una mutación casi exclusiva. Por dicho motivo los estudios para hallar una correlación entre el genotipo con el fenotipo no han sido muy concluyentes en la EF. Con la mejoría de la accesibilidad para el diagnóstico molecular de la enfermedad, sobre todo en los estudios de cribado realizados en individuos con ictus, insuficiencia renal o hipertrofia miocárdica, pueden encontrarse variantes moleculares en el gen *GLA* no descritas en los pacientes con fenotipo clásico o asociadas a variantes tardías reconocidas, y que se les denomina “variantes

de significado incierto”, lo cual suponen un reto diagnóstico. En dichos casos es necesario llevar a cabo un exhaustivo trabajo de diagnóstico diferencial y para algunos autores es mandatorio el estudio ultraestructural con microscopía electrónica de biopsias de los órganos afectados, si es factible, para poder atribuir un carácter patogénico a dichas variantes.

Biomarcadores: la excreción urinaria elevada de Gb3 permite apoyar al diagnóstico en la mayoría de varones hemigigotos y mujeres heterocigotas. Pero la Gb3 en orina a veces no se encuentra aumentada en algunos pacientes con formas de inicio tardío de la enfermedad. Recientemente se ha encontrado que las concentraciones de lyso-Gb3, se encuentran elevadas en el plasma tanto de los varones como de las mujeres heterocigotas, incluso en aquellas con concentraciones de Gb3 dentro de valores normales-altos, lo que apoya que su determinación pueda convertirse en una herramienta en el diagnóstico de los pacientes con EF. Otras sustancias prometedoras como marcadores subrogados de disfunción orgánica precoz en la EF son la Cistatina C y el pro-BNP.

Diagnóstico prenatal: el diagnóstico prenatal de una EF, bioquímico o molecular, es técnicamente posible. Debido a la existencia de depósitos de Gb3 en los tejidos placentarios, la actividad de la GLA puede determinarse en las células de las vellosidades coriónicas (cultivadas o bien en las obtenidas de manera directa), en las células amnióticas cultivadas, y también en los leucocitos obtenidos de la sangre del cordón umbilical. Por razones éticas el diagnóstico prenatal ha sido siempre un tema

controvertido en los fetos de sexo femenino y, tras el desarrollo de la TSE, está comenzando a cuestionarse en los del sexo masculino, teniendo en cuenta que el desarrollo de los síntomas no comienza de manera inmediata tras el nacimiento y no hay aún pruebas concluyentes sobre cuál es el momento óptimo de iniciar dicha TSE.

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

Los pacientes con dolor neuropático se benefician de evitar las circunstancias que pueden desencadenar los episodios dolorosos, como son los cambios bruscos de temperatura y la realización de ejercicio físico extenuante. Las crisis de dolor neuropático y las acroparestesias se tratan con fármacos estabilizadores de membrana, como carbamacepina, gabapentina, fenitoína o duloxetina. Los angioqueratomas pueden beneficiarse de la terapia láser con argón, aunque algunas lesiones pueden ser recurrentes. Para la sintomatología gastrointestinal se ha utilizado la metoclopramida en el manejo del retraso en el vaciamiento gástrico y el enlentecimiento de la dinámica intestinal, con cierto éxito, junto a la realización de ingestas más frecuentes y de menor volumen. En relación con la afectación renal es necesario un control estricto de la presión arterial con fármacos de la familia de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina, útiles además por su papel como antiproteinúricos. Si la enfermedad progresa a una insuficiencia renal terminal se tendrá que recurrir a diálisis o trasplante renal.

No está claro que la anticoagulación sea útil para la prevención

de accidentes cerebrovasculares, aunque sí parece aceptado el uso de antiagregantes y estatinas. Debe aconsejarse el abandono del hábito tabáquico en los pacientes con una enfermedad de Fabry, así como buscar el tratamiento adecuado de los trastornos afectivos que con elevada frecuencia presentan.

Tratamiento dirigido a la corrección del déficit de actividad enzimática

Con el desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, que han posibilitado el obtener cantidades importantes de enzima, fue en el año 2001 cuando se pudo acceder en la práctica clínica a la TSE con el uso de la GLA recombinante.

En Europa existen autorizadas para su uso en la EF dos preparaciones enzimáticas, ambas administradas por vía intravenosa. Una de ellas, la agalsidasa alfa, obtenida de una línea celular inmortal de fibroblastos humanos y se administra a una dosis de 0'2 mg/kg cada 2 semanas. La otra preparación, la agalsidasa beta, obtenida de células de ovario de hámster chino, se administra a una dosis de 1 mg/kg, también cada 2 semanas. Tanto la seguridad como la eficacia de ambas preparaciones han sido estudiadas, en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, así como en los posteriores estudios abiertos de extensión de los dos fármacos.

Los resultados de dichos trabajos han demostrado un beneficio clínico significativo de la TSE, con reducción de la intensidad del dolor y de la frecuencia de las crisis dolorosas, descenso de la masa miocárdica, estabilización de la función renal, junto con

reducción de los depósitos tisulares de Gb3, que permite retrasar la progresión, o estabilizar la función y estructura orgánica, conllevando una mejoría de la calidad de vida de los pacientes. El mayor beneficio se ha observado cuando la TSE se ha iniciado en fases precoces de la enfermedad, antes de que se establezca un daño orgánico irreversible. Dichos resultados se obtienen tanto en el tratamiento de los varones hemocigotos, como en el de las mujeres heterocigotas.

En nuestro país existen unas recomendaciones para el inicio de la TSE en pacientes con una EF, basadas en la existencia de datos objetivos de afectación orgánica, así como en la existencia de cualquier síntoma que interfiera o deteriore la calidad de vida de los pacientes. Los criterios sugeridos para el inicio de la TSE son independientes de la edad y sexo de los pacientes, aconsejándose el tratamiento tan pronto como se identifiquen los primeros síntomas o signos de la enfermedad.

Otras terapias

Algunas mutaciones “sin sentido” en el gen de la GLA dan lugar a la producción de enzima inestable (fundamentalmente por alteraciones en su plegamiento), acumulándose en agregados y siendo degradada en el retículo endoplásmico, aunque conservando cierta actividad catalítica. Esta es la base conceptual para intentar el uso de pequeñas moléculas diseñadas para estabilizar dichas isoenzimas mutadas, protegiéndolas de su degradación y reforzando su actividad catalítica, siendo llamadas chaperonas. En el año 2016 la agencia europea del medicamento aprobó el uso de la 1-Deoxy-galactonojirimicina

(migalastat), para un subconjunto de mutaciones (denominadas como «susceptibles»). Dicho fármaco es activo por vía oral, administrándose cada 2 días y presenta mejoría del depósito de Gb3 en tejidos y sin inferioridad en la eficacia clínica frente a las mutaciones consideradas susceptibles.

Están en fase de desarrollo clínico agentes orales que reducen la generación de glucoesfingolípidos (tratamiento de reducción de substratos), como el lucerastat y formulaciones de agalsidasa de vida media prolongada, como la pegunigalsidasa alfa. La terapia génica para este trastorno ha sido investigada en modelos animales de EF, habiéndose iniciado ya algunos ensayos clínicos en humanos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3733–74.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Loenzo A, Kampmann C, et al. *Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey*. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 236–42.
3. Schiffmann R. *Fabry disease*. *Pharm. Ther*. 2009; 122: 65-77.
4. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero M-A, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. *Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey*. *J Med Genet*. 2006; 43: 347–52.
5. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. *JAMA*. 2001; 285: 2743-9.
6. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldeck S, et al. *Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A - replacement therapy in Fabry's disease*. *N Engl J Med*. 2001; 345: 9-16.

7. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. *Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease-A comprehensive review of the medical literatura. Genet Med.* 2010; 12: 668-79.

8. García de Lorenzo A. *Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. Med Clin (Barc).* 2011; 137: 178-83.

ENFERMEDAD DE POMPE

José C. Milisenda

Josep M. Grau Junyent

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Definición: la enfermedad de Pompe, glucogenosis tipo II o déficit de maltasa ácida (OMIM 232300, ORPHA 365), es una afección rara del almacenamiento lisosomal que se caracteriza por el acúmulo de glucógeno, principalmente en el tejido muscular esquelético y en la musculatura respiratoria. Los dos subtipos clínicos más frecuentes de la enfermedad de Pompe (EP) son la forma infantil y la denominada forma de inicio tardío.

Epidemiología: si bien su prevalencia no es conocida, la incidencia de la forma infantil se calcula alrededor de 1:130.000, mientras que la incidencia de la forma de inicio tardío es de 1:60.000. En base a estos datos en España debería haber cerca de 1.200 casos y a mediados de 2013 sólo había unos 100 casos documentados en un registro de ámbito estatal.

FISIOPATOLOGÍA

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. La enzima deficitaria es la α -1,4-glucosidasa ácida de los lisosomas. El gen de la α -glucosidasa se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3), con más de 350 mutaciones actualmente registradas. La más frecuente en pacientes caucásicos es IVS 1 (-13T>G). En relación con la fisiopatología de la enfermedad parece que no solo se trata de un depósito

lisosomal de glucógeno, sino que es posible que las vacuolas autofágicas tengan protagonismo patogénico hasta el punto de que en modelos experimentales se ha comprobado que si se inhibe la autofagia la terapia enzimática sustitutiva es más eficaz, y ya existen fármacos para inhibir la autofagia como cloroquina, rapamicina y bortezomib.

CLÍNICA

Forma de aparición tardía:

La presentación clínica es muy variable tanto por lo que respecta a la edad de aparición, como a la afectación orgánica, gravedad de la miopatía y ritmo de progresión. La enfermedad adopta un curso progresivo y su evolución no siempre se correlaciona con la edad de aparición. En la tabla 1 se refieren los datos clínicos más frecuentes en esta forma de EP. Uno de los datos guía es la debilidad muscular, mayor en la cintura pélvica con dificultades para subir escaleras o levantarse de una silla. La afectación es a su vez, más proximal que distal. Como quiera que estos síntomas iniciales no son específicos suele tardarse varios años en llegar al diagnóstico correcto, e incluso algunos pacientes han sido erróneamente diagnosticados durante años de distrofia muscular, polimiositis o miopatías inespecíficas. Es frecuente la afectación de músculos “planos” como el diafragma y los músculos de la pared abdominal inferior. Con respecto a esta última afectación al pedir a un paciente en decúbito que haga fuerza con la pared abdominal se comprueba como el ombligo se desplaza hacia arriba, traduciendo la debilidad de la musculatura de la parte inferior de la pared abdominal (signo de Beevor).

La flexo-extensión del cuello a menudo se ve comprometida al igual que puede detectarse cierto grado de ptosis palpebral (algunos pacientes tienen el diagnóstico erróneo de miopatía mitocondrial) y afectación de la lengua (comprobable al pedir al paciente que apriete la lengua contra los carrillos). Los cuádriceps por contra se hallan preservados.

En una historia clínica cuidadosa suele detectarse asimismo intolerancia al esfuerzo, mialgias y calambres, si bien estos últimos no se manifiestan de forma tan evidente como ocurre en la enfermedad de Mc Ardle. Otras manifestaciones clínicas clásicas que en ocasiones son la forma de presentación, son los problemas respiratorios, en particular la disnea de esfuerzo y la disnea en decúbito ya que la afectación diafragmática es muy frecuente. La existencia de problemas de esta naturaleza respiratoria en ausencia de los factores clásicos de neumatosis crónica debe hacer sospechar la existencia de la enfermedad. La asociación de la EP con la existencia de aneurismas intracraneales (en particular de las arterias basílicas) parece un hecho probado.

Nuevo fenotipo clínico:

La no recuperación total de la fuerza muscular en niños tratados con tratamiento sustitutivo enzimático parece depender al menos en parte, de la edad de inicio del tratamiento y de la gravedad de la participación muscular en el momento del diagnóstico. En algunos casos de formas infantiles de EP tratados con TSE se configura un nuevo fenotipo clínico. Se cree que la debilidad muscular residual que acontece en estos pacientes se debe en parte a que no se libera todo el enzima que se administra, sino que una parte se acumula

en los autofagosomas (ver introducción). El patrón característico de debilidad muscular en este contexto es evidente en músculos con mayor predominio de fibras de tipo II (donde más se acumulan los autofagosomas). Estos pacientes presentan debilidad de la musculatura facial, (incluso con ptosis palpebral), de los flexores del cuello, del tibial anterior y de los extensores de la cadera.

DIAGNÓSTICO

El principal reto es la sospecha clínica de la enfermedad en alguno de los escenarios citados en la tabla 1. La evaluación clínica debe contemplar la valoración de la fuerza muscular mediante la escala del Medical Research Council, u otra equivalente. Las enzimas clásicamente consideradas como “musculares” tales como creatinina (CK), aldolasa, lactatodeshidrogenasa (LDH) en incluso transaminasas (ASAT y ALAT) suelen estar elevadas en la EP, pero de forma inespecífica.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) son muy importantes. Debe medirse la capacidad vital forzada (CVF) en sedestación y en decúbito supino, ya que una disminución de más del 10% entre una y otra posición debe sugerir disfunción diafragmática propia de la EP (entre otras neuro y miopatías). De igual modo las PFR deben monitorizarse de forma periódica en el seguimiento clínico.

Los estudios electrofisiológicos pueden aportar algunos datos de miopatía (inespecíficos por otra parte) en músculos proximales. Mucho más interés tiene la RM muscular de cuerpo entero. Efectivamente, la técnica permite identificar la participación inadvertida de músculos como los paravertebrales o la propia

lengua. Asimismo, tiene interés en el seguimiento clínico de aquellos pacientes en los que se está administrando tratamiento enzimático sustitutivo. En la biopsia muscular pueden observarse acúmulos de glucógeno (fig. 1), pero la biopsia es normal hasta en un 30% de casos. La actividad de la fosfatasa ácida (una tinción histológica) aumentada es altamente sugestiva de la EP.

El diagnóstico de la EP se sospecha con la determinación de la actividad de la enzima en sangre seca (test de cribaje). Si los valores son deficitarios debe confirmarse el diagnóstico mediante el estudio de la actividad enzimática en linfocitos y/o el análisis molecular del gen de la α -glucosidasa.

TRATAMIENTO

Terapia de sustitución enzimática:

Los objetivos del tratamiento con la terapia de sustitución enzimática (TSE) son estabilizar o mejorar la función ventilatoria (la que puede conllevar mayor morbilidad y mortalidad a corto plazo) y hacer lo propio con la función motora.

La TSE se realiza con perfusiones de α -glucosidasa ácida humana recombinante. Este tratamiento se empleó por primera vez en el año 2000, siendo aprobado su empleo por la Agencia Europea del Medicamento en 2006 y por la FDA norteamericana en 2010.

El tratamiento con TSE puede detener o reducir el avance de la enfermedad. La experiencia en adultos es más limitada, pero existen pruebas suficientes que avalan que la TSE es eficaz.

Actualmente hay más de 300 pacientes tratados ya durante más de 3 años, y a grandes rasgos se puede decir que dos terceras partes mejoran o se estabilizan. Los factores de mal pronóstico de respuesta a la TSE son la necesidad de silla de ruedas y de soporte ventilatorio al inicio de tratamiento, una duración de los síntomas de la enfermedad superiores a 15 años y una capacidad vital inferior al 80% del valor previsto.

Antes de iniciar el tratamiento con TSE es necesario realizar una evaluación clínica y de laboratorio completas, ya que durante el tratamiento será necesario repetir algunas de las evaluaciones para monitorizar su eficacia. La dosis recomendada es la de 20 mg/Kg de peso administrada cada dos semanas por vía intravenosa. Puede por tanto, usarse un sistema “port-a-cath” para su administración. No hay evidencias que demuestren que el tratamiento en pacientes asintomáticos retrase el inicio de los síntomas ni tampoco hay evidencia sobre si se debe suspender el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se obtiene beneficio ni acerca de cuanto tiempo se debería esperar antes de retirar la TSE. Los comités de expertos en esta enfermedad sugieren que la retirada de TSE puede ser razonable cuando existan efectos secundarios graves, cuando exista comorbilidad grave que limite la esperanza de vida del paciente o cuando el propio paciente así lo decida. Estas y otras recomendaciones han sido publicadas recientemente en un documento de consenso europeo (Junio de 2017).

La utilización de la TSE es segura, en términos generales, si bien puede aparecer fiebre y reacciones alérgicas durante la infusión o en las horas posteriores. Estos cuadros deben tratarse de forma

habitual con antihistamínicos, corticoides e incluso adrenalina. Aunque muchos sino todos los pacientes tratados, desarrollan anticuerpos anti α -glucosidasa, ello no implica inhibición de la actividad enzimática.

Otros tratamientos:

La TSE ha ayudado a muchas personas sobre todo procurando una mejor calidad de vida, pero hay nuevos enfoques terapéuticos. Se ha investigado sobre la inhibición de la autofagia y modulación del mTORC1, terapia con chaperonas, estimulación de la exocitosis, etc, pero lo más relevante en la actualidad es la terapia con enzimas recombinantes de nueva generación (ERNG) y la terapia génica. El reto principal para encontrar una nueva enzima es que esta sea capaz de obtener un volumen de distribución mayor en el órgano diana (músculo esquelético), ya que la terapia actual solo logra que menos del 1% del *bolus* administrado llegue al músculo. Una de las ERNG se encuentra en fase 3, y existen otras también en investigación. Existe una gran lista de enfermedades candidatas para terapia génica, y la enfermedad de Pompe no es una excepción. La mayoría de los estudios se encuentran en fase 1-2 y esto probablemente sea el futuro. Por otra parte, es importante no descuidar aspectos de la dieta y del ejercicio ya que ambos pueden ayudar a modificar la historia natural de la EP, en particular la forma de inicio tardío. Una dieta rica en proteínas y pobre en hidratos de carbono, a la par que ejercicios aeróbicos submáximos son los recomendados en esta enfermedad.

La ayuda psicológica a pacientes y familiares tampoco debe olvidarse, existiendo diversas asociaciones españolas (Asociación Española de enfermos con glucogenosis), europeas e internacionales.

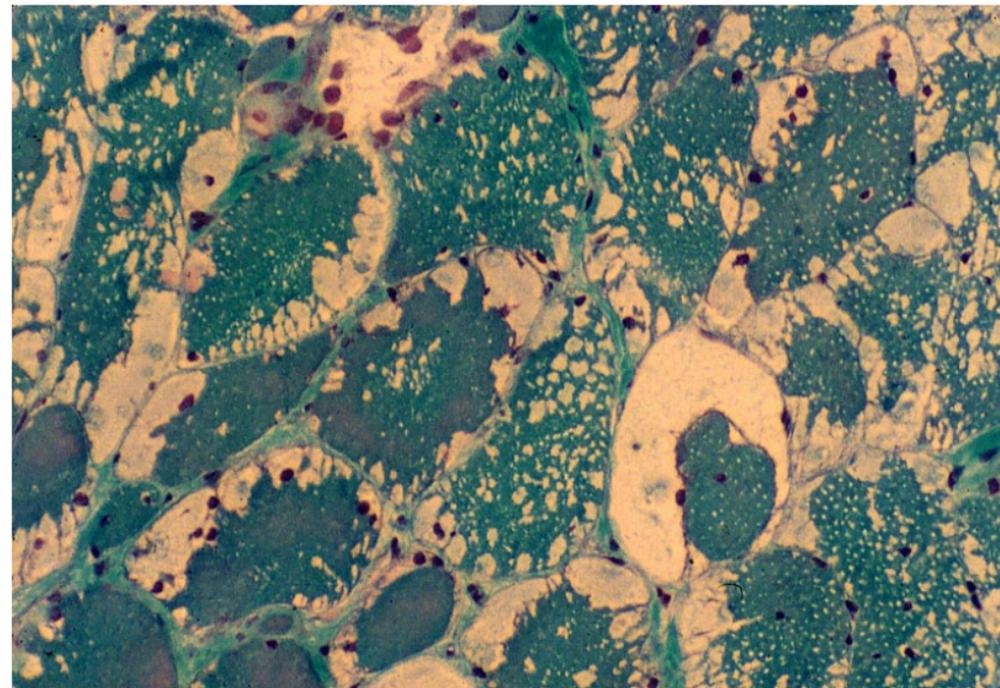
BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease>
2. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2012;54:497-507.
3. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforet P, Angelini C, Lachmann RH et al. European consensus for starting and stopping replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience *Eur J Neurol* 2017;24:3-17.
4. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K et al.. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following α -glucosidase treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* DOI 10.1007/s00415-016-8219-8
5. Laforet P, Petiot P, Nicolino M, Orlikowski D, Callaud C, Pelligrini N et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008;70:2063-6.
6. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GK et al. A randomized study of α -glucosidase in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-406.
7. Golsari A, Nasimzadah A, Thomalla G, Keller S, Gerloff C and Magnus T. Prevalence of adult pompe disease in patients with proximal myopathic syndrome and undiagnosed muscle biopsy. *Neuromusc Disord* doi.org/10.1016/j.nmd.2017.12.001.
8. Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules*. 2020 Sep 18;10(9):1339.

Tabla 1.
Datos clínicos en la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Sistema musculoesquelético:
Debilidad progresiva de cinturas (EEII>EES)
Compromiso de la flexo-extensión del cuello
Intolerancia al esfuerzo
Mialgias y calambres
Marcha anormal (miopática)
Sistema respiratorio:
Disnea de esfuerzo
Disnea en decúbito
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
Otros:
Hemorragia subaracnoidea (por rotura de aneurisma cerebral)
Disfagia y dificultad para masticar

Fig. 1.
Depósitos masivos de glucógeno en un caso de enfermedad de Pompe. Tricrómico de Gomori sobre tejido muscular en una sección histológica por congelación.



ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C

Jorge Peris García¹María José Esteban Giner²Vicente Giner Galvañ¹¹*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Juan. Sant Joan d'Alacant. Alicante*²*Servicio de Medicina Interna. Hospital Mare de Déu dels Liris. Alcoy. Alicante*

INTRODUCCIÓN

Definición: la enfermedad de Niemann-Pick C (eNPC) (NP-C1 OMIM #257220, NP-C2 #607625) es una enfermedad de depósito lisosomal con herencia autosómica recesiva, consecuencia de mutaciones en los genes NPC1 o NPC2 que codifican las proteínas homónimas implicadas en el transporte transmembrana del colesterol en los lisosomas.

Epidemiología: Suele aceptarse una incidencia de 1:120.000 nacidos vivos, si bien se asume una infraestimación de la realidad como ponen de manifiesto el descubrimiento de nuevas mutaciones patogénicas así como el mayor número de casos diagnosticados en la edad adultas. Así, estudios con técnicas de secuenciación masiva del exoma arrojan prevalencias del 1,12/100.000 (1/89.229) cuando se considera la presencia de mutaciones patogénicas, e incluso 1/40.000 cuando también se consideran mutaciones de dudosa patogenidad.

FISIOPATOLOGÍA

Aspectos genéticos: mutaciones en el gen NPC1 (18q11-12), explican el 95% de casos, mientras que las mutaciones asociadas al gen NPC2 (14q24.3) están presentes en un 4% de casos. En un 1% de pacientes no se detectan mutaciones en estos genes. Se han descrito 320 mutaciones en el gen NPC1 además de unos 60 polimorfismos, con tres mutaciones asociadas a la mayor parte de los casos: p.I1061T, p.P1007A y p.G992W. De especial interés, es la mutación p.I1061T, la más prevalente, que provoca una alteración en el plegamiento de la proteína NPC1, haciendo susceptible a su portador de tratamiento con chaperonas farmacológicas. Para el gen NPC2 son 18 las mutaciones descritas, con apenas 20 familias portadoras de mutaciones en este gen, y una sola mutación que parece tener cierta prevalencia (p.E20X). En España se han encontrado 74 mutaciones, siendo la p.I1061T en el gen NPC1 la más frecuente (8%), y junto con p.C177Y, p.Q775P, p.G993EfsX4, p.P1007A y p.A1035V cubren cerca del 40% de los alelos, sin haberse detectado mutaciones del gen NPC2 hasta la fecha.

Aspectos químicos: como consecuencia de las citadas mutaciones, el colesterol LDL queda atrapado en los lisosomas como consecuencia de la alteración de su transporte transmembrana. Ello provoca el acúmulo de lípidos, fundamentalmente colesterol no esterificado, glucoesfingolípidos y esfingosina. Según el tejido considerado el depósito es diferente, y así en cerebro predomina la glucosilceramida, lactosilceramida y, sobre todo, los gangliósidos GM2 y 3, mientras en hígado y bazo predomina el colesterol no esterificado, aunque también se detectan glucoesfingolípidos y

esfingosina. El almacenamiento de colesterol es lisosómico. Entre esta disregulación de proteínas encontramos múltiples defectos del transporte en células de Niemann-Pick, que producen la desaceleración de todo el proceso endocítico. Se ha sugerido que el proceso más importante en la acumulación patológica de esfingolípidos es la vía endocítica.

El acúmulo, como en otras muchas enfermedades por depósito lisosomal conduce a disfunción mitocondrial por estrés oxidativo y muerte celular. La señalización defectuosa del calcio es otro rasgo patofisiológico protagonista en la eNPC. Este ión juega un papel fundamental en la vía endolisómica regulando eventos de fusión vesicular responsables del tráfico y reciclaje de sustratos endocitados, cuya alteración contribuye al acúmulo de lípidos. La consecuencia final de las alteraciones antedichas provocan en el sistema nervioso central (SNC) la formación de meganeuritas y dendritogénesis ectópica, cambios que alteran la neurotransmisión. Otros hallazgos son los ovillos neurofibrilares característicos del Alzheimer en ganglios basales, hipotálamo, tronco encefálico y médula espinal, así como depósito de beta-amiloide en cerebro. En las células de Purkinje del cerebelo se observa atrofia en fases avanzadas. En bazo, hígado, pulmones, ganglios linfáticos y médula ósea se observan células espumosas e histiocitos azul marino.

CLÍNICA

Cabe distinguir manifestaciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas. Las primeras tienen especial relevancia en las formas infantiles, llevando en las formas más precoces a la muerte temprana por afectación hepática y/o pulmonar. Con la edad las manifestaciones sistémicas pierden relevancia siendo la manifestación más común de este tipo la visceromegalia, especialmente la esplenomegalia. En paralelo, las manifestaciones por afectación del SNC ganan protagonismo, siendo la forma más común en el adulto, característicamente manifestándose como ataxia, oftalmoplejia supranuclear vertical (OSV) y sobre todo, la presentación combinada de manifestaciones psiquiátricas y neurológicas. La eNPC es una enfermedad esencialmente neurológica degenerativa, como demuestra el que la edad de inicio de las manifestaciones neurológicas se relacione de forma inversa con la supervivencia.

Si bien la heterogeneidad en su forma de presentación es la regla, el curso progresivo y tendencia a presentarse con cierto patrón etario permiten establecer cinco patrones fenotípicos (Tabla 1).

	Formas fenotípicas Prevalencia Europa/España (%) Esperanza de vida	Manifestaciones clínicas	
		Sistémicas	SNC
Visceral/ Neurodegenerativa	Pre/perinatal (< 2 meses) 3-12 ★ 7 <1 mes	Hidrops fetal, hepatoesplenomegalia, ictericia colestásica, trombopenia, infiltración pulmonar, fallo hepático, imposibilidad de ingesta	Hipotonia
	Infantil temprana (2 meses a <2 años) 3-37 ★ 37 <5 años	Ictericia neonatal prolongada actual o previa, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia aislada con o sin sintomatología neurológica central	Hipotonia central, retraso en desarrollo, retraso en el lenguaje, disfagia, espasticidad, oftalmoplejia supranuclear vertical
Neurodegenerativa	Infantil tardía (2 a <6 años) 21-39 ★ 21 <11 años		Retraso o regresión del desarrollo, retraso en el lenguaje, torpeza, caídas frecuentes, ataxia progresiva, distonía, disartria, disfagia, epilepsia (parcial o generalizada), cataplejía, hipoacusia, oftalmoplejia supranuclear vertical
	Juvenil (6-15 años) 23-54 ★ 25 <25 años	Hepatoesplenomegalia o esplenomegalia aislada con o sin sintomatología neurológica central (en ocasiones regresa esplenomegalia)	Pobre desarrollo escolar, déficit de aprendizaje, déficits del desarrollo del lenguaje, frecuentes caídas, torpeza, ataxia progresiva, distonía, disartria, dismetría, discinesia, disfagia, oftalmoplejia supranuclear vertical, cataplejía gelástica, epilepsia, alteraciones conductuales.
Psiquiátrica/ Neurodegenerativa	Adolescente/Adulta (>15 años) <50 años 5-27 ★ 11	Esplenomegalia en algunas ocasiones	Deterioro cognitivo y demencia, déficit de aprendizaje, síntomas psiquiátricos (psicosis, esquizofrenia, depresión), torpeza, síntomas motores progresivos, temblor, ataxia, distonía, discinesia, disartria, disfagia, oftalmoplejia supranuclear vertical.

Tabla 1.- Formas de presentación clínica. Modificado de la Guía de Consenso del *Guidelines Development Group* (GDG) del *International Niemann-Pick Disease Registry* (INPDR) project de 2018.

Aunque algún caso excepcional ha sido publicado en el que se ha llegado a la séptima década de la vida en ausencia de manifestaciones

floridas, la mayoría de pacientes fallece entre los 10 y 25 años de edad, mayoritariamente por broncoaspiración consecuencia del desarrollo de disfagia, a lo que cabe añadir la mortalidad infantil precoz por fallo respiratorio y/o hepático.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico: La exploración física suele ser anodina y poco sensible en la detección de visceromegalias. La mancha rojo cereza en el fondo de ojo, habitual en las formas A y B, no se halla en la eNPC. El “índice de sospecha diagnóstica”, cuantifica para cada paciente la probabilidad de tener la enfermedad tanto para adultos como para menores de cuatro años (<http://www.npc-si.com/calculator>). La analítica general es poco reveladora, pudiendo haber plaquetopenia ligera o patrón de colestasis hepática y descenso de HDL y LDL con elevación de triglicéridos, estando los valores de HDL inversamente relacionados con la severidad del depósito tisular. La ecografía abdominal puede objetivar diversos grados de visceromegalias, habitualmente no palpables. La RM craneal puede mostrar atrofia cerebelosa progresiva en estadios avanzados de la enfermedad. El PET con 18F-FDG puede mostrar afectación progresiva del córtex cerebral, tálamo, ganglios de la base y cerebelo. En todo caso, no existe relación directa entre la afectación clínica y las imágenes radiológicas, motivo por el cual no están recomendadas en el diagnóstico.

Biomarcadores: el reciente desarrollo de técnicas como la espectrometría de masas y el mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad han hecho que hayan surgido nuevos biomarcadores, desplazando a otros tradicionalmente empleados

como la quitotriosidasa. Ya hemos dicho con anterioridad que el acúmulo lisosomal provoca aumento del estrés oxidativo y oxidación del colesterol acumulado y sus derivados, dando lugar a los oxiesteroles. De especial interés son el C-triol (colestano-3 β ,5 α ,6 β -triol) y el 7-KC (7-cetocolesterol) por su elevada sensibilidad en el diagnóstico de la eNPC, especialmente el C-triol. Actualmente son los biomarcadores de elección. Otros biomarcadores de interés son los liso esfingolípidos, esfingolípidos sin el grupo N-acil cuya concentración se eleva en distintas esfingolipidosis y en la eNPC. Es de especial interés la liso esfingomielina 509 (liso-SM-509), que puede ser determinada en gota seca. Por último, la activación de vías de síntesis de sales biliares diferentes a las convencionales provoca elevación en las concentraciones plasmáticas y urinarias de ácidos biliares, constituyéndose en otros biomarcadores de interés. Actualmente se consideran los oxiesteroles los mejores biomarcadores en la eNPC y una prueba de primera línea a emplear cuando se sospeche, especialmente el C-triol. La negatividad de los oxiesteroles, en caso de persistir la sospecha, aconseja seguirse de la determinación de otros biomarcadores en función de su disponibilidad, aunque no hay evidencia de la mejora de la sensibilidad y especificidad con esta estrategia.

Estudio anatomopatológico: En ocasiones en el proceso diagnóstico se realizan biopsias de médula ósea o hepáticas, en las cuales puede evidenciarse depósito de células espumosas e histiocitos azul marino con un núcleo y citoplasma habitualmente llenos de partículas lipídicas que se tiñen de azul con el Sudán negro B y *Oil red*. Si bien no se consideran pruebas a realizar

de forma sistemática en el proceso diagnóstico de la eNPC, pueden llevar al diagnóstico de forma accidental en el estudio de visceromegalias. Tradicionalmente se ha considerado la tinción con filipina la prueba confirmatoria de la enfermedad, sin embargo, la tinción no es siempre positiva en presencia de eNPC, estimándose en cerca de un 80% aquellos pacientes con tinción claramente positiva (fenotipo clásico) en contraposición a aquellos con tinción negativa a pesar de tener la enfermedad (fenotipo variante). Ello, unido a la dificultad que supone la necesidad de su realización en cultivos de fibroblastos, el tiempo requerido hasta la obtención del resultado y los escasos centros donde se realiza, ha restado protagonismo a esta técnica.

Diagnóstico y asesoramiento genético: el diagnóstico se basa en la combinación de biomarcadores y genética, quedando la filipina para casos no claros y elevada sospecha clínica, que es el motor que debe guiar todo el proceso utilizando marcadores de menor a mayor complejidad según disponibilidad (Figura 1).

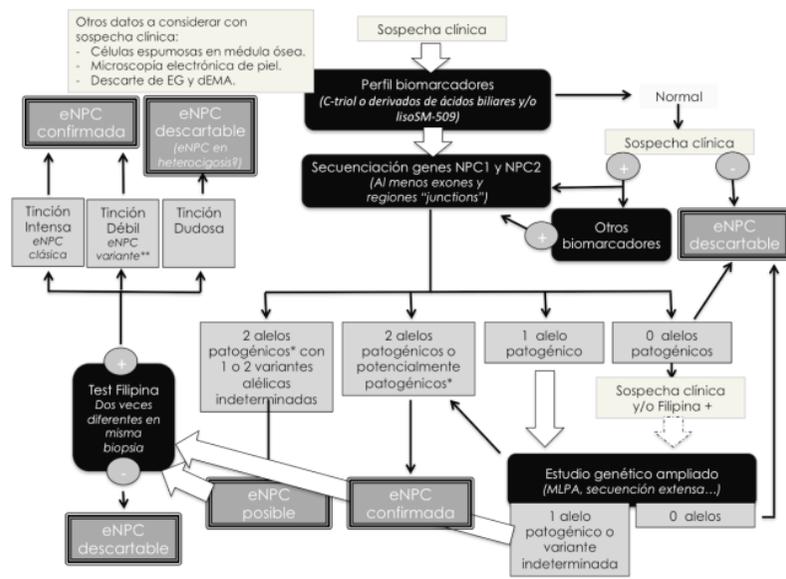


Figura 1.- Algoritmo diagnóstico de la Guía de Consenso del *Guidelines Development Group* (GDG) del *International Niemann-Pick Disease Registry* (INPDR) *Project* de 2018. EG: Enfermedad de Gaucher. dEMA: Déficit de esfingomielinasa ácida lisosomal. *: Hay que comprobar segregación mediante estudio de progenitores u otros métodos. **: Observable también en el déficit de esfingomielinasa ácida lisosomal.

Los biomarcadores deben solicitarse en caso de índice de sospecha elevado, pacientes con visceromegalia/s (especialmente esplenomegalia), ictericia, colestásica en neonatos o período perinatal, sintomatología neurológica y/o psiquiátrica o pacientes englobables en los considerados “nichos clínicos” de riesgo (Tabla 2), siendo de elevada sospecha la combinación de manifestaciones psiquiátricas y neurológicas en un mismo paciente. Es necesario hacer estudio genético de todos los casos, aunque no sea necesario para la confirmación diagnóstica.

Manifestación	Rasgo a considerar
Ataxia	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Aparición antes de los 40 años de edad. <input type="checkbox"/> Ataxia sin neuropatía asociada. <input type="checkbox"/> Ataxia de causa desconocida. <input type="checkbox"/> "Ataxia plus": Añadida a OSV, distonía, deterioro cognitivo, manifestaciones psiquiátricas atípicas.
Deterioro intelectual y del desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hepatoesplenomegalia. <input type="checkbox"/> Ligeras alteraciones del movimiento (ataxia/distonía), OSV.
Deterioro cognitivo con empeoramiento temprano	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Deterioro temprano (40 o menos años) con signos neurológicos acompañantes (distonía, ataxia, OSV...).
Distonía	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Generalizada. <input type="checkbox"/> Aparición anterior a los 40 años de edad. <input type="checkbox"/> "Distonía plus": Asociación con OSV, deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas.
Demencia frontotemporal	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Aparición anterior a los 40 años de edad. <input type="checkbox"/> Manifestaciones neurológicas asociadas (ataxia, distonía, OSV).
Esquizofrenia de inicio temprano o presentación atípica	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Resistencia al tratamiento farmacológico. <input type="checkbox"/> Sintomatología neurológica acompañante (OSV, distonía, ataxia). <input type="checkbox"/> Manifestaciones orgánicas asociadas: alucinaciones visuales, deterioro cognitivo concomitante.
Manifestaciones viscerales en edad pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Esplenomegalia aislada, colestasis, hepatoesplenomegalia, ascitis fetal o neonatal, signos neurológicos (OSV, ataxia, distonía).

Tabla 2.- Nichos clínicos en la enfermedad de Niemann-Pick C. OSV: Oftalmoplejia supranuclear vertical.

La Guía de Consenso del *Guidelines Development Group* (GDG) del *International Niemann-Pick Disease Registry* (INPDR) *project* de 2018 considera las siguientes situaciones diagnósticas: caso confirmado en presencia de dos mutaciones patogénicas aunque filipina negativa o filipina claramente positiva en dos ocasiones distintas de la misma muestra independientemente de genética; caso muy probable en presencia de dos nuevas mutaciones o una mutación patogénica con filipina tipo “variante”; diagnóstico dudoso en caso de una mutación patogénica con filipina débil; diagnóstico descartable en ausencia de mutaciones y filipina leve; y descartado en caso de ausencia de mutaciones y filipina dudosa.

TRATAMIENTO

Objetivos: dada la naturaleza neurodegenerativa de la eNPC, el objetivo del tratamiento es la mejora de la calidad de vida mediante la estabilización del deterioro neurológico, dado que habitualmente en el momento del diagnóstico ya está establecido y es irreversible, así como mantener la función física. Junto al tratamiento específico con miglustat, aprobado para niños y adultos a dosis de 200mg/8h, serán imprescindibles las medidas de soporte general y sintomático.

Tratamiento sintomático: el manejo sintomático de las manifestaciones no difiere del utilizado en otros pacientes: antiepilépticos si crisis, anticolinérgicos si temblor o distonía, melatonina e hipnóticos si insomnio, broncodilatadores si broncoespasmo por aspiraciones... No ofrecen ningún beneficio las dietas bajas en lípidos.

Tratamiento específico: el único fármaco aprobado para el tratamiento de la eNPC es el N-butyldeoxynojirimycin (OGT918), miglustat, iminoazúcar oral capaz de atravesar la barrera hematoencefálica por su escaso peso molecular e inhibir la actividad de la glucosilceramida sintasa. El fármaco ha demostrado capacidad para enlentecer la progresión de la enfermedad, con buena tolerancia y sin efectos adversos significativos. También ha demostrado mejora de la supervivencia a cinco años al comparar con placebo al retrasar la aparición de disfagia. El beneficio parece ser consecuencia de su acción a varios niveles del SNC. El efecto más inmediato es la reducción del depósito de GM2, GM3, lactosilceramida y glucosilceramida sin afectar la síntesis de esfingomielina o galactosilceramida ni provocar acúmulo de ceramida. Otros mecanismos son la mejora del metabolismo

lisosomal del calcio y la reducción del estrés oxidativo.

Se sabe en todo caso que con miglustat se registra elevación de la proteína tau en LCR, lo que podría interpretarse como marcador de mejoría del proceso de neurodegeneración. También se han descrito cambios morfológicos en el seguimiento secuencial con RM de pacientes tratados con miglustat.

El ensayo clínico OGT-918-007 y su extensión abierta a 66 meses, mostró a los doce meses mejoría en la velocidad de los movimientos sacádicos con estabilización a los 24 meses, beneficios que también se reflejaron en mejorías de la deglución, deambulación y nivel cognitivo, con estabilización del deterioro neurológico en el 72,4% de participantes. En el mismo sentido se pronunció un registro internacional retrospectivo sobre uso de miglustat en condiciones de clínica real, estimándose en un 75,4% la proporción de respondedores, porcentaje mayor en las formas de inicio tardío. Apenas contamos con datos referidos a las manifestaciones extraneurológicas salvo por algún estudio como uno realizado en Teherán que tras 26 meses de tratamiento volvió a confirmar el impacto positivo sobre manifestaciones neurológicas pero sin mejoras en visceromegalias u otras alteraciones sistémicas.

De los estudios existentes se puede inferir que el beneficio se da a los 6-12 meses en las formas infantiles tempranas, y más de dos años en las formas más tardías. Los biomarcadores no son útiles en la monitorización de la enfermedad, por lo que en el seguimiento deben usarse escalas de gravedad validadas, que deben aplicarse

al diagnóstico y luego anualmente. De las existentes destacan la modificada de Pineda, y la *Denver Development Screening Test* (DDST) o la de Bayley (Bayley III) para niños.

Aunque algunos autores han propugnado el uso de miglustat antes de la aparición de manifestaciones neurológicas, la ausencia de evidencia hace que su uso se recomiende al momento de inicio de cualquiera de las manifestaciones neurológicas, aunque no hay una opinión unánime de las guías terapéuticas. En opinión de los autores británicos y canadienses debiera ser en todo paciente al diagnóstico, mientras que para los expertos europeos y guías internacionales en general debiera instaurarse sólo en presencia de síntomas neurológicos. Sí hay unanimidad al contraindicar iniciarlo en pacientes con deterioro funcional severo, siendo recomendable en pacientes que llegan a ese grado de disfunción su retirada por la ausencia de mejoría esperable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mengel E, Pineda M, Hendriksz CJ, Walterfang M, Torres JV, Kolb SA. Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages. *Mol Genet Metab.* 2017; 120 (3): 180-9.
2. Hendriksz C, Pineda M, Fahey M, Walterfang M, Stampfer M, Runz H, Patterson M, et al. The Niemann-Pick disease type C suspicion index: development of a new tool to aid diagnosis. *J Rare Disord Diagn Ther.* 2015; 1: 11.
3. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Pineda M, Vanier MT, et al; on behalf of the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (1): 50.
4. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Dardis A, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. An update. *Neurol Clin Pract.* 2017; 7: 1-13.
5. Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, Latour P, et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. *Mol Genet Metab.* 2016; 118 (4): 244-54.
6. Hendriksz CJ, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Chakrapani A, Corvol JC, de Koning TJ, et al. The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33 (5): 877-90.

7. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13 (1): 140.
8. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C: The atypical sphingolipidosis. *Adv Biol Regul* 2018; 70: 8-88
9. Wheeler S, Sillence DJ. Niemann-Pick type cellular pathology and pharmacotherapy. *J Neurochem* 2020; 153 (6): 674-92.

DÉFICIT DE ESFINGOMIELINASA ÁCIDA

Leticia Cebeiro Hualde¹
Cecilia Muñoz Delgado²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

² Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCION

Definición: el déficit de esfingomielinasa ácida también conocida como Niemann Pick tipo A y B es una enfermedad lisosomal genética de herencia autosómica recesiva provocada por una mutación en el gen *SMPD1*. La actividad disminuida de la esfingomielinasa provoca la acumulación de su sustrato, la esfingomielina, en el sistema reticuloendotelial así como en los hepatocitos.

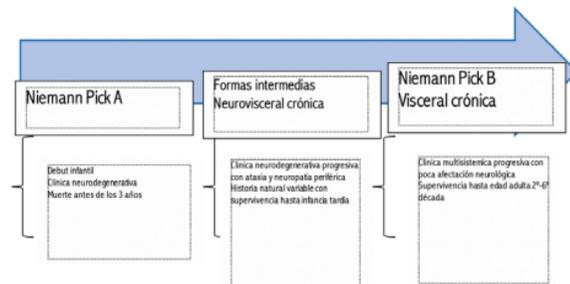
Su acúmulo y la inflamación secundaria provocan la patología progresiva en múltiples órganos.

Clasificación: existen varios fenotipos de la enfermedad basados en su severidad y en sus manifestaciones neurológicas.

1. **Niemann Pick A:** Forma severa de inicio en el primer año de vida con afectación neurodegenerativa
2. **Niemann Pick B o crónico visceral:** Forma de inicio más tardía con manifestaciones de carácter crónico o viscerales en las que las manifestaciones neurológicas suelen ser de carácter más leve

3. **Formas intermedias o crónica neurovisceral:** Aquellas con de inicio en edades posteriores al año de edad con manifestaciones mixtas neurológicas y viscerales

A pesar de esta clasificación en los últimos años se tiende a hablar de un continuo de manifestaciones más que de una clasificación estricta.



Epidemiología: no existen datos fiables sobre la incidencia de la enfermedad pero basándonos en los estudios de screening se estima una cifra aproximada de 0.5 /100000 nacidos. La diversidad de síntomas asociados y su poco conocimiento hace pensar que probablemente este infradiagnosticada. Se conoce una alta prevalencia en población judía Ashkenazi y en población chilena. El NPD tipo B presenta una alta morbimortalidad, de predominio en edades pediátricas. La edad media de fallecimiento es de 15 años, aunque existe una gran variabilidad dependiendo del fenotipo. La principal causa de muerte en estos pacientes es la insuficiencia respiratoria seguida de la afectación hepática y los sangrados.

CLÍNICA

- **Esplenomegalia:** es la manifestación más frecuente del NPD B y el 90% de los casos es la forma de debut. La anatomía patológica obtenida de las muestras de pacientes demuestra infiltración de macrófagos por esfingomielina. El tamaño es variable pero puede llegar a ser masiva (más de 30 veces el tamaño habitual). Algunos estudios relacionan el tamaño del bazo con la severidad de la enfermedad y la presencia de citopenias. La esplenectomía realizada en muchos de estos pacientes empeora el pronóstico.

- **Hepatomegalia:** la fibrosis hepática está presente en el 88% de los pacientes con NPD B con signos de cirrosis en el 13%. Es común ver alteraciones en el perfil hepático. La alteración hepática es, junto a las manifestaciones pulmonares la causa más habitual de muerte en estos pacientes.

- **Citopenias:** la trombocitopenia es la más frecuente de las citopenias afectando hasta el 50% de los pacientes y es habitual que se presente con sangrados o hematomas. La anemia y la leucopenia se presentan en el 20%- 30% de los casos y es poco habitual que requieran tratamiento.

- **Alteraciones pulmonares:** existe una progresiva afectación pulmonar por el acúmulo de la esfingomielina a nivel de los septos alveolares, paredes bronquiales y pleura. Todo ello ocasiona un patrón restrictivo que empeora progresivamente, pudiendo llegar a fallo respiratorio con dependencia de oxígeno y/o reducción de la tolerancia al ejercicio físico.

- **Alteraciones óseas:** la mayoría de los pacientes con NPD B han presentado dolor en espalda o articulaciones en el momento

del diagnóstico. Las fracturas son más frecuentes que en la población general y están en relación a la reducción de la calidad mineral ósea con osteopenia y osteoporosis. El grado de osteopenia se relaciona con el tamaño del bazo.

- **Manifestaciones cardiovasculares y dislipemia:** los pacientes con NPD B presentan dislipemia con elevación del LDL y VLDL y gran reducción en los niveles de HDL a edades muy tempranas. Existe una relación entre dicho perfil lipídico y un aumento de la afectación coronaria. También están descritas manifestaciones valvulares en estos pacientes sin conocerse cual es el mecanismo por el que ocurren.

- **Manifestaciones neurológicas:** como hemos comentado previamente el fenotipo de NPD B no presenta las manifestaciones neurodegenerativas graves del tipo A pero es frecuente que estos pacientes con formas más tardías (fenotipos intermedio y B) presenten hipotonía, hiporreflexia y en algunos casos incluso afectación motora y/o cognitiva graves. Cuando dichas manifestaciones aparecen lo habitual es que lo hagan con progresión lenta.

- **Manifestaciones oculares:** en torno al tercio de los pacientes con NPD B presentan manifestaciones oculares. Las más frecuentes son el halo macular o la mancha rojo cereza. No existe relación entre la presencia de las manifestaciones oculares y la progresión neurológica.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico: habrá que sospechar un NPD B en aquellos pacientes con esplenomegalia con o sin hepatomegalia que asocian niveles bajos de HDL, patrón intersticial pulmonar y/o fracturas patológicas en los que se han descartado causas infecciosas, malignidad o causas hematológicas. Estas manifestaciones son también la forma de debut de otras enfermedades lisosomales como el Gaucher, déficit de lipasa ácida, mucopolisacaridosis que deberán ser incluidas en el diagnóstico diferencial.

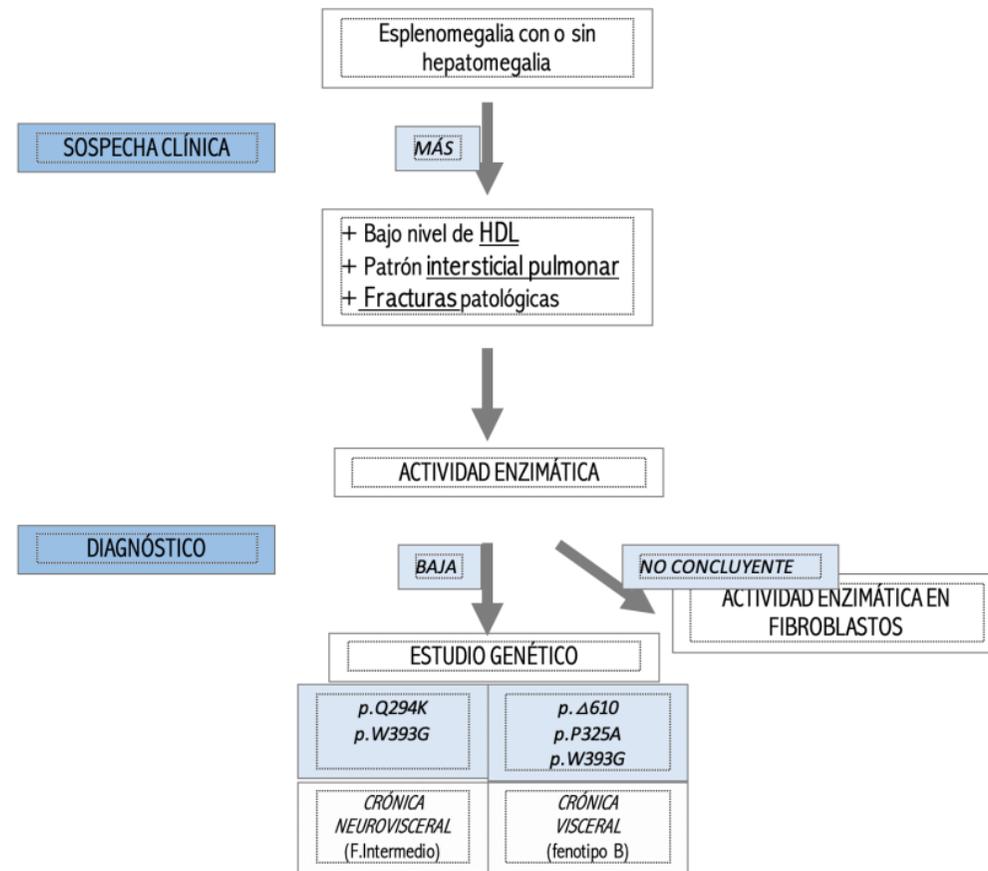
Diagnóstico enzimático: debe ser el primer test realizado antes la sospecha de la enfermedad. La actividad enzimática de la esfingomielinasa puede ser medida en leucocitos, fibroblastos y mediante gota seca (DBS). El uso del DBS es especialmente práctico en aquellos casos donde el envío de muestras es difícil dado la estabilidad de las muestras. En caso de resultados no concluyentes las guías recomiendan la determinación en fibroblastos obtenidos de muestras de piel. Dada la similitud clínica con el Gaucher se recomienda realizar ambas actividades enzimáticas al diagnóstico.

Biomarcadores: algunos biomarcadores, como la quitotriosidasa y el CCL/18 se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B y podrían ser de uso para el seguimiento de la enfermedad. Existe más experiencia de la utilidad de ellos en la enfermedad de Gaucher. Su uso está en investigación y será de especial utilidad en el momento en que exista posibilidad de terapia enzimática.

Diagnóstico y asesoramiento genético: tras la confirmación de la presencia de una actividad enzimática reducida el siguiente paso para la confirmación diagnóstica es la realización del estudio genético. El gen SMPD1 que codifica la esfingomielina se encuentra en cromosoma 11p15.1-15.4 y se han localizado más de 180 mutaciones en el mismo. La gran mayoría de las mutaciones se localizan solo en familias concretas siendo mutaciones “privadas”. Existen mutaciones más frecuentes en las que se puede realizar una asociación genotipo/fenotipo.

1. Las variantes p.Arg498Leu, p.Leu304Pro, p.Phe333SerfsTer52 agrupan el 90% de las mutaciones conocidas en población judía Ashkenazi y se describen relacionadas con el fenotipo más severo o neuropático (NPD A).
2. Las variantes p.Q294K y p.W393 se relacionan con las formas crónicas neurovisceral (fenotipo intermedio)
3. La variante p.Arg610del agrupa el 90% de las mutaciones conocidas en los pacientes del norte de Africa y hasta el 100% de las vistas en pacientes en Gran Canaria. Se relaciona con fenotipos más leves (NPD B o crónico visceral) sin afectación neurológica. La variante p.W393G también se relaciona con este fenotipo de la enfermedad.

Otras pruebas: aspirado /biopsia de médula ósea. Aunque no es obligatorio para el diagnóstico, el estudio por aspirado de médula ósea puede mostrar células espumosas hallazgo que aunque no es patognomónico puede ayudar al diagnóstico.



SEGUIMIENTO

Es imprescindible un seguimiento multidisciplinar de dichos pacientes dada la repercusión multiorgánica que presentan.

Tabla 1. ESTUDIO INICIAL TRAS EL DIAGNÓSTICO

	Parámetros a solicitar o explorar	Hallazgos más frecuentes
ANALITICA DE SANGRE	Bioquímica con perfil hepático Hemograma Coagulación Perfil lipídico Estudio de serologías virales, autoinmunidad	Trombopenia más frecuentemente Alteración leve del perfil hepático en fases iniciales de la enfermedad Elevación de LDL y VLDL con gran reducción de HDL
EXPLORACIÓN FÍSICA	Estudio respiratorio Valoración de visceromegalias Exploración cognitiva y neurológica Exploración oftalmológica	Crepitantes secos Hepatoesplenomegalia Hipotonía, hiporreflexia, polineuropatía periférica Manchas rojo cereza
ESTUDIO RESPIRATORIO	Radiografía de tórax Pruebas de función respiratoria TAC Tórax	PFR: Patrón restrictivo Patrón reticulonodular con engrosamiento de septos interlobulares, opacidades en vidrio deslustrado nódulos subcentimétricos
ESTUDIO ABDOMINAL	Ecografía abdominal	Hepatoesplenomegalia
ESTUDIO CARDIOLÓGICO	Ecocardiografía TAC coronarias (...)	Signos de aterosclerosis temprana Disfunción cardíaca en relación o no con alteración pulmonar Insuficiencia valvular
ESTUDIO ÓSEO	DEXA	Osteopenia y osteoporosis

Tabla 2. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

CONTROLES CADA 6 MESES	Auscultación cardiopulmonar Analítica con hemograma, perfil lipídico, hepático y coagulación
CONTROL CADA AÑO	Valoración de clínica neurológica Analítica con hemograma, perfil hepático y lipídico Eco abdominal (valoración de datos de HTP) EKG PFR Test neuropsicológico
<u>CONTROL CADA 2 AÑOS</u>	Ecocardiograma TAC pulmonar Valoración de estudio de arterias coronarias DEXA

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático:

- Pulmonar: las opciones terapéuticas para el control de la patología pulmonar son muy limitadas y se basan en la reducción de factores que empeoran la función respiratoria como el tabaco y en el uso de oxígeno o broncodilatadores en la evolución de la enfermedad. Existen casos aislados publicados sobre la eficacia del trasplante pulmonar en estos pacientes. +Perfil lipídico: es importante realizar un control de alimentación en estos pacientes y complementar con tratamientos hipolipemiantes siguiendo las guías de riesgo vascular conocidas. Ante un inicio de tratamiento con estatinas habrá que realizar un control estricto de la función hepática.
- Citopenias: es imprescindible la monitorización de parámetros hematológicos y coagulación y su periodicidad dependerá de las características del paciente. Algunos de estos pacientes requieren de transfusiones y de intervenciones principalmente dirigidas a frenar los sangrados nasales.
- Óseo: el control dietético que asegure un aporte correcto de calcio y vitamina D y la recomendación de ejercicio físico es imprescindible para intentar controlar la tendencia de los pacientes a la baja densidad mineral ósea. El uso de bifosfonatos en los casos de osteoporosis no se ha experimentado en esta enfermedad a diferencia del Gaucher.

- Hepatopatía: el tratamiento de la hepatopatía es limitado y se basa en el control de otros factores que influyen sobre el hígado como es el alcohol. En formas evolucionadas se seguirán controles según guías de cirrosis. Existe poca evidencia sobre el uso de trasplante hepático en pacientes con cirrosis por NPD B.
- Esplenectomía: la esplenectomía está contraindicada en los pacientes con NPD B dado que aumenta el depósito de esfingomielina en hígado y pulmones con empeoramiento del pronóstico de la enfermedad. En caso de que la esplenectomía sea necesaria es recomendable que se realice una resección parcial o embolización de arterias esplénicas.

Terapia de sustitución enzimática (TSE): en la actualidad están en marcha estudios sobre el uso de terapia enzimática sustitutiva en pacientes con NPD B. El nombre del enzima que está siendo utilizado es la olipudasa alfa y los estudios han demostrado eficacia en el manejo de las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad con reducción de depósitos de esfingomielina en hígado y bazo, reducción de actividad de la Quitotriosidasa, así como de la infiltración pulmonar, el perfil lipídico y niveles de plaquetas.

BIBLIOGRAFIA

1. M. M. McGovern, R. Avetisyan, B.-J. Sanson, and O. Lidove, "Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 12, no. 1, p. 41, 2017.
2. S. Subjects, "ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY: PREVALENCE AND," 2006.
3. M. M. McGovern, N. Lippa, E. Bagiella, E. H. Schuchman, R. J. Desnick, and M. P. Wasserstein, "Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease," *Genet. Med.*, vol. 15, no. 8, pp. 618–623, Aug. 2013.
4. C. D et al., "Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 118, no. 3, 2016.
5. von R. FM et al., "Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review," *Lung*, vol. 194, no. 4, 2016.
6. M. Wasserstein, J. Godbold, and M. M. McGovern, "Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B," *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 36, no. 1, pp. 123–7, Jan. 2013.
7. H. Ishii et al., "Acid sphingomyelinase deficiency: Cardiac dysfunction and characteristic findings of the coronary arteries," *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 29, no. 1, pp. 232–234, Feb. 2006.
8. M. M. McGovern, M. P. Wasserstein, A. Aron, R. J. Desnick, E. H. Schuchman, and S. E. Brodie, "Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 7, pp. 1424–7, Jul. 2004.
9. M. M. McGovern et al., "Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency," *Genet. Med.*, vol. 19, no. 9, pp. 967–974, 2017.
10. S. vom Dahl and E. Mengel, "Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 24, no. 5, pp. 619–28, Oct. 2010.
11. M. Wasserstein et al., "Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 126, no. 2, pp. 98–105, 2019.
12. M. P. Wasserstein et al., "Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 116, no. 1–2, pp. 88–97, Sep. 2015.
13. B. L. Thurberg et al., "Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 131, no. 1–2, pp. 245–252, 2020.

DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL

Ricardo Gil Sánchez¹Miguel Ángel Barba Romero²¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia² Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

INTRODUCCIÓN

Definición: el déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL) es un error congénito del metabolismo lipídico a nivel lisosomal que se caracteriza por el depósito de ésteres de colesterol (CT) y triglicéridos (TG) en distintos órganos, fundamentalmente a nivel hepático y en células del sistema retículo endotelial, junto con un aumento de lípidos plasmáticos de perfil aterogénico. El déficit de esta enzima lisosomal se origina por mutaciones en el gen *LIPA* situado en el cromosoma 10 (10q23.2-q23.3) y se transmite de forma autosómica recesiva. Clásicamente se han descrito dos fenotipos principales, uno de inicio en los lactantes y conocido históricamente como la enfermedad de Wolman, y otro de inicio en niños y adultos previamente conocido como enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (EDEC). Actualmente se entiende el DLAL como un continuo de diversas manifestaciones clínicas que pueden iniciarse precozmente y progresar de forma rápida o bien tener un inicio más tardío y una progresión variable.

Epidemiología: es una enfermedad ultra rara. Basándose en los datos de la frecuencia alélica en la población caucásica para la

mutación más frecuente encontrada en ella (la exon 8 splice-site mutation o E8SJM), se ha calculado una prevalencia de homocigotos de 1/606.000 o heterocigotos compuestos entre 1/150.000 y 1/300.00. Teniendo en cuenta los datos de otras etnias y localizaciones geográficas se ha estimado una prevalencia global del DLAL entre 1/40.000 y 1/300.000, lo que contrasta con el número de casos diagnosticados, sospechándose que existe un infradiagnóstico del trastorno debido a que los casos menos graves permanecen prácticamente asintomáticos y no son reconocidos.

FISIOPATOLOGÍA

Aspectos genéticos: las mutaciones en el gen *LIPA* dan lugar a una expresión clínica muy variable de la enfermedad dependiendo del grado de reducción de la actividad enzimática resultante. Se han identificado más de 80 mutaciones según la base de datos *Human Gene Mutation Database*, siendo la más prevalente la mutación c.894G>A (p.delS275_Q298) en el lugar de unión del exón 8 y el intrón 8 (E8SJM) en pacientes de ancestro europeo. Esta mutación tiene la particularidad de que se acompaña de la traducción del gen en mRNA entre un 3 y un 8%, suficiente para generar una actividad enzimática residual detectable y con ello expresar un fenotipo más atenuado. En cambio, las alteraciones genéticas más habituales en lactantes son mutaciones sin sentido y alteraciones de la pauta de lectura que originan un déficit más severo de la actividad enzimática que se acompaña de un fenotipo más grave y de inicio más precoz.

El patrón de herencia de este trastorno es **autosómico recesivo**, siendo los pacientes homocigotos o bien heterocigotos compuestos. No está claro si los portadores heterocigotos pueden presentar formas atenuadas de la enfermedad o bien solo alteraciones del perfil lipídico.

Aspectos químicos: el colesterol plasmático vehiculizado en las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y captado en las células mayoritariamente por su correspondiente receptor de membrana, es transportando a los lisosomas, donde los ésteres de CT y de TG son hidrolizados por la LAL, liberando colesterol y ácidos grasos libres que intervienen en la regulación del metabolismo de diferentes moléculas. En pacientes con DLAL, la disminución o ausencia de la actividad de la enzima provoca el acúmulo de ésteres de CT y de TG en los lisosomas de distintos tejidos. La menor disponibilidad intracitoplasmática-extralisosomal de colesterol libre desencadena un aumento de la expresión de receptores de LDL, para reponer las reservas del mismo, y la expresión de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, incrementando la síntesis de colesterol endógeno. Adicionalmente, aumenta la síntesis de apolipoproteína B (ApoB100), aumentando la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y se reduce la del transportador ABCA1 responsable de la exocitosis de partículas HDL, provocando su disminución en plasma. El aumento de la secreción de VLDL y su correspondiente transformación en LDL explica la hipercolesterolemia de los pacientes. El acúmulo progresivo de sustratos continúa exacerbando la patología debido a la ausencia de inactivación de los mecanismos compensatorios celulares.

Aspectos histopatológicos: así a nivel histopatológico es característica la visualización de células de aspecto espumoso por el acúmulo del sustrato lipídico mencionado. En el tejido hepático es característica la visualización de una esteatosis microvesicular con afectación de las células de Kupffer, pudiendo en ocasiones identificarse la impronta aciculada indicativa de la existencia de cristales de colesterol esterificado. Además de en el hígado, la infiltración lipídica puede documentarse en el árbol vascular, las glándulas adrenales, el intestino delgado y en otros órganos.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la actividad residual del enzima y de otros factores, la mayoría con papel no bien dilucidado, pudiendo observarse desde fenotipos graves y de pronóstico letal de inicio en la infancia, a fenotipos muy sutiles con formas clínicas que pueden pasar desapercibidas a lo largo de la vida del paciente.

Fenotipo de inicio precoz: es la forma clásicamente conocida como enfermedad de Wolman. Aparece cuando la actividad del enzima LAL es prácticamente nula. La clínica debuta en las primeras semanas de vida y cursa con hepatoesplenomegalia, diarrea, vómitos y retraso del crecimiento. La aparición de calcificaciones suprarrenales es un dato típico de esta enfermedad. A diferencia de las formas tardías, no suele haber hiperlipemia. Aunque no hay afectación primaria del sistema nervioso central, la malnutrición que provoca puede llevar a convulsiones y deterioro del nivel de conciencia. Suele ser fatal en los primeros meses, siendo raro que la supervivencia sin tratamiento sea mayor a un año.

Fenotipos de inicio tardío: previamente denominados en la literatura como EDEC. En estos casos existe cierto grado de actividad residual de LAL, lo que hace que la aparición de los síntomas pueda ser ampliamente variable, pudiendo debutar tanto en la infancia, como en la adolescencia o ya en la edad adulta. En estos casos, la presentación clínica puede ser muy heterogénea. Cuanto antes debuta la enfermedad más suele predominar la afectación hepática, mientras que en las formas del adulto suelen predominar más las alteraciones en el perfil lipídico. Puede aparecer también, sobre todo en formas de inicio en la infancia, hipertensión pulmonar, retraso del crecimiento y calcificaciones suprarrenales, siendo rara la clínica de malabsorción.

En ocasiones, la enfermedad puede pasar inadvertida hasta la edad adulta, cuando puede evidenciarse hepatomegalia con hígado graso e hiperlipoproteinemia, o bien cuando son evidentes las complicaciones de la hepatopatía crónica o las manifestaciones de aterosclerosis significativa en diferentes territorios vasculares, a veces de inicio precoz.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico: lo inespecífico de la clínica y el importante solapamiento con otras patologías más prevalentes puede explicar tanto el infradiagnóstico de este trastorno como el retraso en el correcto diagnóstico del mismo. El diagnóstico del DLAL se realiza, fundamentalmente, en base a la historia clínica y la exploración física, los hallazgos en las pruebas bioquímicas, la determinación de la actividad de LAL y, en última instancia, la

confirmación mediante el estudio de mutaciones en el gen *LIPA*.

Como se sugiere en un documento de consenso español, el perfil clínico de los pacientes en los que habría que considerar la posibilidad de estar ante un DLAL sería:

<p>Hepatopatía (hepatomegalia o hipertransaminasemia) tras descartar causas habituales. Esteatosis o esteatohepatitis sin factores de riesgo</p>	<p>Hepatopatía + alteraciones lipídicas</p>	<p>Alteraciones lipídicas: LDL >160 mg/dL, HDL bajo, TG >200 sin obesidad ni otros factores de riesgo</p>
---	--	--

Las alteraciones del perfil lipídico pueden confundirse con otras enfermedades que provocan hipercolesterolemia de causa genética, como la hipercolesterolemia familiar, homo o heterocigota, o el defecto familiar de ApoB. El patrón de herencia (autosómica dominante en estas últimas, aunque hay otras que se presentan de forma autosómica recesiva) puede ayudar a diferenciar estas patologías. Además, los niveles de cLDL no suelen ser tan elevados en el DLAL como en las alteraciones mencionadas. Otro dato que puede ayudar es el característico descenso de HDL, más presente en DLAL que en el resto.

Diagnóstico enzimático: el estudio de la actividad enzimática de la LAL es la base para el diagnóstico. Dicho análisis puede realizarse en varios tipos de muestras como fibroblastos, leucocitos de sangre periférica y muestras histológicas. Al igual que para

otras enfermedades lisosomales, cada vez es más habitual la determinación de la actividad enzimática de LAL con la técnica de gota de sangre seca. Ante un resultado de actividad enzimática prácticamente indetectable puede categorizarse al paciente como afecto de DLAL. En el caso de obtenerse una actividad menor a 0,5 nmol/punch/h, deben descartarse la posible existencia de anomalías preanalíticas (p. ej. comprobando la actividad de otras enzimas lisosomales). En cualquier caso, es aconsejable que los resultados obtenidos con la técnica de gota de sangre seca sean confirmados con estudio de actividad enzimática en otras muestras o bien mediante estudio genético. Si la determinación de la actividad LAL no es concluyente, pero la sospecha clínica es muy alta, puede valorarse la posibilidad de determinación enzimática en otros tipos celulares y la secuenciación genética (sobre todo si hay signos anatomopatológicos típicos de DLAL, como es la esteatosis microvesicular).

Diagnóstico y asesoramiento genético: el estudio molecular del gen *LIPA* apoya el diagnóstico de DLAL y aporta información sobre el genotipo de los pacientes, siendo de utilidad para poder realizar un adecuado consejo genético. No obstante, puede haber mutaciones a nivel de intrones o de regiones reguladoras no detectables en secuenciación exómic, por lo que no detectar la mutación responsable no excluye el diagnóstico del trastorno.

Biopsia hepática: aunque no es precisa para llegar al diagnóstico definitivo, la presencia de esteatosis microvesicular es muy sugestiva de esta enfermedad (aunque puede aparecer en hepatotoxicidad por fármacos como el ácido valproico o en casos de síndrome de Reye). Por otro lado, la biopsia hepática

es útil para evaluar el daño hepático y realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad, aunque su realización debe valorarse de forma individualizada al ser un método no exento de complicaciones.

Otras pruebas de interés:

Biomarcadores de enfermedades lisosomales: en estos pacientes hay elevación de marcadores de activación lisosomal como la quitotriosidasa y el CCL/PARK18. No obstante, dichos marcadores pueden elevarse en otras enfermedades como la de Gaucher o la de Niemann-Pick, por lo cual no son específicos del DLAL.

La espectroscopia por resonancia magnética nuclear permite cuantificar el contenido de grasa hepática y puede ser de utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con DLAL.

TRATAMIENTO

Terapia enzimática sustitutiva (TES): en los últimos años disponemos del tratamiento de sustitución enzimática para este trastorno. El objetivo de dicha terapia, al igual que en otras enfermedades por deficiencia de acción de enzimas lisosomales, es el de restaurar unos niveles de actividad de LAL cercanos a los niveles fisiológicos para limitar la progresión de la enfermedad. Sebelipasa alfa es una LAL recombinante humana aprobada en Europa en 2015 para la TES a largo plazo en pacientes de todas las edades con DLAL. Ha demostrado reducir las elevaciones de transaminasas, mejorar el perfil lipídico, las alteraciones en la histopatología hepática de manera significativa y la supervivencia en lactantes con enfermedad rápidamente progresiva. La dosis que se utiliza es de 1 mg/kg cada 2 semanas (aunque en casos de lactantes que progresen de forma rápida puede llegar a dosis de 3 mg/kg cada semana). Se administra

por vía intravenosa, en unas 2 horas, pudiendo reducirse a 1 hora si hay buena tolerancia. En general la medicación se tolera bien, aunque hay casos que pueden presentar reacciones a la infusión, siendo las más frecuentes fiebre, cefalea, dolor faríngeo y diarrea, pero que puede llegar a ser graves y presentar episodios de anafilaxia. La decisión para iniciar el TES puede ser compleja. En general estará indicado en las formas infantiles y juveniles más agresivas, pero en formas tardías y más leves la indicación debe hacerse después de una cuidadosa y exhaustiva evaluación clínica, idealmente por médicos con experiencia en esta patología. Puede generarse anticuerpos anti-sebelipasa, pero su presencia no está claro si se asocia o no a peor resultados y a la aparición de efectos adversos

Otros tratamientos:

- **Tratamiento hipolipemiante:** las estatinas tiene un papel controvertido en el tratamiento de esta patología dado que, aunque se suele observar mejoría del perfil lipídico, parece que no mejoran la afectación hepática, y que incluso pueden tener un efecto paradójico sobre la misma, agravándola. Por otro lado, el ezetimibe actúa en esta patología como terapia de reducción de sustrato (junto con la realización de una dieta pobre en grasas), al reducir las grasas que habitualmente son sustrato de la LAL, por lo que podría tener un papel potencial en el tratamiento de esta enfermedad. Los nuevos inhibidores de la PCSK9 no han sido evaluados en esta enfermedad, pero podrían tener efecto deletéreo al aumentar la captación intracelular e intralisosomal de LDL.

- **Trasplante de médula ósea:** puede valorarse en casos muy graves que evolucionen rápidamente, con resultados publicados muy variables.

- **Trasplante hepático:** poca evidencia disponible. Es el tratamiento disponible para pacientes con insuficiencia hepatocelular severa, pero no frena la progresión del proceso en otros órganos.

- **Tratamiento de mantenimiento:** el de las distintas manifestaciones clínicas.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

- **Valoración clínica:** debe realizarse una valoración clínica extensa, incluyendo anamnesis y exploración física completa. Es importante valorar situaciones que puedan modificar la evolución de la enfermedad, como puede ser la presencia de obesidad, factores que afectan a la función hepática (VHB, VHC, alcoholismo...) En niños puede ser necesario valorar también la presencia de retraso de crecimiento y otra sintomatología como puede ser la diarrea.

- **Valoración lipídica/riesgo cardiovascular:** es muy relevante monitorizar los niveles de LDL, HDL y TG. En determinados casos puede ser necesario además la determinación de VLDL, quilomicrones o apolipoproteínas. Estas determinaciones deben hacerse trimestralmente al principio, aunque posteriormente puede hacerse de forma más espaciada (semestral o anual). Además, debe hacerse valoración cardiovascular no invasiva con ecocardiografía, test de esfuerzo, y eco carotídea con medición del grosor íntima media, de forma anual. En casos seleccionados puede hacerse TAC coronario con medición de calcium score y valoración del índice tobillo brazo.

- **Valoración hepática:** debe realizarse de forma regular (trimestral al inicio y posteriormente de forma más espaciada) biomarcadores de afectación hepática. Se recomienda realización de GOT, GPT, GGT, albumina, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Puede ser útil la realización de elastografía o RMN hepática de forma anual para valorar la afectación hepática. En determinadas situaciones (dudas del diagnóstico, evolución inesperada...) puede ser recomendable la realización de biopsia hepática

Otras determinaciones: es importante la vigilancia de la función renal al haber relación entre las alteraciones lipídicas y el desarrollo de enfermedad crónica, así como hematológica, especialmente en pacientes con esplenomegalia llamativa.

Primer año con sebelipasa alfa	Posteriormente/sin tratamiento
Trimestral: Control clínico, perfil lipídico básico y perfil hepático	Semestral: Control clínico, perfil lipídico básico y perfil hepático. Biomarcadores
Semestral: Biomarcadores	Anual: Perfil lipídico extenso
Anual: Perfil lipídico extenso, RMN abdominal, Fibroscan, prueba de esfuerzo, ecocardiografía y ecografía carotídea	Anual si basal alterada: RMN hepática, prueba de esfuerzo, ecocardiografía y ecografía carotídea, Fibroscan

BIBLIOGRAFÍA

1. Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo B, Barba Romero MA, García I, Cebolla JJ, et al. Actualización en deficiencia de lipasa ácida lisosomal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2017; Vol 148 (9):429.e1-429.e10
2. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, eds. *Metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
3. Bernstein DL, Hůlkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013; Vol 58(6):1230-43.
4. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K. Lysosomal acid lipase deficiency e An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014; Vol 235(1):21–30
5. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; Vol 373(11):1010-20.
6. Wilson DP, Friedman M, Marulkar S, Hamby T, Bruckert E. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *J Clin Lipidol*. 2018; Vol 12(3): 604-61.
7. Di Rocco M, Pisciotta L, Madeo A, Bertamino M, Bertolini S. Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; Vol.13:24.
8. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Feb 11;14:591-601.
9. Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019 May 23;11:79-88.
10. Kohli R, Ratzu V, Fiel MI, Waldmann E, Wilson DP, Balwani M. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab*. 2020 Feb;129(2):59-66.

MUCOPOLISACARIDOSIS

David Moreno Martinez¹

Maria Camprodon- Gomez²

Guillem Pintos Morell²

Mireia del Toro Riera²

¹The Royal Free Hospital NHS Foundation Trust and University College of London.

²Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Definición: el término Mucopolisacaridosis (MPS) engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades monogénicas cuyo nexo es la imposibilidad de degradar de forma efectiva los glucosaminoglicanos (GAGs), antes llamados mucopolisacáridos, a causa de un defecto enzimático lisosomal. Esta disfunción enzimática causa una acumulación tanto intra como extracelular de GAGs que conduce a una serie de alteraciones patofisiológicas y determinadas características clínicas.

Epidemiología: las MPS forman parte de las enfermedades de depósito lisosómico que, a pesar de ser consideradas raras a nivel individual, si se toman en conjunto su incidencia se calcula en torno a 1:5.000 recién nacidos. Específicamente, las MPS presentan una incidencia colectiva en torno a 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos en Europa.

Las MPS fueron descritas inicialmente en 1917 por Charles Hurler y posteriormente, en 1919, por Hunter, quienes describieron las manifestaciones clínicas de dos de los actuales siete grupos principales de MPS. La afectación clínica era en forma de anomalías esqueléticas (facies tosca y talla baja) asociadas a hepato y esplenomegalia. Desde su publicación, esta asociación pasó a llamarse “gargolismo”, y no se conocía la etiología de la enfermedad. No fue hasta 1952 que se describió la presencia de depósitos de GAGs en pacientes afectados elaborándose posteriormente la teoría fisiopatológica de la enfermedad, donde un defecto enzimático a nivel lisosomal causaba un acúmulo de GAGs en diferentes tejidos y órganos de los pacientes.

Actualmente se reconocen 11 tipos de MPS agrupadas en siete categorías basadas en el defecto enzimático subyacente: MPS tipo I, II, III (Subtipo A, B, C y D), IV (Subtipo A y B), VI, VII y IX, siendo ésta última la descrita más recientemente en 1996.

FISIOPATOLOGÍA

Los GAGs son polisacáridos de cadena larga formados por repeticiones de disacáridos. Dado ser altamente polares e interactuar con los dipolos de las moléculas de agua, históricamente se ha considerado a los GAGs como moléculas de la matriz extracelular y tejido conectivo cuya primordial función es estructural y de absorción de impacto, por ejemplo, en las articulaciones. Este hecho explica en parte las importantes manifestaciones clínicas de la enfermedad. Recientemente, se ha ido describiendo el papel de los GAGs en la señalización y adhesión celulares, así como las alteraciones secundarias y

terciarias celulares causadas por el acúmulo de los mismos, como son la alteración de la autofagia, la apoptosis y la homeostasis mitocondrial. Sin embargo, se desconoce detalladamente cómo estos cambios celulares se correlacionan con la expresión fenotípica.

Algunos ejemplos de GAGs son heparán sulfato, dermatán sulfato, condroitin sulfato y el ácido hialurónico. Diferentes GAGs son degradados por diferentes hidrolasas ácidas en el lumen lisosomal. Cada hidrolasa lisosomal está codificada por un único gen y la presencia de variantes genéticas condicionan el defecto enzimático en las MPS. Todas las MPS con excepción de la MPS II son autosómicas recesivas, siendo la MPS II ligada al cromosoma X (ver Tabla 1).

CLÍNICA

Las características clínicas de cada MPS varían según el tipo, debido a que el GAG que se acumula es diferente y ello causa diferentes alteraciones celulares y tisulares. Como regla común, podemos decir que las MPS afectan predominantemente al sistema esquelético, causan organomegalias (hepato, esplenomegalia y cardiomegalia), afectación ocular y un grado variable de afectación neurológica. Además, el espectro clínico de algunas de ellas va desde formas infantiles graves con esperanza de vida muy reducida, a formas atenuadas que se diagnostican en la edad adulta incluso.

Tabla 1: Clasificación de las Mucopolisacaridosis

Nombre	Gen	Enzima	GAG
MPS I Hurler	<i>IDUA</i>	α -L-iduronidasa	Heparán sulfato, dermatán sulfato
MPS II Hunter	<i>IDS</i>	Iduronato-2-sulfatasa	Heparán sulfato, dermatán sulfato
MPS III Sanfilippo			
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	Heparán-N-sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	α -N-acetylglucosaminidasa	Heparán sulfato
MPS IIIC	<i>HGSNAT</i>	α -glucosaminidasa-acetyltransferasa	Heparán sulfato
MPS IIID	<i>GNS</i>	N-acetylglucosamin-6-sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IV Morquio			
MPS IVA	<i>GALNS</i>	N-acetylglucosamina-6-sulfato sulfatasa	Keratán sulfato, condroitin-6-sulfato
MPS IVB	<i>GLB1</i>	β -galactosidasa	Keratán sulfato
MPS VI Maroteaux-Lamy	<i>ARSB</i>	N-acetylgalactosamina-4-sulfatasa	Dermatán sulfato, condroitin-4-sulfato
MPS VII Sly	<i>GUSB</i>	β -glucuronidasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato, condroitin-4-sulfato, condroitin-6-sulfato
MPS IX Natowicz	<i>HYAL1</i>	Hyaluronidasa 1	Ácido hialurónico

Todo ello hace difícil presentar unas características clínicas comunes, siendo preferible describir cada tipo de MPS. *MPS tipo I Síndrome de Hurler, Hurler/Scheie y Scheie*. La MPS tipo I es causada por la acumulación de dermatán y heparán sulfato. La enfermedad causa una disfunción multiorgánica progresiva en forma de neurodegeneración, afectación cardíaca, pulmonar y hepatoesplenomegalia junto a afectación articular, facies tosca y dificultad para la visión y audición progresiva.

Se clasifica en tres fenotipos en función de la gravedad clínica:

1. **Síndrome de Hurler:** es el fenotipo más grave, con inicio de la sintomatología en la infancia, importante afectación neurológica y esquelética en forma de disostosis múltiple, talla baja y facies tosca, y presenta también organomegalias. Pueden presentar hernias en la pared abdominal, afectación valvular cardíaca y opacidades corneales. Tiene una esperanza de vida reducida falleciendo sin tratamiento durante la primera década de vida.
2. **Síndrome de Hurler/Scheie:** fenotipo de gravedad intermedia. Presenta menor afectación neurológica y orgánica. A pesar de ello, la afectación esquelética suele ser similar al síndrome de Hurler
3. **Síndrome de Scheie:** fenotipo leve de la enfermedad, con casos diagnosticados en la edad adulta. Presentan nada o leve afectación neurológica, leve manifestación orgánica que se expresa en etapas tardías de la vida y limitada afectación esquelética. Típicamente presentan un fenotipo de facies tosca y afectación de las articulaciones de las manos con rigidez y síndrome del túnel carpiano, *MPS tipo II Síndrome de Hunter*.

El déficit enzimático de la MPS II lleva al acúmulo de dermatán y heparán sulfato, por lo que las características clínicas son similares a la MPS I.

Se describen dos fenotipos clínicos, (no suelen describirse como MPS II A, B):

1. MPS II de presentación precoz (MPS IIA), rápidamente progresiva: Es el fenotipo más grave con una afectación similar al síndrome de Hurler, y es más frecuente que la MPS IIB. Al igual que en la MPS I, la esperanza de vida es muy reducida.
2. MPS II de progresión lenta (MPS IIB): Se trata del fenotipo más leve, con una esperanza de vida mayor, menor progresión de la afectación somática y una afectación neurológica que va desde formas leves a un desarrollo completamente normal. Las formas más leves sobreviven hasta la edad adulta.

MPS tipo III Síndrome de Sanfilippo

La MPS tipo III engloba cuatro patologías diferenciadas con déficits enzimáticos diferentes en la vía de los GAG. Todas las enzimas tienen en común que degradan heparán sulfato, y su acúmulo es el responsable de la clínica (las enzimas implicadas pueden observarse en la Tabla 1). La característica clínica que diferencia a la MPS tipo III del resto de MPS es la afectación del sistema nervioso central en todas ellas, siendo la afectación predominante y con alta frecuencia, grave. Incluye retraso psicomotor, trastorno del espectro autista, problemas relacionados con el comportamiento y afectación del sueño.

A pesar de que también puede existir afectación somática, en forma predominantemente de valvulopatía, afectación pulmonar, hepática, e hipoacusia, suele ser menos predominante.

Existen cuatro tipos diferenciados: A, B, C y D. La MPS IIIA es la forma más frecuente a nivel mundial y en el norte de Europa, siendo la MPS IIIB la más frecuente en el sur de Europa. Todas las formas de MPS III comparten una historia natural similar. Los pacientes afectados pueden presentar una época de desarrollo neurológico normal durante los primeros meses de vida, a partir de la cual se frena el desarrollo y empieza a retroceder. La esperanza de vida se encuentra en torno a la segunda década de la vida.

MPS IV Síndrome de Morquio

La MPS tipo IV se subdivide en dos entidades, A y B, dependiendo de la enzima afectada (Tabla 1). Los pacientes afectados de MPS IV presentan una afectación esquelética grave que se inicia en la infancia, pero presentan nula o muy leve afectación del sistema nervioso central. Además, otra característica específica de la MPS IV es que la afectación articular es en forma de hiperlaxitud y no rigidez, al contrario que el resto de MPS. Dado la escasa afectación neurológica los enfermos afectados de MPS IV llegan a la vida adulta incluso hasta la 5 y 6ª década de la vida, no exentos de complicaciones secundarias.

1. MPS IVA: En la MPS IVA el acúmulo es de condroitin 6-sulfato y keratán sulfato. La afectación esquelética se inicia en torno al primer y tercer año de vida. Consta de cifoescoliosis, gibbus,

talla baja, desviación ulnar de las muñecas, pectus carinatum, hiperlaxitud, y estenosis cervical con hipoplasia de odontoides lo que puede llegar a causar una compresión medular con afectación neurológica secundaria. Debido a la deformidad de la caja torácica, presentan afectación pulmonar secundaria y algunos casos que han llegado a la edad adulta han precisado de ventilación mecánica no invasiva. Además, pueden presentar infecciones óticas y pulmonares de repetición, afectación ocular e hipoacusia.

2. MPS IVB: Se engloba dentro de las enfermedades relacionadas con la alteración del gen *GLB1*. Es importante conocer que la alteración de este gen puede causar tanto MPS IVB como la gangliosidosis GM1, siendo la diferenciación puramente fenotípica, con idénticas alteraciones genéticas y bioquímicas. Mientras que el acúmulo de keratán sulfato causa manifestaciones esqueléticas más leves que en la MPS IVA sin afectación neurológica, la GM1 es una enfermedad lisosomal neurodegenerativa con una afectación neurológica primaria.

MPS VI Síndrome de Maroteaux-Lamy

En la MPS VI se acumula un tipo de condroitin sulfato diferente al de la MPS IVA, el condroitin 4-sulfato. Esto condiciona diversos fenotipos clínicos. Hay formas progresivas, rápidas y con afectación del sistema nervioso central, y otras formas más leves. La afectación ósea suele ser la predominante en todas las formas, con disostosis múltiple, rigidez, pectus carinatum, y compresión medular cervical. Además, pueden presentar manifestaciones sistémicas importantes como hepatomegalia y opacidades corneales. En conjunto, la esperanza de vida es reducida a en torno la segunda década de la vida.

MPS VII Síndrome de Sly

La MPS VII es poco frecuente y grave, debido a la acumulación de dermatán sulfato, heparán sulfato y tanto condroitin 6 y 4-sulfato. Presentan afectación multiorgánica progresiva, aunque el hallazgo clínico más específico de la enfermedad es la presencia de hidrops fetal en los pacientes afectados. A causa de la afectación cardíaca y pulmonar, pocos pacientes sobreviven hasta la edad adulta.

MPS IX Síndrome de Natowicz

Es el tipo menos frecuente de MPS y el descrito más recientemente. Es la única MPS que presenta acúmulo de ácido hialurónico, lo que explica que la mayoría de las manifestaciones sean esqueléticas (articulares) y de tejidos blandos. Puede causar masas periarticulares, hiperplasia nodular, talla baja y afectación acetabular. Las manifestaciones predominantes son a nivel articular.

DIAGNÓSTICO

Con la excepción de las formas más atenuadas de la enfermedad o aquellos pacientes afectados de MPS III que inician con síntomas neurológicos, la sospecha clínica surge al observar las manifestaciones esqueléticas como la disostosis múltiple acompañadas o no de otras manifestaciones sistémicas.

Dado que los GAGs que se acumulan en el cuerpo son excretados por la orina, ante la sospecha diagnóstica de una MPS se debe de medir el nivel de GAGs en orina. Según el tipo de GAG que se eleve, se debe realizar posteriormente el estudio enzimático de

la hidrolasa ácida de sospecha, mirando la actividad enzimática de la misma en leucocitos o fibroblastos del paciente. En caso de tener una actividad baja, el diagnóstico de confirmación se realiza haciendo el análisis genético del gen de sospecha.

En caso de varios GAGs aumentados en orina se aconseja mirar la actividad de varias sulfatasas de cara a realizar el diagnóstico diferencial de una MPS con un déficit múltiple de sulfatasas, donde encontraríamos niveles bajos de varias de las enzimas causantes de MPS.

A pesar de que esta es la aproximación tradicional y que se debe seguir ante un paciente con clínica clara, presenta varios problemas. El primero es que hasta que la sintomatología no se ha desarrollado, los GAGs pueden no detectarse en la orina, lo que puede arrojar falsos negativos y además retrasa el diagnóstico y tratamiento. Por ello, las estrategias basadas en el cribado neonatal o estudios genéticos más amplios ante la sospecha de una enfermedad multisistémica a través de exoma clínico, van ganando relevancia de cara a diagnosticar casos menos evidentes y en fases más tempranas.

TRATAMIENTO

Ante el diagnóstico de una MPS, el tratamiento específico debe iniciarse lo antes posible para evitar la progresión de la enfermedad. Por desgracia, no se dispone de tratamiento específico para todas las MPS, y los resultados de los mismos varían entre pacientes, por lo que el tratamiento de soporte y paliativo sigue siendo de extrema importancia. Todos los pacientes deben ser seguidos de forma multidisciplinar, con especial atención a las complicaciones

esqueléticas y a la posibilidad de compresión cervical, indicando cirugía cuando sea necesario.

Actualmente el trasplante de médula ósea (TMO) y la terapia de sustitución enzimática (TSE) son las dos modalidades aprobadas para algunas MPS. El TMO fue la primera en utilizarse. El TMO tiene la ventaja de ser un tratamiento definitivo, al proveer al paciente con una fuente de enzima permanente. Sin embargo, la dificultad en encontrar un donante compatible junto a la dificultad en mejorar las complicaciones neurológicas hace que no sea posible utilizarla en todos los pacientes, estando contraindicada en pacientes mayores de 3 años. Por otro lado, la TSE por vía endovenosa, al proporcionar de forma exógena la enzima necesaria, ha demostrado mejorar de forma parcial la sintomatología no neurológica de las MPS, aunque no hay una reversión completa del fenotipo clínico a pesar de normalizar los niveles de GAGs en orina. Se encuentra aprobado para la MPS I, II, IV, VI y recientemente VII. La necesidad de infusiones semanales junto al desarrollo de anticuerpos anti enzima son dos de los inconvenientes de esta terapia, junto con la incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Por todas las desventajas antes mencionadas, se están investigando múltiples estrategias para el tratamiento de las MPS. Desde la administración de TSE directamente en el sistema nervioso central por vía intratecal o intraventricular en la MPS II, MPS III para tratar las manifestaciones neurológicas, hasta la terapia génica *ex vivo* o *in vivo*. Además, se están explorando opciones de tratamiento oral con moléculas pequeñas capaces de disminuir el acúmulo de GAGs.

BIBLIOGRAFIA

1. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, Mason RW, Tadao O, Tomatsu S. *Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab.* 2018;125(1-2):4-17.
2. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. *Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):27.
3. Hunter C. *A Rare Disease in Two Brothers. Proc R Soc Med.* 1917;10(Sect Study Dis Child):104-16.
4. Brante G. *Gargoylism; a mucopolysaccharidosis. Scand J Clin Lab Invest.* 1952;4(1):43-6.
5. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. *Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. N Engl J Med.* 1996;335(14):1029-33.
6. Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, Brokowska J, Wegrzyn G. *Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. Cell Biol Int.* 2019.
7. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. *Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet.* 1981;2(8249):709-12.

8. Penati R, Fumagalli F, Calbi V, Bernardo ME, Aiuti A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(4):543-54.
9. Wolf DA, Lenander AW, Nan Z, Belur LR, Whitley CB, Gupta P, et al. Direct gene transfer to the CNS prevents emergence of neurologic disease in a murine model of mucopolysaccharidosis type I. *Neurobiol Dis.* 2011;43(1):123-33.

ENFERMEDAD MITOCONDRIALES

Montserrat Morales Conejo

Elena Arranz Canales

Medicina Interna. CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN:

La mitocondria es la organela citoplasmática encargada de producir ATP, esencial para la actividad celular. Posee dos membranas, una externa lisa y otra interna plegada, formando crestas, donde están ubicados los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). En la parte más interna del orgánulo se sitúa la matriz mitocondrial donde se encuentra el genoma mitocondrial (ADN mitocondrial, ADNmt) (fig 1). La producción de ATP es un proceso complejo que requiere de la participación del ciclo de Krebs, CRM y la fosforilación oxidativa (OXPHOS, por sus siglas del inglés oxidative phosphorylation).

La CRM está formada por 5 complejos enzimáticos (NADH deshidrogenasa o complejo I, succinato deshidrogenasa o complejo II, citocromo C reductasa o complejo III, citocromo C oxidasa o complejo IV y ATP sintetasa o complejo V) y 2 transportadores móviles de electrones (coenzima Q y citocromo C). Los electrones fluyen de un complejo a otro de la CRM hasta llegar al complejo V que es donde se sintetiza el ATP (OXPHOS) (fig 2).

Las enfermedades mitocondriales (EM) primarias son enfermedades hereditarias debidas a alteraciones en los genes relacionados con la cadena respiratoria mitocondrial o sistema de OXPHOS y que por tanto causan deficiencia en la síntesis de energía en forma de ATP. Son un grupo heterogéneo de patologías con manifestación habitualmente progresiva y multisistémicas. Algunos fármacos y enfermedades pueden causar de forma secundaria disfunciones del sistema de OXPHOS, por lo que podrían considerarse enfermedades mitocondriales secundarias

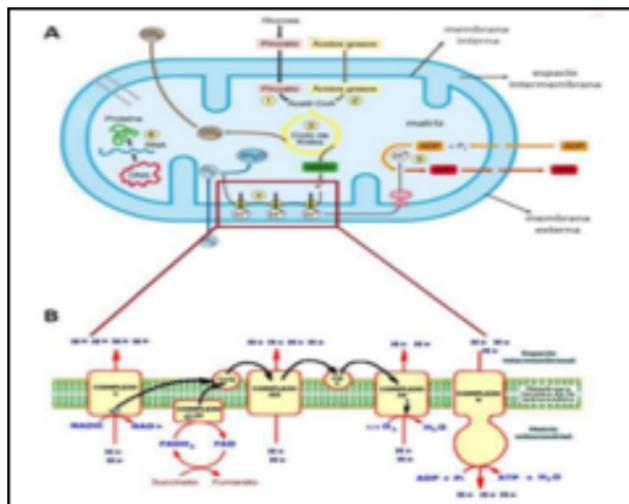


Fig 1: Estructura de una mitocondria (A) y cadena respiratoria mitocondrial (B).

En las mitocondrias existen unas 4.500 proteínas que participan tanto en la CRM como en la biogénesis mitocondrial. Sólo 13 de estas proteínas son codificadas por el ADNmt, el resto son codificadas por el ADN nuclear (ADNn). Es necesaria una buena coordinación entre ambos genomas para el correcto funcionamiento de las mitocondrias.

La enfermedad mitocondrial puede deberse por lo tanto no sólo a alteraciones en el genoma mitocondrial sino también en el nuclear. Por este motivo encontramos dos tipos de herencia: herencia materna (cuando la mutación es del ADNmt, dado que es el óvulo el que dona las mitocondrias al futuro embrión) o herencia clásica o mendeliana (cuando la mutación es del ADNn).

Es importante recordar que el ADNmt tiene unas características que lo diferencian del ADNn. Es una molécula circular de doble cadena de 16.569 pares de bases, de la que existen de 2 a 10 copias por cada mitocondria. Cada célula puede contener decenas o cientos de mitocondrias, dependiendo de su requerimiento energético, y por tanto el número de copias del ADNmt por célula es variable, entre 100 y 1000 copias aproximadamente. El ADNn sin embargo posee 3.300 millones de pares de bases y sólo tenemos dos copias por célula.

Si todo el ADNmt en una célula o tejido es del mismo tipo (mutado o no) se dice que está en **homoplasmia**. Sin embargo, si parte del material genético posee una mutación y parte no, se dice que la mutación está en **heteroplasmia**. Durante la división celular, las

mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas, y por tanto sus copias de ADNmt también. Si una célula tiene parte de su ADNmt mutado, este se puede distribuir de forma desigual en sus células hijas. El fenotipo de una célula heteroplásmica dependerá del porcentaje de ADNmt mutado que posea. Se denomina **umbral de expresión fenotípica** el porcentaje mínimo de ADNmt mutado necesario para que aparezca algún tipo de patología. En un paciente que hereda una mutación en el ADNmt la proporción de moléculas mutadas puede variar de un tejido a otro. El umbral es diferente para cada tejido, siendo menor para aquellos con mayor requerimiento energético (cerebro, músculo esquelético y cardíaco). Además, el porcentaje de mutación puede ir cambiando a lo largo de la vida del paciente, lo que hace que la expresión de la enfermedad se produzca en cualquier momento de la vida y afectando sucesivamente a distintos órganos y tejidos.

La prevalencia de enfermedad mitocondrial se estima en 1/5.000 a 1/8.500 nacidos vivos. Hay descritas centenares de mutaciones tanto del genoma mitocondrial como del nuclear, vinculadas a enfermedades mitocondriales primarias.

Tabla 1: Enfermedades mitocondriales definidas y genes asociados.

Síndromes mitocondriales	Síntomas clínicos	Genes implicados
AID	Sordera neurosensorial no sindrómica inducida por aminoglucósidos.	MTRNR1
LHON	Neuropatía óptica hereditaria de Leber.	MTND1, MTND4, MTND6
MELAS	Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios "stroke-like"	MTTL1, MTND1, MTND5, MTCO3
MERRF	Epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas.	MTTK
MIDD	Diabetes y sordera de origen materno	MTTL1. <i>MT-TE</i> y <i>MT-TK</i>
Miopatía TK2	Miopatía precoz progresiva, hiperlactacidemia y RRF.	TK2
MLASA	Miopatía, anemia sideroblástica y acidosis láctica.	PUS1, YARS2
NARP	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria.	MTATP6
Neuropatía óptica tipo 1	Atrofia óptica autosómica dominante tipo 1	OPA1
CPEO	Oftalmoplejía progresiva externa crónica	Delecciones/duplicaciones ADNmt, MTTL1
Síndrome de Kearns-Sayre	Inicio antes de los 20 años: CPEO, retinitis pigmentaria y uno de los 3 siguientes: síndrome cerebeloso, bloqueo cardíaco o hiperproteinorraquia.	Delecciones/duplicaciones ADNmt
Síndrome de Alpers	Encefalopatía, epilepsia resistente asociada a hepatopatía.	POLG, C20ORF72
Síndrome de Barth	Miocardiopatía y neutropenia	TAZ
Síndrome de Leigh	Encefalopatía regresiva con lesiones cerebrales bilaterales simétricas de necrosis con astrocitosis y proliferación vascular en núcleos grises y tronco cerebral.	ADNmt: MTATP6, MTATP8, MTND5, MTTL1, MTTW ADNn: varios
Síndrome de MNGIE	Mioneuropatía gastrointestinal y encefalopatía (leucodistrofia)	TYMP, POLG
Síndrome de Pearson	Anemia macrocítica refractaria, neutropenia y trombocitopenia (médula ósea: vacuolización de precursores, hemosiderosis y sideroblastos) y disfunción pancreática exocrina.	Delecciones ADNmt
Síndrome de Sengers	Miocardiopatía, miopatía y cataratas	AGK

CPEO: Oftalmoplejia Externa Progresiva Crónica

Puesto que las mitocondrias están presentes en prácticamente todas las células y tejidos del organismo, una enfermedad mitocondrial puede manifestarse de forma muy heterogénea y afectar a uno o varios tejidos sin aparente relación, con mayor frecuencia aquellos con mayor requerimiento energético.

CLÍNICA

Aunque existen síndromes clínicos perfectamente definidos (tabla 1), a menudo el paciente presenta un conjunto de síntomas y signos que suelen modificarse a lo largo de la evolución de la enfermedad, complicando así su diagnóstico inicial. Siempre que encontremos un paciente relativamente joven con afectación de dos o más sistemas de causa no aclarada, deberemos pensar en una enfermedad mitocondrial. Los síntomas pueden incluir varios de los siguientes:

- a) Alteraciones morfológicas con microcefalia o **talla corta**.
- b) **Afectación del SNC** o periférico: en forma de encefalopatías frecuentemente progresivas, ictus en territorio no vascular, lesiones de ganglios basales, síndrome de Leigh, epilepsia, demencia, migrañas, ataxia o espasticidad. Neuropatías periféricas.
- c) **Miopatías**: pueden cursar con hipotonía, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, rhabdomiolisis o incluso fracaso ventilatorio. Pueden ser el único síntoma o asociar ptosis palpebral u oftalmoplejia. Suelen acompañarse de elevación de CPK y presencia de fibras rojas rasgadas (FRR) en biopsia muscular.

d) **Miocardiopatías característicamente hipertróficas**, aunque también se pueden encontrar formas dilatadas, **trastorno del ritmo** en forma de bloqueo auriculo-ventricular o síndromes de preexcitación

e) **Alteraciones visuales** en forma de oftalmoplejia, neuritis óptica /atrófica, cataratas y/o retinitis pigmentaria.

f) **Sordera neurosensorial**.

g) Otras: **alteraciones gastrointestinales con frecuentes trastornos del ritmo** o hepatopatía en forma de esteatosis hepática. Endocrinopatías con **diabetes mellitus** como forma de expresión más frecuente, diabetes insípida, hipoparatiroidismo o hipotiroidismo. Nefropatías en forma de tubulopatía, síndrome de Fanconi o síndrome nefrótico y trastornos hematopoyéticos como **anemia sideroblástica** o pancitopenia.

DIAGNÓSTICO.

Se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de anamnesis y exploración física y apoyada inicialmente por los resultados de exploraciones complementarias generales y más adelante, específicas de disfunción mitocondrial. Es fundamental la obtención de los antecedentes familiares, descartar si hay consanguinidad en los padres; y en las de origen mitocondrial, si en la familia hay afecciones típicamente relacionadas con la enfermedad mitocondrial (diabetes, sordera neurosensorial, miopatía) en varios miembros de la familia con transmisión materna, aunque no siempre presenten un síndrome completo.

a) Determinaciones analíticas: determinaciones bioquímicas basales con hematimetría y función hepatorenal, enzimas musculares (CK), gases, iones, láctico, pirúvico, cuerpos cetónicos y amonio. La acidosis láctica orienta hacia el diagnóstico de EM aunque no es sensible ni específica, se puede aumentar su rentabilidad si se mide una hora tras la ingesta. Se puede determinar la relación láctico/pirúvico o hidroxibutirato/acetacetato indicador del estado redox citoplasmático, un valor superior a 20 puede ser sugestivo de EM.

Según valoración clínica se realizarán otros estudios hormonales, sobre todo hormonas tiroideas, y valoración del estado nutricional con vitaminas y oligoelementos. Si predomina la afectación del SNC, se puede determinar lactato en LCR (elevado). Se puede medir concentración plasmática de carnitina y sus fracciones, aminoácidos en sangre (una concentración de alanina elevada en sangre es sugerente de hiperlactacidemia) o ácidos orgánicos en orina que nos ayuden a orientar el diagnóstico o descartar otros procesos metabólicos.

Sin embargo, continúa la búsqueda de metabolitos que puedan utilizarse como biomarcadores diagnósticos o pronósticos en EM.

b) Estudios morfológicos e histoenzimáticos (actualmente no necesarios para el diagnóstico): se puede realizar biopsia del tejido afecto o del músculo por su mayor accesibilidad.

▪ La tinción de la biopsia con tricómico de Gomori modificado o mejor, por su sensibilidad, con succinatodeshidrogenasa (SDH) puede poner de manifiesto la existencia del marcador

principal de EM, las fibras rojo rasgadas o desestructuradas (RRF), indicativas de proliferación mitocondrial. La tinción para la actividad de COX muestra que las fibras RRF se acompañan frecuentemente por fibras COX negativas. Ninguno de estos elementos es definitorio de EM, ni todos los pacientes con EM lo presentan, pero si ayudan al diagnóstico.

▪ **Microscopía electrónica.** Puede demostrar cambios estructurales en las mitocondrias aún en ausencia de otros hallazgos. Las alteraciones más sugestivas de EM son el incremento en el número y tamaño de las mitocondrias, crestas anómalas e inclusiones paracrísticas. También pueden observarse inclusiones lipídicas o de glucógeno. Su normalidad tampoco excluye una citopatía mitocondrial.

▪ **Estudio bioquímico de la CRM.** Suele efectuarse en homogeneizado muscular (muestra previamente congelada). Tiene por objeto la valoración de la actividad de los diferentes complejos de la CRM. Cuando se detecta una deficiencia, no se puede asegurar que ésta sea primaria o secundaria. Por otra parte, aunque las actividades de la CRM sean normales no se puede descartar una EM.

c) Estudio genético. Encaminados a la demostración de alteraciones en el ADNmt o ADNn. Se pueden realizar de una muestra de sangre, de orina de primera hora de la mañana (sobre todo para muestras del ADNmt dado que en las células del epitelio urotelial es más fácil detectar mutaciones que en sangre por su menor capacidad mitótica) o en la muestra del tejido.

Habitualmente por sencillez y por ser más abarcable, se inicia el estudio por el ADNmt (búsqueda de mutaciones más frecuentes, deleciones o depleciones). En casos negativos con una adecuada selección y caracterización se puede continuar el estudio realizando secuenciación de todo el ADNmt o realizando paneles para el estudio de genes del ADNn relacionados con la producción de proteínas de la mitocondria o de su mantenimiento.

Dependiendo del caso se podrían considerar estudios más complejos como secuenciación masiva del exoma o genoma para intentar detectar las mutaciones causales, o estudios de aCGH (arrays de hibridación genómica comparada) para detección de reordenamientos cromosómicos, siempre teniendo en cuenta que la rentabilidad no es completa. La interpretación y análisis de los resultados requiere de grupos especializados en genómica y bioinformática. Es frecuente encontrar variantes genéticas de significado incierto.

e) Estudios complementarios: Sobre todo dirigidos a estudiar la extensión de la enfermedad. En pacientes con afectación del SNC o SNP se recomienda realizar pruebas de neuromagen como RMN craneal o SPECT, estudios neurofisiológicos (EMG, PE, EEG), polisomnografías y/o test de evaluación cognitiva. De forma rutinaria se recomienda la realización de estudios cardiológicos para descartar alteraciones del ritmo o miocardiopatía estructural, estudios oftalmológicos con estudio de fondo de ojo (para la detección de atrofia óptica o retinitis pigmentaria), estudio otorrinolaringológico para detectar hipoacusia; estudios endocrinológicos con especial atención a la diabetes o el hipoparatiroidismo; estudios nefrológicos para valorar la

función renal completa en orina de 24 horas y análisis del filtrado glomerular y función tubular para detectar un síndrome de Fanconi; estudios hematológicos, estudios gastroenterológicos cuando se evidencian problemas específicos, valoración hepática o test de ejercicio (a menudo la alteración mitocondrial sólo se evidencia cuando se realiza un ejercicio físico que intensifica la demanda energética).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son: controlar las disfunciones de cada órgano implicado y por otro lado evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas. Si se conoce la anomalía genética, es fundamental intentar anticiparse a las complicaciones conocidas asociadas al síndrome (como ocurre en el Sd de Kearns-Sayre y el bloqueo cardiaco, con implantación precoz de marcapasos).

En general se aplicarán las siguientes medidas: asegurar un buen estado nutricional y evitar ayunos prolongados; realizar ejercicio aeróbico según su tolerancia, pero de forma progresiva.

Es fundamental el tratamiento fisioterapéutico y rehabilitador, seguir el calendario vacunal (incluyendo la vacunación de la gripe anualmente) y evitar fármacos que inhiban la cadena respiratoria (ácido valproico, tetraciclina, ciprofloxacino o aminoglucósidos, cloranfenicol, propofol, azidotimidina (AZT), fialuridina) y drogas que provocan depleción del ADNmt.

Siempre se debe de realizar **consejo genético**

Tratamientos farmacológicos: No existen series largas de pacientes con el mismo defecto molecular y la misma manifestación clínica que permitan realizar estudios concluyentes sobre la efectividad de los diversos fármacos aplicados en el tratamiento.

La terapia farmacológica específica está dirigida hacia los mecanismos implicados en la enfermedad y suele estar formada por la combinación de varios complejos vitamínicos/cofactores:

- Fármacos dirigidos a mejorar la función OXPHOS: modifican y mejoran la función de la CR mitocondrial. Los más usados Ubiquinona o Coenzima Q10, Ubiquinol, idedenona, vitamina C, vitamina B2 o riboflavina, nucleósidos de timidina y citidina, creatina, EPI-743, vitamina B1 o tiamina.

- Fármacos para reducir la acumulación de metabolitos tóxicos: facilitan la eliminación o impiden la formación de estos metabolitos tóxicos como carnitina, dicloroacetato o bicarbonato.

- Fármacos utilizados para disminuir el estrés oxidativo producido por la generación de radicales libres, reponiendo sustancias antioxidantes como ubiquinona, idebenona, vitamina C, vitamina K y EPI-743 mencionadas previamente además de la vitamina E, ácido lipoico, cisteína y N-acetilcisteína, y la vitamina A.

- Otros tratamientos como ácido fólico, arginina o citrulina, utilizados en SKS o MELAS. Se ha demostrado en pacientes con stroke like en el contexto de enfermedad de MELAS, que la

administración de arginina (150-300 mg/kg/día en niños y 10 g/m²/día en pacientes >20 kg y adultos) intravenosa durante los eventos agudos y posteriormente en mantenimiento vía oral, reduce la frecuencia e intensidad de eventos neurológicos. En pacientes con enfermedad de KS es conveniente la administración de dosis altas de ácido fólico (15-30 mg/día).

BIBLIOGRAFÍA

1. *García Silva MT et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de la AECOM, 2ª edición” (Editor: D. Gil Ortega, Coordinadores: J.A. Cocho y B. Merinero), Madrid en 2017. ISBN: 978-84-16732-98-2. Pag 181-205.*
2. *García Silva MT, Pineda Marfá M, Martín Hernández E, Quijada Fraile P, Artuch Iriberrí R, Martín Casanueva MA. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico. Capítulo 56. En: Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 803-36.*
3. *Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. Essays Biochem, 2018; 62: 467-481. doi: 10.1042/EBC20170114. PMID: 29980632; PMCID: PMC6104515.*
4. *Quijada-Fraile P, O’Callaghan M, Martín-Hernández E, Montero R, García-Cazorla À et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 217. doi: 10.1186/s13023-014-0217-2. PMID: 25539952; PMCID: PMC4302586.*

ESCLEROSIS TUBEROSA

Montserrat Morales Conejo

Elena Cristina De Sautu

*Consulta de Enfermedades Minoritarias. Medicina Interna
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

INTRODUCCIÓN:

La esclerosis Tuberosa (ET) o complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético, con herencia autosómico dominante, clasificado dentro de los síndromes neurocutáneos, caracterizado por una predisposición para la formación de tumores benignos (hamartomas) en múltiples órganos. Los órganos más comúnmente afectados son el cerebro, la piel, los riñones, la retina, el corazón y los pulmones. Su incidencia al nacimiento es de 1 caso por cada 5800 recién nacidos. Tiene una penetrancia casi total, pero expresividad muy variable, lo que justifica que haya pacientes fenotípicamente muy diferentes. Las manifestaciones clínicas son progresivas y se van modificando con la edad. Algunas de las complicaciones son potencialmente mortales, lo que hace necesario el seguimiento clínico protocolizado de todos los pacientes

GENÉTICA:

Se han identificado hasta el momento dos genes cuya mutación es causa de ET, el gen *TSC1* que codifica la proteína hamartina, y el gen *TSC2* que codifica la proteína tuberina. Ambas forman un complejo que limita la actividad de la vía mTOR (mammalian target of rapamycin), importante regulador de la proliferación

y crecimiento celular, actuando por lo tanto como genes supresores. No se identifica mutación en un 10-15% de los casos, lo que no excluye el diagnóstico si cumple criterios clínicos. Dos tercios de los pacientes presentan mutaciones de *novo*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Manifestaciones neurológicas:

Las alteraciones neurológicas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ET.

- a). **Crisis epilépticas:** El 80% de los pacientes con CET tienen epilepsia. En la mayoría de los casos se inicia en los tres primeros años de vida en forma de crisis focales o espasmos infantiles, evolucionando a otros síndromes epilépticos más graves. El inicio precoz de la epilepsia y su refractariedad se asocia con un peor desarrollo psicomotor por lo que es esencial un tratamiento intensivo. El control de las mismas suele mejorar con el paso de los años.
- b). **Lesiones cerebrales:** Las alteraciones patológicas cerebrales se detectan radiológicamente en la mayoría de los pacientes e incluyen displasias corticales como las tuberosidades cerebrales y las líneas de migración radial en la sustancia blanca; los nódulos subependimarios (NSE) periventriculares, y los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA). Se detectan mejor con RM craneal que con TAC.

c).Alteraciones cognitivas, psiquiátricas y del neurodesarrollo:

Para agrupar estas alteraciones actualmente se usa el acrónimo TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders) desde 2013. Casi el 90% de los pacientes con CET tendrán algún trastorno neuropsiquiátrico. Dentro de los TAND se incluye la discapacidad intelectual, alteraciones del comportamiento, trastornos de sueño, problemas de aprendizaje, problemas neuropsicológicos y psicosociales. Aproximadamente el 55 % de los pacientes con CET tiene un cociente intelectual dentro del rango normal, mientras que el 30 % tienen retraso mental de moderado a grave.

d).Manifestaciones renales: Alrededor de 80-90 % de los pacientes con CET tienen manifestaciones renales las cuales son la segunda causa de morbi-mortalidad en estos pacientes. Las lesiones más frecuentes son los angiomiolipomas (lesiones tumorales benignas pobres en grasa que suelen ser múltiples y bilaterales) y los quistes renales. Ambas lesiones se presentan más frecuentemente en la edad adulta.

e).Manifestaciones cutáneas y orales: Las manifestaciones dermatológicas constituyen un marcador diagnóstico fundamental en el CET y forman parte de la mayoría de los criterios diagnósticos de la enfermedad. Suelen cambiar con la edad.

- Máculas hipomelanóticas o acrómicas: en el 90% de los pacientes, suelen estar presentes al nacimiento. A veces solo son visibles con luz de Wood.

- Lesiones cutáneas en confeti: máculas acrómicas de 1-3 mm.
- Angiofibromas faciales: en el 75% de los pacientes. Son pápulas rojizas que se localizan en mejillas, barbilla y surcos nasolabiales. Se pueden unir varias formando las llamadas placas fibrosas cefálicas.

- Placa de chagrín: en el 54% de los pacientes. Son placas sobreelevadas, que recuerdan a la piel de naranja y localización habitual en región lumbosacra

- Fibromas ungueales o periungueales (tumores de Koenen): 20% de los pacientes.

- Alteraciones bucales: fibromas intraorales, habitualmente en encías y/o punteado en el esmalte dental.

f) Manifestaciones pulmonares: La lesión más frecuente es la linfangiomatosis pulmonar (LAM) que afecta exclusivamente a mujeres en edad adulta, entre la 3ª y 5ª décadas de vida. La padecen entre el 30-35% de las mujeres, raramente produce síntomas.

g) Manifestaciones cardíacas: presencia de rabdomiomas que se suelen detectar en la ecografía obstétrica, a partir de la 20 semana de gestación. La gran mayoría permanecen asintomáticos y regresan en los primeros años de vida.

h) Oftalmológicas: hamartomas retinianos que pueden ser bilaterales y no suelen dar síntomas.

i) Otras manifestaciones: Angiomiolipomas hepáticos, pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, quistes óseos o lesiones hamartomatosas a otros niveles.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Se puede atender a criterios genéticos o criterios clínicos.

Criterios diagnósticos genéticos.

La identificación de mutaciones patogénicas en *TSC1* o *TSC2* es suficiente para hacer el diagnóstico definitivo.

Criterios diagnósticos clínicos (tabla 1).

Diagnóstico definitivo: Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Diagnóstico posible: Un criterio mayor o 2 menores

Tabla 1. Criterios diagnósticos clínicos.

Sistema	Criterios mayores	Número mínimo	Criterios menores	Número mínimo
Piel / Dientes	Angiofibroma facial/ o Placa fibrosa cefálica Máculas hipomelanóticas Placas de chagrín Fibroma ungueal	3 ó 1 3, >5mm 1 2	Lesiones cutáneas en confetti Fibromas intraorales Muecasas en el esmalte dental	2 2 3
Ojos	Hamartomas retinianos	2	Parches acrómicos retinianos	1
Cerebro	Displasias corticales * Nódulos subependimarios (SEN). Astrocitoma de células gigantes subependimario (SEGA)	3 3 1		
Riñón	Angiomiolipomas†	2	Múltiples quistes renales	
Corazón	Rabdomioma	1		
Pulmón	Linfangioleiomiomatosis†	1		

*Si aparecen *tuberosidades corticales* y *líneas de migración radial* en la sustancia blanca cerebral de forma concomitante, deberán contabilizarse como uno y no como dos criterios.

† Si aparecen conjuntamente linfangioleiomiomatosis y angiomiolipoma renal, deberá haber otro criterio de esclerosis tuberosa para asignar un diagnóstico definitivo.

Recomendaciones de manejo en paciente con diagnóstico de sospecha o primer diagnóstico:

El objetivo de los estudios de diagnóstico inicial es confirmar el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad. Las recomendaciones se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: Pruebas a solicitar en pacientes con sospecha de ET:

Pruebas a solicitar en la primera visita:
Revisión dermatológica, dental y oftalmológica.
Análítica completa con perfil nefrológico y toma de TA.
RMN cerebral. EEG basal y valoración neurocognitiva en pacientes pediátricos y sintomáticos.
Prueba de imagen abdominal (idealmente RMN).
TACAR y pruebas funcionales respiratorias en mujeres mayores de 18 años.
Electrocardiograma y Ecocardiograma.
Estudio oftalmológico.
Test genético, imprescindible en pacientes con sospecha de ET pero que no cumplen criterios y para consejo genético familiar.

SEGUIMIENTO PERIÓDICO DE LOS PACIENTES:

Una vez establecido el diagnóstico es recomendable vigilar periódicamente a los pacientes con ET para controlar las manifestaciones multiorgánicas.

Seguimiento neurológico:

- **RMN cerebral:** En pacientes sin lesiones en la RMN cerebral de inicio se realizarán RMN cada 1-3 años hasta los 25 años. Una vez superada esa edad no requerirán nuevos estudios. Aquellos adultos con SEGA aunque sean asintomáticos deberán de mantener la realización de RMN seriadas en su vida adulta.

- **EEG:** En pacientes sin crisis, tras EEG basal no necesitaríamos más controles. Si presenta crisis, en función de estas.

- **Valoración neuropsicológica:** Anual hasta los 25 años, posteriormente en caso de parecer alteraciones.

- **Seguimiento renal:** En pacientes asintomáticos y sin lesiones previas, RMN abdominal cada 1-3 años, si hay hallazgos clínicos debería de realizarse anualmente, en función de las lesiones.

- **Seguimiento neumológico.** En pacientes asintomáticas y sin lesiones en TACAR basal, se indicaría nueva prueba de imagen a los 5-10 años. Si presenta lesiones, repetir pruebas funcionales anuales y TACAR en función de síntomas.

- Control dermatológico: Anual, con actuación temprana sobre aquellas lesiones susceptibles de producir sangrado o deformidad. Seguimiento dental anual.

- Control oftalmológico: Si no hay lesiones no precisaría más controles. En pacientes que si presentan lesiones se recomienda seguimiento anual.

- Control cardiológico: Tras ecocardiograma basal, si no hay alteraciones no precisará de nuevos ecocardiogramas. Si se recomienda EKG anual por la posibilidad de aparición de alteraciones de conducción. Si presenta alguna lesión, ecocardiograma anual hasta su regresión

.- No hay suficiente evidencia que soporte la realización de otras pruebas de rutina.

TRATAMIENTO:

Se recomienda realizar tratamiento sintomático individualizado de cada síntoma y siempre por parte de un equipo multidisciplinar.

- Afectación cerebral: El manejo de la epilepsia en el periodo infantil debe de ser intenso y precoz dado que un buen control de las crisis se relaciona con un mejor pronóstico cognitivo. El fármaco antiepiléptico (FAE) de primera elección, especialmente si hay espasmos infantiles, es la vigabatrina, utilizando frecuentemente en adultos otras combinaciones de fármacos. En la infancia se debe considerar la cirugía de la epilepsia, aunque haya lesiones múltiples y la dieta cetogénica y el estimulador del nervio vago en formas refractarias del adulto.

En el caso de SEGA si son lesiones únicas, resecables y sin otras comorbilidades se podrían beneficiar de cirugía, mientras que los pacientes con lesiones grandes, múltiples o infiltrantes se pueden beneficiar de tratamiento con inhibidor de mTOR.

- Afectación renal: En los angiomiolipomas renales asintomáticos con un tamaño mayor de 3cm se debería de recomendar tratamiento con un inhibidor de mTOR. Se ha demostrado que su tolerabilidad y eficacia es superior al daño producido por progresión del angiomiolipoma, así como a los tratamientos embolizantes o de resección quirúrgica. En el caso de hemorragia aguda se debe realizar embolización.

Los pacientes con HTA deben de ser tratados con inhibidores del SRAA si es posible, especialmente si el paciente presenta proteinuria.

- Afectación neurológica: En los pacientes con LAM y deterioro moderado-severo de su función pulmonar o rápidamente progresivo se debe plantear el tratamiento con inhibidor mTOR con el cual puede mejorar o estabilizar su función pulmonar. Se debe de plantear la posibilidad de trasplante pulmonar en casos graves función de resto de comorbilidades.

- Afectación cutánea: No hay evidencia suficiente para recomendar escisión vs tratamiento con láser o con inhibidores mTOR tópicos.

.- Inhibidores vía m-TOR: La demostración de que, en el CET, las mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2* alteran la inhibición de la cascada enzimática mTOR ha extendido el uso de fármacos inhibidores de la vía mTOR para el manejo de las complicaciones de la ET. Everolimus es el primer y único fármaco aprobado para

el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (SEGA), angiomiolipoma renal o epilepsia refractaria asociado a ET. Es importante el realizar el manejo de estos fármacos por médicos acostumbrados a su uso dada las interacciones medicamentosas y los efectos secundarios potencialmente graves descritos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krueger DA, Northrup H. *Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013; 49: 255–65.*
2. Northrup H, Krueger DA. *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013; 49:243–54.*
3. Ng KH, Ng SM, Parker A. *Annual review of children with tuberous sclerosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014; 0:1–8.*
4. Ruiz-Falcó ML. *Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 3): S19-S24.*
5. Macaya A, Torrab R, *en representación del Grupo Español Multidisciplinar de Expertos en Complejo Esclerosis Tuberosa. Recomendaciones para el abordaje multidisciplinar del complejo esclerosis tuberosa. Med Clin (Barc). 2016;147(5):211–216*

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Marc Moltó Abad¹

Cecilia Muñoz Delgado²

¹Unidad de enfermedades metabólicas hereditarias; Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Barcelona

²Servicio de Medicina Interna; Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno genético neurocutáneo, clínicamente heterogéneo y causado por mutaciones en un gen supresor de tumores. Está caracterizado por la presencia de manchas de color café con leche, hamartomas en el iris (nódulos de Lisch), pecas axilares o inguinales y múltiples neurofibromas. También pueden presentar otras manifestaciones, como son hipertensión, vasculopatía o manifestaciones óseas como osteopenia, osteoporosis, sobrecrecimiento óseo, estatura baja, macrocefalia, escoliosis, displasia esquelética y pseudoartrosis. Se trata de una de las enfermedades hereditarias más comunes donde la mayoría de los estudios epidemiológicos reportan una prevalencia de entre 1/3000 y 1/6000 y una incidencia estimada de entre 1/2558 y 1/3333 recién nacidos. No obstante, estudios recientes revelan una prevalencia de 1/4000 y una incidencia de 1/2000 nacimientos, lo que demuestra que es una enfermedad más común de lo que se creía anteriormente.

Los pacientes con NF1 presentan un mayor riesgo a desarrollar tumores malignos intracraneales y de la vaina del nervio periférico

y una esperanza de vida de aproximadamente 8 años menor respecto a la población general. Por lo general, el desarrollo intelectual en estos pacientes no está gravemente afectado, pero hasta el 50% de los casos tienen dificultades del aprendizaje.

FISIOPATOLOGÍA

La NF1 es una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa, causada por mutaciones en el gen neurofibromina 1 (NF1); hasta el 50% de los casos se dan por mutaciones *de novo*. Dicho gen está situado en la región cromosómica 17q11.2 y tiene una longitud de 350 kb aproximadamente conteniendo 57 exones. La proteína resultante de este gen funciona, en parte, como una reguladora negativa del proto-oncogen Ras, una molécula de señalización clave en el control del crecimiento celular. Raras veces esta enfermedad está causada por una microdelección en el cromosoma 17q11 (5% de los casos).

Debido a la gran variabilidad clínica de esta enfermedad, incluso en miembros de una misma familia, se hace difícil establecer una relación genotipo-fenotipo y predecir el pronóstico de la enfermedad al establecer el diagnóstico prenatal. Se han identificado miles de variantes patogénicas del gen NF1 y de diferentes tipos, incluyendo variantes de codón stop, sustituciones de amionocidos, deleciones, inserciones, cambios intrónicos que afectan al *splicing*, alteraciones de la región 3' no codificante del gen y reordenamientos cromosómicos. No obstante, se han demostrado varias asociaciones, como un fenotipo más leve con afectación pigmentaria pero sin la

presencia de neurofibromas plexiformes en los pacientes con la variante patogénica c.2970_2972delAAT (p.Met992del); la delección del gen completo *NF1* se asocia con aparición temprana y gran número de neurofibromas cutáneos, rasgos faciales dismórficos, sobrecrecimiento en zona distal de las extremidades y anomalías cognitivas más frecuentes y más graves. En cambio, mutaciones *missense* que afectan al codón Arg1809 en el exón 29 del gen *NF1*, como por ejemplo p.Arg1809Cys, p.Arg1809Gly, p.Arg1809Ser, p.Arg1809Leu y p.Arg1809Pro, carecen de neurofibromas, pero presentan problemas del aprendizaje, talla corta, numerosas manchas café con leche y estenosis pulmonar. Además, se ha descrito una forma (“Neurofibromatosis espinal”), secundaria a mutaciones *missense* o de *splicing*, dando lugar a neurofibromas internos y para-espinales, con pocos tumores cutáneos.

Por otro lado, se han encontrado variantes patogénicas somáticas del gen *NF1* en diferentes tipos de tumores que no son comunes en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, como es el caso de leucemia mieloide aguda del adulto, carcinomas de ovario y melanomas, dejando entrever que aún se desconoce el completo funcionamiento de la neurofibromina 1.

CLÍNICA

Existe una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas de la *NF1* y esto conlleva a la necesidad de un equipo multidisciplinar para el correcto seguimiento de estos pacientes.

Afectación	Tipo de manifestaciones	Edad de aparición
Manifestaciones cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> - Manchas café con leche (en la mayoría de los pacientes). - Pecas axilares e inguinales (90% de los pacientes). - Neurofibromas cutáneos y subcutáneos. - Otros: granuloma xantojuvenil 	0-2 años. Suelen estar presentes al nacimiento. 3-5 años. No suelen estar presentes al nacimiento. Adolescencia-adulto. Primeros años de vida.
Manifestaciones oculares	<ul style="list-style-type: none"> - Pecas coroideas. - Gliomas del nervio óptico. - Hamartomas del iris (Nódulos de Lisch). 	Cualquier edad (mayor prevalencia con la edad) 0-6 años. 2-6 años.
Manifestaciones neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos en el aprendizaje, problemas de comportamiento (50-80% de los pacientes). - Trastornos del sueño. - Discapacidad intelectual (6-7%). - Crisis epilépticas (focales, relacionadas con tumores cerebrales). - Dolor (relación con neurofibromas plexiformes y primer signo de transformación maligna). 	2-10 años. Cualquier edad.
Manifestaciones músculo-esqueléticas	<ul style="list-style-type: none"> - Osteopenia y osteoporosis (más frecuente y temprana que en la población general). - Displasia de los huesos largos (tibia y peroné). - Displasia del ala del esfenoides o vertebral (ambas se asocian con neurofibromas plexiformes adyacentes o ectasia dural). - Escoliosis (10-26% de los pacientes). - Reducción de la fuerza muscular. 	Infancia. 0-2 años. 6-10 años.
Afectación vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión (puede ser esencial o secundaria a estenosis de arteria renal, feocromocitoma hasta en un 5.7% de los pacientes, coartación de aorta u otras lesiones vasculares). - Accidente cerebrovascular (más común y a edad más temprana que en la población general). - Aneurismas/estenosis arteriales a nivel cerebral/vasos telangetásicos/SD. Moya Moya. 	Adolescencia-adulto.

Tumores	<ul style="list-style-type: none"> - Neurofibromas cutáneos y subcutáneos. - Neurofibromas plexiformes (50% de los pacientes); crecimiento en infancia y adolescencia, estabilidad en edad adulta. - Tumores malignos de la vaina del nervio periférico (10%). La presencia de dolor, focalidad neurológica o aumento importante de tamaño de un NF plexiforme previamente conocido, debe hacer sospechar que se trata de un TMVNP (realizar PET TAC + histología ayuda al diagnóstico). - Glioma del nervio óptico. - Tumores cerebrales (gliomas del tallo cerebral y cerebelosos tienen curso menos agresivo que en personas sin NF1). - Otros: Leucemia y SD Mielodisplásicos (poco frecuentes, pero más frecuentes que en niños sin NF1), rabdomiosarcoma, tumores del estroma GI (más jóvenes que en personas sin NF1), cáncer de mama en mujeres menores de 50 años (mayor mortalidad). 	<p>Adolescencia-adulto. Incremento en número con el aumento de edad.</p> <p>0-10 años. Pueden seguir desarrollándose durante la adolescencia y la edad adulta temprana.</p> <p>0-6 años.</p>
Afectación cardíaca	<p>Estenosis valvular pulmonar.</p> <p>Defectos cardíacos congénitos (mayor frecuencia en pacientes con la delección completa del gen <i>NF1</i>).</p>	
Afectación en el crecimiento	<p>Tendencia a una estatura menor y a una circunferencia de la cabeza mayor respecto a la población general.</p> <p>En pacientes con una delección completa del gen <i>NF1</i> presentan una clínica y un sobrecrecimiento similar al de los pacientes con SD de Weaver.</p> <p>Puede haber una pubertad precoz en aquellos pacientes con tumores del quiasma óptico o un retraso de ésta.</p>	
Otras	<p>En casos muy raros, se ha descrito compromiso de las vías aéreas por neurofibromas mediastínicos, casos de hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar bullosa</p>	

A pesar de que los métodos de imagen por resonancia magnética (MRI) presentan controversia en el momento del diagnóstico de estos pacientes por la identificación de “objetos brillantes inespecíficos” en el cerebro de niños con NF1 y que su significancia clínica es incierta, suele ser la metodología elegida para monitorizar el tamaño y la extensión de los neurofibromas plexiformes, así como para caracterizar los gliomas del nervio óptico, otros tumores cerebrales, anomalías estructurales cerebrales y signos de afectación cerebrovascular. Por otro lado, la angiografía por resonancia magnética (MRA), puede ser de utilidad para evaluar la presencia de vasculopatía en estos pacientes. Para distinguir si el tumor de la vaina del nervio periférico es maligno o benigno, el CT/PET puede ser de ayuda, pero su examinación histológica es imprescindible para un correcto diagnóstico.

La esperanza de vida media de estos pacientes es de aproximadamente 8 años menor a la de la población general. La presencia de tumores, especialmente los de la vaina del nervio periférico, así como la afectación vascular son las primeras causas de muerte temprana de estos pacientes. Además, su calidad de vida también se ve afectada tanto en niños como en adultos con NF1, ya que el uso de cosméticos y los aspectos médicos, sociales y de comportamiento causados por esta enfermedad, pueden generar a los pacientes un estado de depresión clínica.

A pesar de que la mayoría de los embarazos en mujeres con NF1 cursan de manera normal, se pueden dar algunas complicaciones serias debido, en algunos casos, a la influencia hormonal como

un incremento rápido en el número y tamaño de neurofibromas durante el embarazo, aparición o empeoramiento de la hipertensión y complicación del parto debido a la presencia de neurofibromas en la zona genital o en la pelvis, en el que sería necesario realizar una cesárea.

DIAGNÓSTICO

Para establecer un correcto diagnóstico, previamente hay que realizar una correcta anamnesis del paciente y exploración física completa, ya que existen unos criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad. De esta forma, se considerará que un paciente tiene diagnóstico de NF1 si presenta dos o más de las siguientes características clínicas:

1. Seis o más manchas de “café con leche”, iguales o mayores de 5 mm en pacientes pediátricos y de 15 mm de diámetro en pacientes adultos.
2. Dos o más neurofibromas cutáneos/subcutáneos o un neurofibroma plexiforme.
3. Presencia de efélides o pecas en regiones axilar o inguinal.
4. Glioma del nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
6. Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la región cortical de los huesos largos con presencia o ausencia de pseudoartrosis.
7. Un familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) diagnosticado de NF1.

No es necesario realizar de forma rutinaria el estudio genético para el diagnóstico de la enfermedad. No obstante, éste estaría

indicado en el caso de personas en las que se sospecha NF1 y que no cumplen criterios clínicos para su diagnóstico y en aquellos pacientes en el que el diagnóstico podría condicionar su manejo, como por ejemplo en niños con tumor grave, o de cara al estudio prenatal o preimplantacional.

Las técnicas genéticas moleculares usadas para el diagnóstico de NF1 son:

1. Secuenciación del cDNA y gDNA (>95% de las variantes patogénicas pueden ser detectadas).
2. Secuenciación del DNA genómico (60-90% de las variantes patogénicas pueden ser detectadas).
3. Análisis de deleciones /duplicaciones del gen (5% de las variantes patogénicas pueden ser detectadas, ya que este método va enfocado a detectar variantes específicas de deleciones/duplicaciones).
4. Microarrays (5% de las variantes patogénicas pueden ser detectadas, ya que este método va enfocado a detectar variantes específicas de deleciones o microdeleciones del gen *NF1*).
5. Análisis citogenético (los reordenamientos cromosómicos se consideran que son responsables de <1% de las causas de NF1 y se podría considerar de realizar esta metodología si el diagnóstico de NF1 es claro, pero no se encuentra una variante patogénica en los otros análisis genéticos).

En cuanto al diagnóstico diferencial, habría que realizarlo, entre otras, con las siguientes patologías:

1. Síndrome de Legius.
2. Neurofibromatosis tipo 2.
3. Schwannomatosis.
4. Síndrome de múltiples manchas de “café con leche” de herencia autosómica dominante (con diagnóstico negativo de NF1).
5. Síndrome de Noonan con léntigos múltiples/Síndrome de Noonan.
6. Síndrome de McCune-Albright.
7. Síndrome de Proteus.
8. Piebaldismo.
9. Mofibromatosis infantil.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la NF1 va dirigido a la afectación que presente el paciente, ya que por el momento, no existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Si el paciente presenta déficits cognitivos o del aprendizaje deben estimularse dichas áreas mediante ayudas académicas, terapia ocupacional, etc. En ocasiones, los problemas del comportamiento tienen buena respuesta al metilfenidato. Se ha estudiado el uso de estatinas a este respecto, con resultados contradictorios.

Ante el hallazgo de neurofibromas, si su localización es cutánea o subcutánea, el tratamiento dependerá de si producen clínica al paciente, ya que en caso contrario no precisarán tratamiento. El

tratamiento consiste en su extirpación, donde el láser ha dado resultados satisfactorios en este campo.

En el caso de neurofibromas plexiformes, la extirpación quirúrgica resulta muy compleja y los resultados no suelen ser satisfactorios debido a la relación íntima del neurofibroma con el nervio y su tendencia a crecer nuevamente en el mismo sitio una vez extirpado. Además, la radioterapia está contraindicada por la predisposición genética de estos pacientes a la tumorigénesis. Dadas las limitaciones terapéuticas disponibles hasta el momento, hay varios ensayos clínicos en curso con Selumetinib, Imatinib e interferón pegilado.

Por otro lado, en el caso de los tumores malignos de la vaina del nervio periférico, la única opción disponible es la extirpación quirúrgica completa asociada a quimioterapia o radioterapia adyuvante que, a pesar de lo dicho anteriormente, parece tener cierto beneficio en algunos pocos pacientes. El uso de la quimioterapia para TMVNP de alto grado no resecable también está bajo investigación.

La primera opción terapéutica con respecto a los gliomas del nervio óptico, es la quimioterapia. La cirugía está reservada para aquellos pacientes que hayan perdido la visión, principalmente con fines estéticos. La radioterapia no está indicada por la posible inducción de otros tumores o síndrome moya-moya.

El resto de tumores cerebrales, tienen un crecimiento más lento y curso más benigno que en pacientes sin NF1, por lo que

ocasionalmente pueden no precisar tratamiento específico. Parece existir controversia en el tratamiento de las manifestaciones ortopédicas. Se ha descrito que los bifosfonatos pueden ser beneficiosos para los pacientes que presentan osteoporosis, pero con un efecto poco notable. El tratamiento con calcio y vitamina D por sí solos, no parecen aumentar la densidad ósea de estos pacientes. Por otro lado, el tratamiento quirúrgico de la pseudoartrosis tibial es una intervención difícil y a menudo, poco satisfactoria en estos casos.

A pesar de que el cáncer de mama que desarrollan las mujeres afectas de NF1 tiende a ser más agresivo que en otras no afectas, no hay evidencias ni recomendaciones específicas de un tratamiento diferente de estas pacientes. No obstante, algunos autores destacan que parece razonable evitar la radioterapia siempre que sea posible en las mujeres afectas de NF1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis* 15, 37 (2020).
2. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018 Jul;20(7):671-682.
3. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2019 Jun 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
4. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):834-43.
5. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81-8.

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRRETINA

Cristina Borrachero Garro

Francisco Muñoz Beamud

Servicio de Medicina Interna

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

INTRODUCCIÓN

Clásicamente llamada Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) o enfermedad de Andrade, debido a las observaciones del neurólogo portugués Corino Andrade en 1952 sobre un grupo de pacientes con una extraña forma de polineuropatía.

Tradicionalmente se consideró una enfermedad exclusivamente neurológica pero actualmente se reconoce su carácter multiorgánico y se denomina Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina (AhTTR). Se define como un tipo de amiloidosis sistémica con carácter hereditario (patrón autosómico dominante y con penetrancia variable, de forma que existen pacientes enfermos y portadores asintomáticos). Producida por mutaciones en el gen de la transtirretina (TTR), proteína plasmática. Su falta de aclaramiento conduce al depósito extracelular en forma de amiloide, con especial tropismo por el sistema nervioso periférico y el corazón.

Enfermedad rara, con incidencia y prevalencia no bien conocidas, estimándose 10.000 casos en todo el mundo. Hay descritos focos endémicos y casos esporádicos, en ocasiones sin antecedentes familiares demostrables. España es posiblemente el quinto país

con más casos tras Portugal, Suecia, Japón y Brasil. Mallorca y Valverde del Camino (Huelva) son los focos endémicos nacionales más importantes, con una prevalencia estimada de 1-3 casos/500 hab. y con creciente reconocimiento de nuevos portadores asintomáticos. Debuta generalmente a partir de la tercera década de la vida, sin diferencias por sexos, describiéndose formas precoces ("early onset") y tardías ("late onset") con diferente clínica.

FISIOPATOLOGÍA

La TTR es una proteína plasmática transportadora de retinol y un pequeño porcentaje de tiroxina, sintetizada predominantemente en el hígado y en menor medida en tejido cardíaco, retina y plexos coroideos. Mutaciones en el gen codificante (cromosoma 18q) provocan una alteración conformacional que la hace inestable, favoreciendo la división del tetrámero original en monómeros que son los precursores de las fibrillas amiloides y que se depositan en los distintos órganos constituyendo el material amiloide. Su progresivo acúmulo determina la disfunción del órgano. Existen más de 120 mutaciones de la TTR descritas, siendo la más frecuente la sustitución de valina por metionina en posición 30 (Val30Met o nomenclatura actual Val50Met) y existiendo una relación genotipo-fenotipo que le confiere una heterogeneidad clínica predominando, según la mutación, la clínica neurológica o de cardiopatía. Están en estudio polimorfismos genéticos que pueden condicionar la expresividad de la enfermedad.

CLÍNICA

Enfermedad degenerativa y mortal sin tratamiento a los diez años por término medio. Se clasifica clásicamente en tres estadios (Estadios de Coutinho) siendo en el estadio I el paciente autónomo, en el II parcialmente dependiente en su movilidad y en el III y final totalmente dependiente. Existe una gran heterogeneidad clínica y alélica, esto es, individuos con la misma mutación pueden presentar diferente clínica, incluso dentro de una misma familia, y diferentes mutaciones pueden conducir a un mismo fenotipo clínico. A pesar de ello se pueden establecer en algunos casos asociaciones claras genotipo-fenotipo y así, de forma simplificada, según el tipo de mutación, se describen tres fenotipos: neurológico (polineuropatía), cardíaco y mixto. Debe añadirse que la presentación clínica puede variar según el paciente proceda de foco endémico o no y de si el inicio es precoz o tardío (anterior o posterior a los 50 años respectivamente).

En foco endémico suelen debutar de forma más precoz, con polineuropatía (PNP) y disfunción autonómica mientras que los casos esporádicos suelen ser pacientes de mayor edad y con clínica de predominio cardíaco. Finalmente, cabe reseñar que están descritos casos más graves en varones con transmisión materna de la mutación y que puede existir anticipación, término empleado para referirse a la aparición de enfermedad con antelación de años en hijos con respecto a padres.

Según el sistema u órgano afectado podemos observar:

- SN Periférico (45-100% casos): lo más característico. Aparece una polineuropatía axonal, sensitivo-motora, simétrica, progresiva y

longitud-dependiente, esto es, inicialmente afecta a zonas distales de los miembros inferiores, evoluciona en sentido ascendente, más tarde afectando a miembros superiores de la misma forma y en sus etapas finales al tronco. El daño de las fibras finas provoca disestesias (dolor, quemazón, calambres, hormigueos) y alteración de la sensibilidad termoalgésica, con disminución de la percepción de la temperatura y el dolor. Esto condiciona que los pacientes presenten lesiones cutáneas y úlceras secundarias a traumatismos y quemaduras que pasan inadvertidos. La progresión de la enfermedad alcanza las fibras gruesas, responsables de la función motora y la propiocepción, determinando que en estadios avanzados exista dificultad para caminar, necesidad de ayuda para deambulación y finalmente la inmovilización en cama.

Es característica y relativamente frecuente la presencia de túnel carpiano (20-25% pacientes), por depósito local de amiloide, pudiendo preceder al desarrollo de polineuropatía. Puede ser severo y bilateral, y es una clave diagnóstica en varones.

En cuanto a la disfunción autonómica (60%) el ortostatismo, las alteraciones de sudoración y salivación o la hipoglucemia constituyen algunas de las manifestaciones, además de las digestivas, cardiológicas y genitourinarias que se describen más adelante.

- SN Central (31%): en fases muy evolucionadas de la enfermedad el depósito de amiloide en leptomeninges y corteza cerebral superficial puede llevar a todos tipos de manifestaciones (ictus, hemorragias, crisis comiciales, trastornos del movimiento, etc.).

- Corazón (25-96%): el amiloide puede infiltrar cualquier estructura cardíaca incluyendo el miocardio auricular y ventricular, el sistema de conducción, las válvulas y el lecho vascular. En el miocardio produce hipertrofia ventricular concéntrica (20% es asimétrica) con una clásica disfunción diastólica que se hace intratable en fases avanzadas hasta claudicar en disfunción sistólica. La afectación del sistema de conducción provoca arritmias, preferentemente bloqueos de conducción, haciéndose necesario con frecuencia implantar un marcapasos. El daño valvular significativo y la isquemia coronaria son raros.

- Aparato Digestivo (60-80%): la marcada disautonomía provoca alteraciones de la motilidad gastrointestinal, con predominio de la diarrea, en ocasiones muy limitante para el paciente, y el estreñimiento, que pueden ser alternantes. También pueden aparecer gastroparesia, vómitos matutinos y pérdida progresiva de peso. En fases avanzadas son evidentes la malabsorción y la desnutrición de los pacientes.

- Riñón (20%): se comporta como una clásica amiloidosis con aparición de proteinuria que puede alcanzar rango nefrótico y posterior deterioro de la función renal, más propio de fase muy evolucionada. La alteración del índice microalbúmina/creatinina puede ser el primer signo precoz de la presencia de amiloidosis renal.

- Sistema Genitourinario (60-80%): están descritas dificultad para la micción (vejiga neurógena), disfunción eréctil, eyaculación retrógrada y dispareunia atribuida a sequedad vaginal, todo ello en relación con disautonomía.

- Afectación ocular (17-20%): muy característica por la síntesis retiniana de TTR. El depósito amiloide puede afectar tanto al polo anterior como al posterior, siendo posible la existencia de queratoconjuntivitis seca, cataratas, glaucoma, defectos en la motilidad y morfología pupilar (pupila en "iris festoneado") y, de forma más típica, depósitos a nivel vítreo que ocasionan alteración del campo visual y en algunos casos desprendimiento de retina por tracción. Todo ello puede conducir inexorablemente a la ceguera del paciente.

Debe sospecharse, por tanto, ante un cuadro de neuropatía sensitiva motora progresiva ascendente y simétrica, si además presenta uno o varios de los siguientes: antecedentes familiares, disfunción autonómica precoz, clínica gastrointestinal o urogenital, pérdida de peso variable, clínica cardiológica (HVI, arritmias, bloqueos o miocardiopatía), anomalías renales y/o anomalías oculares. Recordar que a veces existe solo afectación cardíaca como inicio de los síntomas sobre todo en pacientes de edad más avanzada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la AhTTR constituye un reto clínico para el internista, especialmente en pacientes fuera de foco endémico, donde la demora diagnóstica alcanza por término medio unos

3 años. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras polineuropatías axonales tales como: tóxico-metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, porfiria, alcohol, déficit de vitamina B12, hepatopatía crónica, urémica, metales pesados), farmacológicas, por enfermedades de depósito (Fabry), disímunes (celiaquía, Sjögren, CBP), por otras amiloidosis (primaria y senil sobre todo), infecciosas (lepra, VIH, sífilis..), paraneoplásicas y polineuropatías con presentación atípica (Charcot-Marie-Tooth, CIPD).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en:

1. Pruebas diagnósticas dirigidas a valorar la afectación de los distintos sistemas, fundamentalmente: el electroneurograma que debe presentar un patrón de polineuropatía axonal. Conviene recordar que puede ser normal en estadios iniciales y que en estos casos debe recurrirse a los estudios de fibra fina, tales como QST (Quantitative Sensory Testing), sudoscan y valoración de intervalo R-R, más subjetivos y no disponibles en todos los centros.

La gammagrafía con Tecnecio, la ecocardiografía y la RMN cardíaca permiten establecer si existe depósito de amiloide en el corazón. Otras exploraciones y técnicas de imagen pueden complementar el estudio más específicamente.

2. Test genético: Mediante la secuenciación completa del gen de la TTR se establece la presencia de la mutación responsable. El test genético es obligatorio para confirmar el diagnóstico.

3. Biopsia. Demostración del depósito de amiloide (técnicas de inmunohistoquímica con la clásica tinción Rojo Congo positivo

con birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada o de espectrometría de masas). El depósito de amiloide suele ser parcheado, de forma que con frecuencia hay falsos negativos sin poder excluirse por tanto que realmente los haya. Las biopsias más rentables son de grasa subcutánea abdominal y de glándulas salivares por su accesibilidad y por ser las menos cruentas.

Por tanto, si existen datos que apoyen la sospecha clínica se solicitará un estudio genético. Una vez confirmada la mutación de la TTR se procederá a la confirmación con biopsia del depósito de amiloide, que solo será necesaria en caso de que el paciente no pertenezca a un área endémica. En caso de pertenecer a área endémica, los datos clínicos y la presencia de la mutación de la TTR son suficientes para diagnosticar al paciente de AhTTR.

Por otra parte, la identificación de portadores asintomáticos mediante estudio genético (screening familiar) es esencial para el diagnóstico precoz y el diagnóstico precoz es esencial para garantizar una intervención más temprana, que posiblemente podría atenuar la degeneración neurológica.

TRATAMIENTO

Se hace imprescindible realizar un diagnóstico lo más precoz posible, ya que los tratamientos con las que contamos solo sirven para enlentecer el progreso o estabilizar la enfermedad, no para la regresión de los síntomas. El tratamiento de AhTTR está enfocado hacia dos vertientes:

1. Tratamiento sintomático, para controlar los síntomas de la enfermedad. El dolor neuropático y las disestesias se tratan

con duloxetine, pregabalina, gabapentina, o amitriptilina, con resultados variables. Las alteraciones motoras precisan de fisioterapia, ayudas para la deambulación e intervención quirúrgica en el caso del túnel carpiano. Midodrina y fludrocortisona, así como soporte hídrico pueden mejorar el ortostatismo. La disfunción diastólica, la insuficiencia cardíaca y las arritmias pueden tratarse con IECA, betabloqueantes y diuréticos, siempre con precaución por el riesgo de hipotensión en estos pacientes; calcioantagonistas y digoxina pueden acumularse en el miocardio y deben evitarse. La diarrea, el estreñimiento y otros trastornos de motilidad se tratan con los fármacos habituales como loperamida y codeína, lactulosa y procinéticos, respectivamente, así como medidas dietéticas dirigidas a evitar malabsorción y trastornos hidroelectrolíticos.

A nivel renal en fases avanzadas puede precisar hemodiálisis e incluso trasplante de órgano. La vejiga neurógena precisará sondaje intermitente o permanente y la disfunción eréctil responde a prostaglandinas de administración local e inhibidores de fosfodiesterasa (sildenafil). La afectación ocular precisará de tratamiento quirúrgico, en ocasiones repetido (trabeculectomías y vitrectomías).

2. Tratamiento específico de la enfermedad, dirigido a controlar la síntesis, desestabilización y depósito de la TTR en los tejidos. Desde los años 90 se establece el trasplante hepático como terapia para retirar la TTR mutada, 95% sintetizada en este órgano. Ha demostrado aumentar la supervivencia y retrasar la progresión de la enfermedad, con resultados variables según tipo de mutación y el estadio de la AhTTR. En 2012 se aprueba el primer fármaco para la enfermedad,

tafamidis, estabilizador oral de la molécula de TTR que evita su descomposición en monómeros. El ensayo pivotal demostró su eficacia en polineuropatía, con buen perfil de seguridad. En 2018 el ensayo ATTR-ACT ha evidenciado su eficacia también en cardiopatía amiloidea, reduciendo la mortalidad y las hospitalizaciones de causa cardiovascular. En ese mismo año, se prueban dos fármacos para la polineuropatía que inhiben la síntesis hepática de TTR (silenciadores génicos): patisiran, ARN interferente (siRNA) de administración intravenosa, e inotersen, oligonucleótido antisentido (ASO) de administración subcutánea. Ambos fármacos han demostrado eficacia en reducir la progresión de la polineuropatía estadios I y II y análisis *post hoc* revelan resultados favorables en la cardiopatía.

La eliminación de los depósitos tisulares de amiloide se ha intentado mediante combinaciones de doxiciclina y sales biliares (ácido tauroursodeoxicólico o TUDCA) así como con anticuerpos monoclonales frente a TTR y proteína sérica del amiloide, con resultados hasta la fecha poco satisfactorios. No existe tratamiento aprobado en estadio III, limitado a manejo paliativo.

Afortunadamente están en marcha ensayos clínicos con nuevos estabilizadores, como AG10, y silenciadores génicos de segunda generación, como vutrisiran y AKCEA-TTR-LRX, que se espera muestren resultados positivos tanto en polineuropatía como en cardiopatía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
2. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017 ;264:268-276.
3. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol*. 2018;265:976-983.
4. Pavía García P, Muñoz-Beamud F, Casasnovas C. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina. *Medicina Clínica* 2015;145:211-217.
5. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
6. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-92.
7. Munar-Qués, M. Polineuropatía amiloidótica familiar o enfermedad de Corino Andrade. *JANO* 2005:1134.
8. Benson MD, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.
9. Adams D, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
10. Maurer MS, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016

Tabla 1. Diferencias entre formas de inicio precoz y tardío en AhTTR.

INICIO PRECOZ (Early onset)	INICIO TARDÍO (Late onset)
< 50 años	> 50 años
Hª familiar frecuente (90%)	Hª familiar infrecuente (<50%)
Curso rápido	Curso insidioso
Pérdida de peso	Rara pérdida de peso
PNP mixta sensitivomotora	PNP sensitiva
Marcada disautonomía	Escasa disautonomía
Afectación cardíaca tardía	Afectación cardíaca temprana y frecuente
Raro túnel carpiano	Túnel Carpiano frecuente
Buen pronóstico (s/mutación)	Mal pronóstico
Portugal, Japón, Brasil, España*	Suecia, Francia, Italia, Alemania

* Val30Met Huelva

ENFERMEDAD DE MARFAN Y SÍNDROMES RELACIONADOS

Rosario Sánchez Martínez

Javier Muriel Serrano

Unidad Multidisciplinar de Enfermedades de Baja Prevalencia

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario de Alicante

Departamento de Medicina Clínica

Universidad Miguel Hernández de Elche

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias del tejido conectivo (EHTC) comprenden un amplio grupo de enfermedades en las cuales la matriz del colágeno se encuentra afectada en numerosos órganos y sistemas, incluyendo el cardiovascular, ocular, esquelético, piel o pulmones. Hasta la fecha, se encuentran descritas más de 200 enfermedades en este grupo, incluyendo la enfermedad de Marfan y relacionadas (EM), el síndrome de Ehlers-Danlos (ED), la Osteogénesis Imperfecta o la Cutis Laxa, entre otras. Descrita en primer lugar en 1896 por Antoine Bernard Jean Marfan, la EM (OMIM #154700) afecta aproximadamente a 1-5 por cada 10.000 individuos, por igual en ambos sexos y con distribución universal, siendo una de las más prevalentes dentro de las EHTC. Clínicamente, se caracteriza principalmente por sus manifestaciones cardiovasculares, oculares y esqueléticas, que incluyen la dilatación, disección y/o ruptura aórtica a nivel de los Senos de Valsalva, y se asocian con su mortalidad prematura. Pese a disponer de la Nosología revisada de Ghent (2010), que establece sus criterios diagnósticos, existen otras EHTC

relacionadas (Síndrome familiar de la válvula mitral, fenotipo MASS, o Síndrome de Loeys-Dietz, entre otras), que presentan una sintomatología similar pero que precisan diferentes actuaciones. Este hecho representa un desafío en el correcto seguimiento clínico, por lo tanto, un diagnóstico correcto y precoz es esencial en estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

En 1991, se identificaron variantes en el gen *FBN1*, las cuales se consideran la principal causa genética de la EM. Este gen, localizado en el cromosoma 15q21.1 y compuesto por 65 exones, codifica una glicoproteína (profibrilina 1) que se convierte en fibrilina-1, proteína estructural de la matriz extracelular y ampliamente distribuida. Se han barajado diferentes hipótesis acerca del mecanismo molecular que conduce al desarrollo del fenotipo, como la pérdida de la integridad del tejido conectivo con la reducción y fragmentación de las fibras elásticas en los tejidos afectos, el incremento de la señal del Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) y la activación de las Metaloproteinasas de la matriz extracelular.

Se han descrito más de 2.000 variantes patogénicas diferentes en *FBN1*, y principalmente variantes *missense*, la mayoría causantes afectando a residuos de cisteína. Habitualmente, la EM sigue un patrón de herencia autosómica dominante y es causada por mutaciones heterocigóticas, tratándose en el 25% los casos, de mutaciones *de novo*. Pese a que se han propuesto correlaciones entre el tipo o exón de la mutación y la severidad de las manifestaciones clínicas, la EM, presenta una alta variabilidad

fenotípica, no existiendo en la mayoría de los casos, una correlación geno-fenotípica definida.

CLÍNICA

La EM presenta una afectación multisistémica, presentando una alta variabilidad de signos y síntomas, tanto a nivel de su presencia como de su severidad. Los principales, se incluyen en los siguientes sistemas:

- **Sistema esquelético:** Conforman el llamado hábito marfanoide, caracterizado por aracnodactilia, deformidad del *pectum*, escoliosis, deformidad del retropié, protrusión del acetábulo, elongación de las extremidades y facies típica.
- **Sistema ocular:** La característica más prominente es la luxación de cristalino (\approx 50% de los casos), pudiendo aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, así como la miopía magna. También pueden presentar anomalías en los compartimentos corneales, aumento axial de la longitud del globo ocular, y ambliopía, cataratas y glaucoma <50 años y desprendimiento de retina.
- **Sistema cardiovascular:** Es la causa principal de morbi-mortalidad en la EM. Se caracteriza por dilatación de la raíz aórtica (70-80%) al nivel de los Senos de Valsalva y disección secundaria, así como de prolapso de la válvula mitral. Otras alteraciones incluyen: dilatación de la arteria proximal pulmonar principal, calcificación del anillo mitral <40 años y dilatación de la aorta abdominal o descendente torácica <50 años (10%).

- **Otras manifestaciones** incluyen: la ectasia dural, ensanchamiento del saco dural y el canal espinal a veces con afectación de la raíces nerviosas que puede ocasionar lumbalgia, cefalea, debilidad, y disminución de la sensibilidad, a veces dolor rectal y púbico; episodios de neumotórax y/o presencia de bullas pulmonares; y estrías en la piel, principalmente en áreas inusuales.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de la EM incluyendo diagnóstico diferencial con varias de sus enfermedades relacionadas, están establecidos en la Nosología revisada de Ghent (2010) y se pueden encontrar en la Tabla 1.

En ellos, cobra una especial importancia la presencia de antecedentes familiares y la presencia de variantes patogénicas en el gen *FBN1*. Los puntos cardinales a nivel clínico son la afectación de la raíz aórtica y la subluxación del cristalino. La medición de la raíz aórtica a nivel de los Senos de Valsalva se normaliza a Z-score, cuyo cálculo de puede encontrar y realizar a través de la página web: <https://www.marfan.org/dx/zscore#formtop>. De igual forma, en base a la presencia del resto de manifestaciones sistémicas características de la EM, se obtiene un score sistémico, que se tiene en cuenta en los criterios (Tabla 1).

Estos criterios tienen en consideración el diagnóstico en niños, definiendo el concepto de “enfermedad del tejido conectivo inespecífica”, para pacientes jóvenes sin historia familiar, score sistémico <7 y Z score <3, así como “síndrome de Marfan emergente o potencial”, en pacientes jóvenes con historia familiar o estudio genético positivo pero con score sistémico <7 y Z-score <3.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En pacientes que cumplen los criterios de Ghent se puede hacer un diagnóstico más preciso, y completar el cribado familiar, mediante el estudio molecular del gen *FBN1*. Pese a que en presencia de dilatación/disección de la aorta ascendente y luxación del cristalino, su negatividad no excluye el diagnóstico, en pacientes con manifestaciones clínicas atípicas que podrían encuadrarse en diferentes enfermedades relacionadas, la realización de paneles genéticos que incluyan varios genes por NGS, como en casos de disección aórtica, pueden ayudar al diagnóstico familiar y a la exclusión de otras patologías con síntomas de solapamiento.

El diagnóstico clínico y molecular en la EM se ve comprometido por varios factores que incluyen: hallazgos clínicos edad-dependientes que condicionan el diagnóstico en niños y pacientes jóvenes; algunas manifestaciones clínicas frecuentes en la población general sana; alta penetrancia genética y variabilidad fenotípica sustancial y solapamiento importante entre diferentes enfermedades del colágeno. El diagnóstico diferencial de la EM es amplio y depende de cual sea el motivo de despistaje por el cual se evalúa al paciente.

AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR:

- **Fenotipo MASS (OMIM #604308)**: presenta herencia dominante, detectándose a veces mutaciones en el *FBN1*. Se define en la Nosología revisada de Ghent.

- **Síndrome Prolapso de válvula mitral (OMIM #157700)**: esporádica o autosómica dominante, detectándose a veces mutaciones en el *FBN1*. Se define en la Nosología revisada de Ghent.

- Válvula bicúspide aórtica

- **Síndrome Loeys-Dietz**: enfermedad autosómica dominante causada por afectación de los genes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* o *TGFB3*. Más agresiva que la EM, se caracteriza por un alto riesgo de disección aórtica y rotura a edades tempranas, sin parámetros previos que prevean la situación. Se han descrito varios subtipos (OMIM # 609192 (LDS1); # 610168 (LDS2); # 613795 (LDS3); # 614816 (LDS4); # 615582 (LDS5)). Suelen presentar la triada: Tortuosidad arterial, aneurismas y disecciones en arterias diferentes de la aorta; hipertelorismo y úvula ancha o bífida/ paladar hendido.

- **Síndrome de Ehlers-Danlos (vascular o tipo IV, OMIM # 130050)**: autosómica dominante por mutaciones en el gen *COL3A1* (o *COL1A1* en menor frecuencia), se caracteriza por dilatación y ruptura arterial espontánea.

- **Síndrome de tortuosidad arterial (OMIM #208050)**: se caracteriza por tortuosidad severa, estenosis y aneurismas de la aorta y arterias de mediano calibre.

- **Síndrome de aneurisma torácico y disección familiar (OMIM #607086)**: predisposición a veces autosómica dominante con baja penetrancia y expresión variable, a aneurismas disecciones. Se asocia a los loci: *TAAD1*, *TAAD2 (TGFBR2)*, *TAAD3*, *TAAD4 (ACTA2)*, *TAAD5 (TGFBR1)*, *TAAD-ductus arterioso persistente (MYH11)* y *FAA1*.

AFECTACIÓN OCULAR:

- **Ectopia lentis Familiar (OMIM #129600)**: síndrome Autosómico dominante, causado por mutaciones en el *FBN1* y formas recesivas causadas por mutaciones en el *LTBP2* y *ADAMTSL4* (Ectopia lentis et pupillae, OMIM #225200).

- **Síndrome de Weill-Marchesani**: transmitido con herencia autosómica dominante con afectación del gen *FBN1* (OMIM #608328) y recesiva con afectación del *ADAMTSL10* (OMIM #277600).

- **Homocistinuria (OMIM #236200)**: metabolopatía que incluye retraso mental y trombosis, se puede excluir por análisis de aminoácidos en orina. La frecuencia de luxación del cristalino es inferior.

- **Síndrome de Stickler**: enfermedad genéticamente heterogénea con al menos 5 subgrupos con mayor o menor riesgo de complicación oftalmológica, producidos por una mutación en el gen que codifica el colágeno tipo II (*COL2A1*) y el colágeno tipo XI (*COL11A1*, *COL11A2*). Incluye hábito marfanoide y afectación ocular (subluxación poco habitual), pero con degeneración vítrea, glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina.

AFECTACIÓN SISTÉMICA/MUSCULOESQUELÉTICA:

- **Síndrome de Beals o Aracodactilia contractural congénita (OMIM #121050)**: fibrilinoopatía autosómica dominante asociada a mutación en el *FBN2*, caracterizada por hábito marfanoide y aracnodactilia, contracturas en las articulaciones mayores y baja estatura.

- **Síndrome de Shprintzen-Goldberg (OMIM #182212)**: Rasgos sistémicos comunes a la EM con una alta incidencia de retraso cognitivo con baja frecuencia de enfermedad vascular.

- **Síndrome de Lujan-Fryns (OMIM #309520)**: síndrome asociado al cromosoma X. Incluye habito marfanoide, retraso mental, dismorfia facial y alteraciones en el comportamiento.

- **Síndrome CATSHL (OMIM #610474)**: Acrónimo de campilodactilia, alta estatura y pérdida de audición.

TRATAMIENTO

La expectativa de vida en la EM, condicionada por el pronóstico cardiovascular, ha aumentado de los 45 años en 1972 a los 72 años a partir de 1995. Este hecho va a depender, en gran parte, de un adecuado seguimiento y manejo clínico del paciente, que incluye:

Cirugía profiláctica: la medición de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva mediante ecocardiografía transtorácica es clave en el seguimiento de la afectación cardiovascular. El TAC y la RNM pueden ser de ayuda para el diagnóstico y para el seguimiento, sobre todo en pacientes con cirugía aórtica que necesiten monitorización estrecha. El riesgo de disección se correlaciona con el diámetro de la raíz de la aorta, por lo que la cirugía profiláctica (Bono-Bentall o Young, con o sin sustitución valvular aórtica) debe considerarse en diámetros de la raíz de la aorta desde los senos de Valsalva superiores 50 mm. Otras indicaciones incluyen: historia familiar de disección precoz, crecimiento aórtico >5mm/año, severidad de regurgitación aórtica, asociación

mitral, disfunción ventricular, planificación de embarazo (>40mm) o deseo de operación sin válvula. En pacientes con Loeys-Dietz, se aconseja realizar la cirugía profiláctica con dilataciones de 45 mm y se desaconseja el embarazo en mujeres afectas.

El arco aórtico, el ostium coronario y la aorta descendente pueden afectarse posteriormente, indicando cirugía electiva si es sintomático, si el crecimiento es >5-10 mm/año o el diámetro >55mm.

Tratamiento farmacológico: se aconseja el uso de antihipertensivos para prevenir la dilatación aórtica. Se suele emplear betabloqueantes como el propranolol o atenolol (si mejora cumplimiento), para conseguir FC 110 lpm en ejercicio. En caso de contraindicación de betabloqueantes, se sugiere losartan. Se aconseja profilaxis de endocarditis si tienen prolapso mitral o cirugía.

Cambios en el estilo de vida: Se aconseja restricción del ejercicio extenuante, siendo útiles las recomendaciones de la *National Marfan Foundation* (<http://www.marfan.org>).

Guías de manejo y seguimiento en EM: Existen excelentes guías de manejo y seguimiento tanto para la EM, como para pacientes con síndrome de Marfan emergente y enfermedades relacionadas. En la Tabla 2, se presentan unas recomendaciones de seguimiento basadas en las guías actuales. Se debe realizar consejo genético en todas las parejas con deseo de descendencia.

Embarazo y puerperio es un periodo de alto riesgo para disección y rotura aórtica en mujeres con EM, el riesgo de ruptura aumenta al 10% en mujeres con diámetros >40 mm. En el embarazo se recomienda labetalol o metoprolol, en lugar de atenolol, que parece disminuir el crecimiento fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loeys BL, Dietz HC et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome.* *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
2. Sánchez Martínez R. *Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. Seminarios de la fundación Española de Reumatología* 2011;12(4).
3. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. *Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study.* *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):454-466. doi:10.1086/520125
4. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. *Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome.* *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Nov;6(6):582-594.
5. Pearson GD, et al. *National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders.* *Circulation.* 2008;118(7):785-91.
6. Reed E. Pyeritz, MD, PhD;1 for the Professional Practice and Guidelines Committee, ACMG. *Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome.* *Genet Med* 2012;14(1):171-17.

Tabla 1. Criterios de la Nosología revisada de Ghent y Score sistémico

Ausencia de historia familiar	Presencia de historia familiar	
Ao (Z ≥ 2) y LC= EM*	LC e historia familiar EM = EM	
Ao (Z ≥ 2) y bonafide FBN1 = EM	Score sistémico (≥7) e historia familiar EM= EM*	
Ao (Z ≥ 2) y Score sistémico (≥7) = EM*	Ao (Z ≥ 2) en > 20 años o Ao (Z ≥ 3) en < 20 años e historia familiar EM= EM*	
LC y FBN1 con conocida asociación a Ao = EM		
<p>Luxación de Cristalino Familiar: LC con o sin afectación sistémica y con FBN1 no asociada a afectación aórtica o ausencia FBN1.</p> <p>Fenotipo MASS Ao (Z < 2) y Score sistémico (≥5 con al menos un hallazgo esquelético) sin LC</p> <p>Síndrome de Prolapso de la Válvula Mitral: PVM y Ao (Z < 2) y Score sistémico (<5) sin LC</p> <p>EM*: diagnóstico en ausencia de datos de SLD, ED tipo IV, y SGS, realizando si procede TGFBR1 y 2, COL3A1 o estudio del colágeno. Ao: diámetro aórtico desde los senos de Valsalva medido con Z score o disección de la aorta. LC: luxación de cristalino EM: enfermedad de Marfan PVM: prolapso válvula mitral. SLD: Síndrome de Loews-Dietz, SGS: Síndrome de Shprintzen- Goldberg. ED: Síndrome de Ehlers-Danlos.</p>		
HALLAZGOS SISTEMICOS	SCORE	Máximo total: 20 puntos; score ≥ 7 indica afectación sistémica.
Signo de Wrist y Thumb Solo 1 punto si es positivo uno o el otro	3	Thumb o del pulgar Es positivo cuando al cerrar la mano en puño, la a falange distal del pulgar, se extiende más allá del borde de la palma de la mano con o sin asistencia del paciente o examinador para alcanzar la máxima aducción. Wrist o Signo de la muñeca) Es positivo cuando la punta del pulgar cubre entera la uña del dedo meñique cuando está rodeando la muñeca contralateral.
Pectum carinatum	2	Pectus excavatum o asimetría torácica solo un punto
Deformidad en el retropie	2	Pies planos solo un punto
Neumotorax	2	
Ectasia dural	2	
Protusión acetabular	2	En una imagen de rayos X en ángulo anterior-posterior de pelvis, la protrusión medial del acetábulo por lo menos 3 mm más allá de la línea ilioisquiática (Kohler) es diagnóstico
Reducción del segmento superior/ inferior y aumento de la brazada sin escoliosis severa	1	
Escoliosis y/o Cifosis Toracolumba	1	
Hallazgos faciales (3/5)	1	Dolicocefalia, enoftalmos, fisura parpebral con inclinación inferior, hipoplasia malar, retrognatia
Estrías en la piel	1	
Miopía >3 dioptrías	1	
Prolapso válvula mitral	1	

Tabla 2. Diagnóstico diferencial

		Condición que define la similitud con Marfan	Síntomas Característicos y Diferenciadores	Herencia y Genes afectados
Afectación cardiovascular	<i>Fenotipo MASS</i> # 604308	Manifestaciones esqueléticas y Dilatación aórtica borderline, que no suele asociarse a eventos cardiovasculares severos.	Definición criterios de Ghent (Rao z<2, al menos un hallazgo esquelético y score sistémico>5). La presencia de ectopia lentis excluye el diagnóstico.	Autosómico dominante. A veces mutación FBN1
	<i>Prolapso válvula mitral familiar</i> # 157700	Prolapso válvula mitral	Manifestaciones esqueléticas (score<5), incluido pectum excavatum, escoliosis y aracnodactilia. La disección aórtica y la luxación de cristalino la excluyen.	Esporádica o autosómica dominante. A veces mutación FBN1
	<i>Válvula Bicúspide Aórtica con Dilatación Aórtica</i>	Dilatación y disección aórtica		Desconocidos.
	<i>Síndrome Loews-Dietz (LDS)</i> # 609192 (LDS1) # 610168 (LDS2) # 613795 (LDS3) # 614816 (LDS4) # 615582 (LDS5)	Dilatación aórtica y disección. Manifestaciones esqueléticas variables	De forma exclusiva presentan la triada: Tortuosidad arterial, aneurismas y disecciones en arterias diferentes de la aorta; hipertelorismo y úvula ancha o bifida/ paladar hendido. No presentan luxación de cristalino	Autosómico dominante: TGFBR1, TGFBR2 Otros genes implicados: SMAD2, SMAD3, TGFBR2, TGFBR3.
	<i>Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular o tipo IV</i> # 130050	Dilatación aórtica y disección. Prolapso de válvula mitral Neumotórax espontáneo	Tortuosidad arterial y complicaciones vasculares múltiples. Acrogeria y complicaciones digestivas incluidas ruptura espontánea de intestino y uterina. No presentan hábito esquelético marfanoides o luxación de cristalino.	Autosómico dominante: COL3A1 COL1A1 en casos más raros sustitución de arginina a cisteína en el COL1A1 (c.934C>T, p.Arg312Cys; c.1720C>T, p.Arg574Cys y c.3277C>T, p.Arg1093Cys)
	<i>Síndrome de tortuosidad arterial</i> # 208050	Dilatación aórtica y disección y manifestaciones esqueléticas.	No suelen presentar luxación cristalino, y suelen tener aracnodactilia, hipertelorismo, paladar hendido y micro/retrognatia hiperlaxitud articular y contracturas DD con LDS, vEDS y Beals.	Autosómico dominante: SLC2A10
	<i>Aneurisma Aórtico Familiar</i> % 607086	Dilatación y disección aórtica	Manifestaciones esqueléticas variables	Locus genético TAAD1, TAAD2 (TGFBR2), TAAD3, TAAD4 (ACTA2), TAAD5 (TGFBR1), TAAD-ductus arterioso patente (MYH11) i FAA1

Afectación ocular	<i>Ectopia Lentis Aislada (ELF)</i> # 129600 (ELF1) # 225100 (ELF2)	Luxación cristalino	Manifestaciones esqueléticas comunes a Marfan pero no suele asociarse a manifestaciones cardiovasculares	Mutación <i>FBN1</i> en formas autosómico dominantes y en formas recesivas mutaciones <i>ADAMTSL4</i> .
	<i>Síndrome de Weill-Marchesani</i> # 277600 (WMS1) # 608328 (WMS2) # 614819 (WMS3) # 613195 (WMS4)	Luxación cristalino, miopía severa, cataratas Características esqueléticas de EM en ocasiones	Baja estatura, extremidades cortas	Mutación heterocigota en <i>FBN1</i> , En homocigosis en genes <i>ADAMTSL0</i> , <i>LTBP2</i> o <i>ADAMTSL17</i>
	<i>Homocistinuria</i> # 236200	Luxación de cristalino Aracnodactilia, cifoescoliosis, Dolicoestenomelia, alteraciones esqueléticas comunes	Retraso mental y tendencia al tromboembolismo.	Autosómico recesivo: <i>CBS</i>
	<i>Síndrome de Stickler (STL)</i> # 108300 (STL1) # 604841 (STL2) # 614134 (STL4) # 614284 (STL5)	Miopía, desprendimiento de retina, Prolapso válvula mitral, escoliosis. Hábito marfanoides condicionado en general por acortamiento de tronco.	Hipermovilidad articular/contracturas Paladar hendido, hipoacusia y cambios epifisarios.	Autosómico Dominante: <i>COL2A1</i> , <i>COL11A1</i> , <i>COL11A2</i> Autosómico recesivo: <i>COL9A1</i> , <i>COL9A2</i> , <i>COL9A3</i>
Afectación sistémica/músculo-esquelética	<i>Síndrome de Beals (Aracnodactilia contractural congénita)</i> # 121050	Prolapso válvula mitral y manifestaciones esqueléticas variables (especialmente aracnodactilia y escoliosis)	Contracturas múltiples Orejas arrugadas Hipoplasia muscular	Autosómico dominante: <i>FBN2</i>
	<i>Síndrome de Shprintzen-Goldberg</i> # 182212	Dilatación aórtica ligera, dolicocefalia, retrognatia, paladar alto arqueado, dolicoestenomelia, aracnodactilia, camptodactilia, pies planos, deformidad pectus, escoliosis, hipermovilidad articular, y contracturas	Retraso mental 55% y retraso en el desarrollo. Otras manifestaciones: craneosinostosis	Autosómico dominante: <i>SKI</i>
	<i>Síndrome de Lujan-Fryns</i> # 309520	Hábito marfanoides	Retraso mental, trastorno en el desarrollo intelectual	Mutación homocigótica ligada al cromosoma X en el gen <i>MED12</i>
	<i>Síndrome CATSHL</i> # 309520	Alta estatura, escoliosis, deformidad del pectum	Pérdida de audición, camptodactilia	Mutaciones homocigóticas y heterocigóticas en el gen <i>FGFR3</i>

Tabla 3. Protocolo de seguimiento clínico sugerido en EM

Evaluación en la primera consulta y recomendaciones iniciales
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación diagnóstica inicial, aplicar los criterios de Ghent modificados. Historia clínica y exploración física completa. 2. Dar información verbal y escrita personalizada y recomendaciones. 3. Realizar consejo genético, árbol genealógico y recomendación de estudio familiar. 4. Inicio de tratamiento con betabloqueantes: propanolol para conseguir FC: 110 lpm en ejercicio. Se puede mejorar cumplimentación con atenolol. En embarazo, utilizar metoprolol o labetalol. Si existe contraindicación de betabloqueantes o precisa control adicional tensional, se sugiere losartan. 5. Control estricto factores de riesgo cardiovascular. 6. Profilaxis de endocarditis si estuviera indicada. 7. Exploraciones complementarias iniciales: <ul style="list-style-type: none"> - Análítica sanguínea, Electrocardiograma y ecocardiografía. - Examen ocular completo: examen del interior del ojo, llevado a cabo por un oftalmólogo, utilizando Lámpara de hendidura. - RNM /TAC columna lumbar para descartar ectasia dural. o afectación del resto aorta que sugiera otra enfermedad (Síndrome de Loews-Dietz, de - tortuosidad arterial, entre otros). - Radiografía tórax, columna y caderas.
Exploraciones complementarias evolutivas y recomendaciones:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudio genético 2. <u>Un ecocardiograma anual</u>, en adultos con Marfan y síndrome de Marfan potencial hasta los 20 años y cada 6 meses si >45 mm. Si el diámetro es normal durante exámenes consecutivos, se puede realizar cada 2 años. 3. Examen de aorta completa al menos una vez con <u>TAC/RNM y de forma regular si se ha realizado cirugía aórtica</u>, en este caso también se deben explorar troncos supraaórticos. 4. <u>Un examen ocular periódico anual/bianual/según sintomatología</u>. 5. Controles semestrales/anuales en consulta monográfica para vigilancia factores riesgo cardiovascular, recopilación de exploraciones y consejo.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Rosario Sánchez Martínez

Unidad Multidisciplinar de enfermedades de baja prevalencia

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED), incluye un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo, que se caracterizan por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad cutánea y fragilidad tisular. Han existido varias clasificaciones de la enfermedad, desde la primera descripción en la de Villefranche (1997) en 6 subtipos, hasta la actualidad en la que gracias a la mejoría en las técnicas de biología molecular, se han ido caracterizando de una manera mas clara los 13 subtipos en los que se subclasifican actualmente los síndromes de Ehlers-Danlos (1). No obstante, presentan una importante heterogeneidad genética y variabilidad fenotípica, incluido un notable solapamiento entre los subtipos y otras enfermedades del colágeno, por lo que se requiere para el diagnóstico que cumplan los criterios clínicos diagnósticos y precisan una confirmación molecular (salvo el tipo Hiper movilidad, previo tipo III). Se estima una prevalencia del tipo hiper móvil, que es el más frecuente, de 1-5/10.000 habitantes; siendo el más grave y el de peor pronóstico el SED Vascular, con una prevalencia de 1-9/100.000 habitantes.

El resto de subtipos salvo el clásico, son muy infrecuentes de herencia autosómica recesiva y de inicio en el periodo neonatal y primera infancia (tabla 1).

FISIOPATOLOGIA

La mayoría de los subtipos de SED son causados por mutaciones en los genes que codifican cadenas del colágeno o proteínas implicadas en su biogénesis. Las consecuencias bioquímicas en los tejidos de estas alteraciones en las fibras del colágeno y la expresión diferencial de los diversos subtipos de colágeno afectados en los tejidos, son los principales determinantes para la distinción clínica entre las variantes de SED. La mayoría de los pacientes con la forma clásica tienen mutaciones heterocigotas en los genes que codifican el colágeno tipo V (COL5A1 y COL5A2). Por el contrario > 95% de los casos de SED vascular se deben a mutaciones en el gen que codifica el colágeno tipo III (COL3A1), que se expresa mayoritariamente en los vasos. Cuatro variantes de SED (Artrocalasia, Clásico con ruptura vascular, Valvulopatía y superposición de SED / Osteogénesis Imperfecta) son causadas por mutaciones dominantes o recesivas en los genes que codifican las dos cadenas de colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2). En la tabla I se detallan, los subtipos de SED descritos en la actualidad, su incidencia estimada, herencia, mutación genética y proteína que codifica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En la mayoría de los casos de SED, las manifestaciones clínicas principales incluyen diferentes expresiones de hiper laxitud articular/cutánea y fragilidad de los tejidos, que incluyen:

Hiper movilidad/Hiper laxitud articular: Es una de las manifestaciones más características de estos síndromes, aunque su existencia no se asocia en todos los casos a patología, ya que el 10% de la población general cumple criterios de hiper laxitud

articular sin patología asociada u oligosintomática asociado al Síndrome de Hiperlaxitud Articular Benigna Familiar, a veces indistinguible del SED subtipo hipermovil (3). Por otra parte la hiperlaxitud articular, no es exclusiva de estos síndromes, como fenotipo se asocia a 339 enfermedades y 276 genes asociados (The human phenotype ontology <https://hpo.jax.org/app/>) incluidas otras enfermedades del colágeno con fenotipo vascular como el síndrome de Loews-Dietz y la Enfermedad de Marfan, lo que obliga al diagnóstico diferencial, apoyado en la historia clínica y familiar de los pacientes.

Para evaluar la hipermovilidad articular se utiliza la *escala de Beighton* y la de *Brighton* (tabla 2), que permite la exploración de otras articulaciones y consecuencias clínicas de la hiperlaxitud en el aparato locomotor como luxaciones, esguinces...

Hiperextensibilidad de la piel: Se manifiesta como piel suave, delgada, laxa, venas prominentes, hematomas espontáneos o ante el mínimo traumatismo, estrías, cicatrización anómala, etc. La elasticidad de la piel debe ser medida pellizcando la superficie volar en la zona media del antebrazo, considerándose hiperextensible: 1.5 cm. en parte distal de antebrazo y dorso de la mano y 3 cm en el cuello, codos y rodillas

Fragilidad de los tejidos: hernias, prolapso uterino o rectal, venas varicosas, prolapso de la válvula mitral, miopía...En el EDS vascular, la afectación predominante es vascular tanto arterial como venosa y la fragilidad general de los tejidos.

Otras manifestaciones clínicas características de los diferentes subtipos (1) como afectación corneal, muscular, esquelética específica, periodontal, disautonomía, fatiga crónica y sintomatología digestiva.

Aunque estas manifestaciones definen el síndrome, por su frecuencia en adultos, se puede definir dos fenotipos, que pueden ser de ayuda para el diagnóstico:

- *Fenotipo hiperlaxitud articular:* Se caracteriza por múltiples síntomas articulares (en parte descritos en los criterios de Brighton) y sistémicos (gastrointestinales, genitourinarios, neuropsiquiátricos y cardiovasculares con disautonomía y taquicardia inapropiada). Se debe diferenciar de la hiperlaxitud no patológica, siendo los diagnósticos más frecuentes SED tipo clásico, tipo hipermovil y clásico-like, overloap Osteogenesis imperfecta.

- *Fenotipo hiperlaxitud vascular:* asocia menos sintomatología de hiperlaxitud articular, piel menos elástica y en algunos casos acrogérica, siendo más frecuentes las manifestaciones graves de fragilidad tisular (neumotórax, dehiscencia de suturas, disecciones arteriales con o sin aneurismas previos)

DIAGNÓSTICO

Se realiza ante la sospecha clínica por las manifestaciones antes expuestas a través de los criterios de Malfait de 2017 (1), que consta para todos los subtipos de unos criterios mayores, otros menores y unos criterios mínimos para el diagnóstico y

confirmación molecular. Ante sintomatología compatible se aconseja evaluación de los diferentes subtipos de la enfermedad, y descartar los subtipos más severos sobre todo en pacientes con antecedentes familiares de afectación vascular sin diagnóstico previo. En la tabla 3 se presentan los criterios diagnósticos actuales de las formas de SED más frecuentes en adultos, que incluyen SED clásico, vascular e hipermovilidad. En el caso de SED tipo hipermovilidad su diagnóstico es clínico, ya que es el único subtipo en el que no se ha encontrado el gen responsable, debiendo cumplir todos los criterios diagnósticos que se proponen y excluir otras enfermedades que pudieran compartir fenotipo, incluido: otros tipos de SED y otras colagenopatías que se detallan en el apartado de diagnóstico diferencial.

En el caso del SED vascular los criterios incluyen las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad con herencia autosómica dominante, que se caracteriza por manifestaciones secundarias a la fragilidad tisular, que condicionan su peor pronóstico vital, siendo muchas de ellas características de este subtipo, y en el que las manifestaciones vasculares aparecen en el 25% como primer episodio en <20 años y en el 80% a los 40 años, en forma de muerte súbita, aneurismas, disecciones o roturas arterias, ACV en jóvenes, Fístulas carótido-cavernosas e incluso rotura coronaria (6).

Diagnóstico molecular: Necesario para la confirmación diagnóstica de todos los subtipos salvo para el tipo Hipermovil en el que hasta el momento no se ha detectado la alteración molecular que la produce. Se aconseja si el subtipo está claro

por la sospecha clínica (por ejemplo, en el subtipo vascular) estudio dirigido con NGS (Next-Gen Sequencing) y/o Sanger y en formas con clínica compartida sobre todo con hábito marfanoides incompleto que precisan diagnóstico diferencial con otras enfermedades del colágeno, se recomienda la realización de paneles NGS más amplios que incluyan estudio de: FBN1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, SMAD3, ACTA2, MYLK, ACTA2, MYH11, COL3A1, SLC2A10 y COL1A1. Ante sospecha clínica alta del subtipo vascular u otros tipos, se aconseja ampliar el estudio con técnicas de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) del COL3A1 y del COL1A1(1). En casos dudosos podría ayudar el análisis de cultivo de fibroblastos cutáneos con electroforesis de proteínas para detectar déficit cualitativo o cuantitativo de los determinados tipos de colágeno.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del síndrome de Ehlers-Danlos es amplio y depende de cual sea el motivo de despistaje por el cual se evalúa al paciente:

Si la afectación es predominantemente fenotipo hiperlaxitud, los diagnósticos alternativos y las categorías diagnósticas incluyen: despistaje de subtipo de síndrome de Ehlers-Danlos y formas benignas de hiperlaxitud no patológicas, trastornos neuromusculares (por ejemplo, EDS miopática, miopatía de Bethlem), y displasias esqueléticas (como la Osteogénesis Imperfecta).

Si la sintomatología es vascular o de fragilidad tisular, habría que descartar otros trastornos hereditarios del colágeno sobre todo síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de tortuosidad arterial, síndrome de meningocele lateral y resto de enfermedades tipo Marfan o relacionadas en pacientes con hábito marfanoide. La exclusión de estas patologías debe basarse en los antecedentes, examen físico y / o pruebas genéticas moleculares, como se ha indicado.

TRATAMIENTO y RECOMENDACIONES

Aunque la calidad de vida por las manifestaciones articulares y sistémicas es en general mala en la mayoría de los subtipos, el pronóstico vital es parecido a la población general en los subtipos más frecuentes. Siendo peor en las formas autosómicas recesivas de diagnóstico en la infancia y sobre todo en las formas con afectación vascular y tisular como el subtipo vascular que tiene una supervivencia media de 40-50 años. Se aconseja evitar el embarazo en mujeres afectas de la forma vascular, y realización de consejo genético en las formas más severas.

Tratamiento:

Sintomático con cuidados específicos para la piel y de protección articular y rehabilitación, cirugía ortopédica en algunas de las manifestaciones y tratamientos sintomáticos tanto para el dolor como para las manifestaciones autonómicas que son muy frecuentes en estos pacientes así como las digestivas. Existen excelentes guías y recomendaciones para la cirugía y la anestesia en pacientes con SED (4).

Recomendaciones asistenciales específicas a los pacientes con SED tipo vascular:

- Seguimiento en centro asistencial cercano al lugar de residencia del paciente que debe disponer de todos los protocolos de actuación en situación de urgencias con coordinación con Centro especializado (al menos anual)

- Evitar gastroscopia, enema opaco, arteriografía, punciones arteriales que pueden desencadenar una complicación vascular o digestiva. Evitar cirugías, por el alto riesgo de complicaciones postquirúrgicas y vasculares, salvo urgencias vitales, y en este caso extremar precauciones y consultar con centro experto. Contraindicada colonoscopia.

- Iniciar tratamiento con Celiprolol (5) según tolerancia (100- 400 mg cada 12 horas), ya que parece retrasar la aparición de complicaciones sobre todo vasculares y mejorar la supervivencia.

- Realización de RNM/TAC vascular sobre una base periódica, con evaluación de técnicas endovasculares/stent/cirugía abierta

- Historia pormenorizada con: Consejo genético, recomendaciones ginecológicas específicas, recomendaciones quirúrgicas, recomendaciones anestésicas, recomendaciones actividades deportivas, recomendaciones cuidados de la piel.

Existen también guías de tratamiento en urgencias de la forma vascular (<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/UrgenciaEhlersDanlostipo4.pdf>) y consulta de centros expertos para SED en general y para SED vascular (<http://www.orpha.net>).

Tabla 1: Clasificación actual síndromes de Ehlers Danlos (1)

Subtipo clínico	Prevalencia	OMIM	Herencia	Base genética	Proteína
1. Clásico	1-9/100.000	130000	AD	COL5A1 COL1A1c.934C>T,p.(Arg312Cys)	Colágeno V Colágeno I
2. Clásico-like	>1/1000000	606408	AR	TNXB	Tenascina XB
3. Cardíaco-valvular	>1/1000.000	225320	AR	COL1A2	Colágeno I
4. Vascular	1-9/100.000	130050	AD	COL3A1 COL1A1 c.934C>T,p.(Arg312Cys) c.1720C>T,p.(Arg574Cys) c.3227C>T,p.(Arg1093Cys)	Colágeno III Colágeno I
5. Hipermovil	1-5/10.000	130020	AD	Desconocido	Desconocido
6. Artrocalasia	<1/1000.000	130060 /617821	AD	COL1A1 y CO 1A2	Colágeno I
7. Dermatoparaxis	<1/1000.000	225410	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
8. Cifoescolótico	Desconocida	22540	AR	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22
9. Cornea de Brittle	>1/1000.000	229200 / 614170	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10. Espondilodisplásico	>1/1000.000	612350	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
11. Musculocontractural	>1/1000.000	601776 615539	AR	CHST14 DSE	DAST1 DSE
12. Miopático			AR/AD	COL12A1	Colágeno XII
13. Periodontal	Desconocida	130080 /617174	AD	C1R	C1r

Tabla 2: Criterios de Beighton y Brighton(2) de síndrome de hiperlaxitud articular

Criterios de Beighton (1973) para diagnóstico de hiperlaxitud articular:
<ul style="list-style-type: none"> . Dorsiflexión pasiva del 5ºdedo que sobrepase los 90º(un punto para cada mano). . Aposición pasiva de los pulgares a la cara flexora del antebrazo (un punto para cada mano). . Hiperextensión de las rodillas que sobrepase los 10º (un punto para cada mano) . Hiperextensión activa de los codos que sobrepase los 10º (un punto para cada mano). . Flexión del tronco hacia delante, con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo
Criterios de Brighton.
<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntuación de Beighton mayor de 4/9 (tanto sea en la actualidad o en el pasado) - Artralgias de más de tres meses de duración de cuatro o más articulaciones <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntuación de Beighton de 1,2 o 3 en mayores de 50 años. - Artralgias hasta en tres articulaciones o dolor en espalda (>tres meses), o espondilosis, espondilólisis/listesis. - Dislocación/subluxación en más de una articulación o en una articulación en más de una ocasión. - Tres ó mas lesiones en tejidos blandos (epicondilitis, tenosinovitis, bursitis) - Hábito marfanóide - Piel anormal: estrías, hiperextensibilidad, piel delgada y frágil, cicatrices papiráceas. - Signos oculares: párpados caídos o miopía o hendidura palpebral antimongoloide. - Venas varicosas o hernias o prolapso uterino o rectal. - Prolapso de la válvula mitral <p>Se diagnosticará síndrome de laxitud articular ante la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores o cuatro menores. Dos criterios menores serán suficientes cuando exista un familiar de primer grado que padezca claramente el síndrome. SHA se excluye por la presencia de Marfan o EDS (salvo el tipo hiperlaxitud). El criterio mayor 1 y menor 1 se excluyen mutuamente.</p>

Tabla 3: Criterios Diagnosticos de SED tipo clásico, tipo vascular y tipo hipermovilidad (1)

Subtipo	Criterios mayores	Criterios menores	Criterios mínimos sugestivos	Diagnóstico molecular
SED clásico	Hiperextensibilidad cutánea Cicatrices atróficas extensas Hiperlaxitud articular	Piel suave aterciopelada Fragilidad cutánea Pseudotumores moluscoides Esferoides subcutáneos Easy bruising y sangrados Complicaciones de la hipermovilidad articular Hernias o Manifestaciones de la extensibilidad fragilidad de los tejidos Características faciales: Epicantus, exceso e piel alrededor de los párpados, aspecto acrogerico, cicatrices en la frente dilatadas. Historia familiar de primer grado	– Criterios mayor 1 de hiperextensibilidad cutánea o cicatrices atróficas más – otro criterio mayor: Hipermovilidad articular – y/o al menos tres criterios menores	Sanger o panel del colágeno que incluya COL5A1 y COL5A2 y MLPA si negativo):
SED vascular:	Rotura o disección arterial sin aneurismas Rotura intestinal Rotura uterina Historia familiar de ED IV o mutacion previa Fístula carotido cavernosa	Piel fina y translúcida (abdomen y pecho). Hematomas espontáneos o ante mínimo traumatismo Dismorfia facial Acrogeria (sobre todo en manos) Hiper-movilidad de articulaciones pequeñas Rotura tendón o muscular Aparición temprana de varicosidades Keracono Neumotorax/hemothorax Luxación congénita de caderas Talipes equinovarus Recesión gingival y fragilidad capilar	Historia familiar de ruptura arterial/disección en < 40 años, inexplicable ruptura de colon sigmoide o neumotórax espontáneo + otros hallazgos sugerentes de SED vascular o varios hallazgos menores. . Dos mayores (probable DX) . Uno mayor + dos menores . Cuatro menores sospecha dx	Sanger o panel del colágeno que incluya COL3A1 y COL1A1 y MLPA si negativo), DX si: . mutación heterocigota del Gen Col 3 A1 . sustitución de arginina a cisteína en el COL1A1 (c.934C>T, p.Arg312Cys; c.1720C>T, p.Arg574Cys y c.3277C>T, p.Arg1093Cys).

SED hipermovilidad	Criterio 1: Hiperlaxitud articular	Criterio 2: Dos o más de los siguientes (A-C)	Criterio 3	Diagnóstico molecular
El Diagnóstico del subtipo es clínico y debe cumplir criterios 1, 2 y 3.	Beighton 4-6/9 5PQ* Hiperlaxitud otras articulaciones	<p>Hallazgos A (> 5):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Piel suave y aterciopelada. 2. Hiperextensibilidad cutánea++ 3. Estrias inexplicables 4. Papulas piezogenicas 5. Hernias multiples y recurrentes 6. Cicatrices atróficas al menos en dos sitios. 7. Prolapso de suelo pélvico, rectal, .. 8. Apiñamiento dental y paladar alto o estrecho 9. Aracnodactilia, 10. envergadura de brazos de 1.05 11. Prolapso de valvula Mitral 12. Z-score RAO>.2 <p>Hallazgos B: historia familiar_ HallazgosC: complicaciones musculoesqueléticas (>1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor musculoesquelético en dos o más extremidades, que se repiten diariamente por al menos 3 meses 2. Dolor crónico y generalizado > 3m 3. Luxaciones articulares recurrentes o franca Inestabilidad articular 	Ausencia de fragilidad inusual de la piel, Exclusión de otros trastornos reumatológicos Exclusión de diagnósticos alternativos	SE desconoce el gen afecto, por lo que el diagnóstico de confirmación no es posible en la actualidad

*5PQ: Test de las 5 preguntas:

- ¿Puede o ha podido Ud. en alguna ocasión apoyar totalmente las manos en el suelo sin doblar las rodillas?
- ¿Puede o ha podido alguna vez doblar el dedo pulgar hasta tocarse el antebrazo?
- Cuando era niño ¿divertía a sus amigos retorciendo el cuerpo en formas extrañas o podía abrirse de piernas?
- En su infancia o adolescencia, ¿se dislocó más de una vez el hombro o la rótula?
- ¿Considera que tiene articulaciones dobles (laxitud)

NOTA: Dos o más respuestas positivas sugieren hiperlaxitud articular con una sensibilidad del 80 al 85% y una especificidad del 80 al 90%

BIBLIOGRAFIA:

1. Malfait F., Francomano C., Byers P, et al. *The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 175C:8–26 (2017)
2. Grahame R, Bird HA, Child A, et al. *The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) Journal of Rheumatology.* 2000;27(7):1777–1779. [[PubMed](#)]
3. Castori M., Colombi M. *Generalized Joint Hypermobility, Joint Hypermobility Syndrome and Ehlers–Danlos Syndrome, HypermobilityType. Am Journal med Genetics* 2015; 169C 1-5
4. Wiesmann et al. *Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:109.
5. Ong K. et al. *Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Lancet* 2010;376:1476-1484.
6. Byers P. Et al. *Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers–Danlos síndrome. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2017; 175C:40–47 .

MANEJO DE LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA EN EL PACIENTE ADULTO

José M^a Mora Luján

Adriana Iriarte Fuster

Pau Cerdá Serra

Antoni Riera Mestre

Unidad de HHT y Enfermedades Minoritarias Vasculares. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL. L’Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber presenta una incidencia entre 1/5.000-8.000 habitantes y está catalogada como una Enfermedad Minoritaria (ORPHA:774). A pesar de tratarse de una enfermedad genética, su diagnóstico es clínico, de acuerdo a los Criterios de Curaçao (**Tabla 1**). La afectación clínica de la THH es edad-dependiente y presenta una importante variabilidad clínica inter e intrafamiliar.

Suele iniciarse en forma de epistaxis al inicio de la segunda década de la vida, progresando la afectación vascular sistémica hasta la cuarta década. Dada su afectación sistémica, es recomendable el abordaje desde Unidades multidisciplinarias.

Tabla 1. Criterios de Curaçao

Criterio	Descripción
Epistaxis	Espontáneas y recurrentes
Telangiectasias	Múltiples, en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos, fosas nasales
Lesiones viscerales	Telangiectasias GI, malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales o espinales
Historia familiar	Familiar de primer grado con THH de acuerdo a estos criterios

GI: gastrointestinales. La THH se define como **DEFINITIVA** (en pacientes con tres o más Criterios), **PROBABLE** (si se cumplen dos Criterios) e **IMPROBABLE** (si cumplen uno o ninguno).

FISIOPATOLOGÍA

Se trata de una enfermedad genética con una herencia autosómica dominante, localizándose la gran mayoría de mutaciones en el gen *ENG*, que codifica para la endogлина, o el gen *ACVRL1*, que codifica para activina (*ALK1*). Endogлина es un co-receptor de la pared celular de la célula endotelial que promueve la vía de señalización de BMP9 a través de *ALK1*. Ambas proteínas forman parte del complejo formado por BMP9–Endogлина–*ALK1*–Smad con elevado impacto en la proliferación, migración y regulación de la angiogénesis de las células endoteliales. Las mutaciones en ambos genes son del tipo “pérdida de función”, por lo que variantes patogénicas en estas proteínas dan lugar a un

sobrecrecimiento vascular anómalo. Mutaciones en el gen *ENG* definen la THH tipo 1, con mayor frecuencia de fístulas arterio-venosas pulmonares (FAVP) y mutaciones en *ACVRL1* definen la THH tipo 2, con afectación hepática predominante. La afectación vascular se sitúa tanto a nivel de la microvasculatura, en forma de telangiectasias, como en forma de malformaciones vasculares (MV) en vasos de mayor tamaño. La telangiectasia es la lesión característica la THH, consiste en una conexión aberrante del lecho capilar y predomina en el pulpejo de los dedos y mucosas, especialmente la nasal.

CLÍNICA

Epistaxis

Las epistaxis son la manifestación clínica más frecuente de la THH, afectando a casi la totalidad de los pacientes con THH. Son recurrentes y variables en duración y frecuencia. Es la variable clínica más significativa asociada con la mala calidad de vida y una de las principales causas de consulta médica urgente. En el único registro de pacientes con THH en España, denominado RiHHTa (Registro informatizado de la THH), un 22% requirieron transfusiones sanguíneas y un 35.5% consultaron a Urgencias. Se recomienda el uso de escalas de cuantificación de la epistaxis como la Epistaxis Severity Score (ESS), disponible online y que hace referencia a diferentes aspectos de las epistaxis en los últimos tres meses.

Afectación hepática

La afectación hepática vascular es la manifestación más frecuente en la THH, después de las epistaxis, mayoritariamente en la THH tipo 2. Cuando se estudia el hígado de forma sistemática con ecografía Doppler o con tomografía computarizada (TC) con contraste multifásico, se detecta entre el 41% y 84%, a pesar de ello, el porcentaje de pacientes con síntomas relacionados es menor del 15%. Además de las telangiectasias, debido a la doble circulación hepática pueden ocurrir tres patrones diferentes que justificaran una clínica característica: comunicaciones entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas, entre la vena porta y las venas suprahepáticas ó entre la arteria hepática y la vena porta. La clínica que pueden ocasionar son la insuficiencia cardíaca (IC) con gasto cardíaco elevado o la colangitis isquémica (ambas sobretodo debidas a comunicaciones entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas), encefalopatía hepática (sobretodo debida a comunicaciones entre la vena porta y las venas suprahepáticas) o la hipertensión portal (HTP) (sobretodo debida a comunicaciones entre la arteria hepática y la vena porta). Toda esta clínica en función del tipo de comunicación vascular (**Figura 1**), predomina a partir de la quinta década de la vida y es más frecuente en mujeres, que presentan una mayor severidad de la afectación hepática. La IC por hiperflujo y la HTP provocan los síntomas propios de dichas patologías. La afectación isquémica biliar provoca colestasis analítica, dolor en hipocondrio derecho y puede asociarse a colangitis bacterianas.

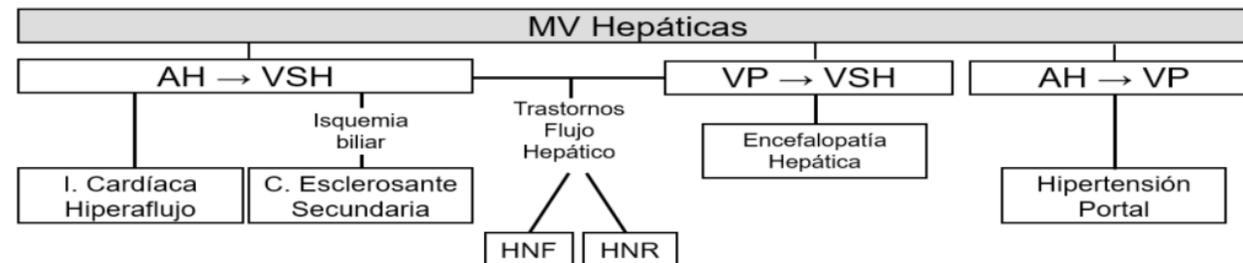


Figura 1. Patogénesis de las diferentes malformaciones vasculares hepáticas en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.

MV: malformaciones vasculares; AH: arteria hepática; VSH: venas suprahepáticas; VP: vena porta; HNF: hiperplasia nodular focal; HNR: hiperplasia nodular regenerativa.

Adaptado de Riera-Mestre A, et al. *Medical management of haemorrhagic hereditary telangiectasia in adult patients. Med Clin (Barc) 2019;152:274-80.*

Afectación vascular pulmonar

La afectación pulmonar en la THH puede ser en forma de FAVP o de hipertensión pulmonar (HP). Las FAVP están presentes en un 15-50% de los pacientes con THH, especialmente en los pacientes con THH 1. Son vasos estructuralmente anormales que ocasionan un paso de sangre anómalo desde las arterias a las venas pulmonares sin pasar por el filtro capilar pulmonar, dando lugar a un shunt derecha-izquierda. Están formadas por un saco aneurismático y una o más arterias aferentes y una o más venas de drenaje. Su localización más frecuente son los lóbulos inferiores (60-95%) y son múltiples hasta en un 50% de los casos.

La mayoría de pacientes están asintomáticos, descubriéndose las FAVP por pruebas de cribado, de lo contrario, las principales manifestaciones clínicas son: manifestaciones neurológicas por compromiso del filtrado capilar pulmonar (absceso cerebral o evento isquémico cerebral), alteración del intercambio de gases debido al shunt derecha-izquierda (debido al predominio de las FAVP en lóbulos inferiores, pueden presentar ortodeoxia -desaturación con el ortostatismo- y platipnea -disnea con el ortostatismo-) y hemoptisis o hemotórax por rotura de una FAVP (complicación infrecuente, con mayor riesgo durante la gestación).

La prevalencia de HP se estima entre el 4 y 13% y tiene dos formas de presentación: una post capilar, más frecuente, en pacientes con MV hepáticas por la elevación sostenida del gasto cardíaco y otra, mucho menos frecuente, que correspondería a una forma precapilar de HP, similar a la forma idiopática de hipertensión

arterial pulmonar. En ambos tipos, la clínica es la propia de la HP.

Afectación del tubo digestivo

La afectación del tubo digestivo suele presentarse sobre la quinta o sexta décadas de la vida. Si bien el 80% de los pacientes con THH presentan telangiectasias en el tubo digestivo, tan solo un 25-30% desarrollarán síntomas. La clínica es de sangrado digestivo macroscópico o anemia no justificada por la severidad de las epistaxis.

Afectación del sistema nervioso central

Las MV cerebrales son muy infrecuentes y están presentes desde el nacimiento. Si dan síntomas, predominan mayoritariamente en la edad pediátrica. En caso de detectarse en la edad adulta, las MV cerebrales suelen ser asintomáticas.

DIAGNÓSTICO y SEGUIMIENTO

Epistaxis

El manejo de la epistaxis debe incluir una evaluación de la severidad de las hemorragias nasales, una valoración de sus consecuencias (especialmente evitar la deficiencia de hierro y la anemia crónica) y un seguimiento compartido con un otorrinolaringólogo.

Afectación hepática

El diagnóstico de la afectación vascular hepática se basa en las manifestaciones clínicas y en las pruebas de imagen. La TC con contraste multifásica es la prueba más sensible y específica en su diagnóstico, ya que permite especificar el subtipo de

shunt, lesiones asociadas a trastornos de la vascularización hepática, como la hiperplasia nodular focal, y detectar afectación extrahepática intraabdominal, presente en un 10% de los pacientes en el Registro RiHHTa. En edades precoces, la ecografía Doppler podría utilizarse como cribado de afectación hepática, pero en casos sintomáticos es recomendable la TC, o una resonancia magnética (RM) como alternativa.

En los pacientes con IC por hiperflujo debe incluirse un ecocardiograma transtorácico (ETT) con cálculo del índice cardíaco y en aquellos con HTP debe realizarse un seguimiento dirigido a detectar sus posibles complicaciones. Por otro lado, un dolor constante en hipocondrio derecho debe alertar al clínico de una posible colangitis isquémica, debiéndose realizar una colangio-pancreatografía por RM.

Afectación pulmonar

En todos los pacientes con THH está indicado el cribado de las FAVP, mediante una ETT con contraste con suero fisiológico agitado, valorando el paso de burbujas al ventrículo izquierdo. Este paso debe cuantificarse mediante escalas objetivas, como la de Barzilai, que categoriza 5 grados: 0 (ausencia de paso), 1 (< 20 burbujas), 2 (opacidad moderada), 3 (extensa opacidad sin contactar con el endocardio) y 4 (extensa opacidad con definición del endocardio). El paso tardío de burbujas (después del tercer ciclo cardíaco tras la administración del suero agitado) sugiere un shunt intrapulmonar, y un paso precoz (entre el primer y tercer ciclos), a un shunt intracardiaco. La ausencia de paso de burbujas o la existencia de shunt grado 1 permite descartar la

existencia de fistulas visibles en la TC torácica, mientras que esta prueba debe realizarse en pacientes con grado ≥ 2 , para definir la anatomía de las FAVP. Aunque pueda reducirse el grado de shunt en la ETT con contraste, tras la embolización este sigue siendo positivo en el 90%. Por ello, debe incluirse también la TC torácica con contraste en el seguimiento, para detectar reperfusión de FAVP embolizadas. La herramienta básica para el cribado de la HP es también la ETT. La distinción entre los dos tipos de HP precisará de la realización de un cateterismo cardíaco derecho. En la **Figura 2** se resume el manejo de las complicaciones vasculares pulmonares en la THH.

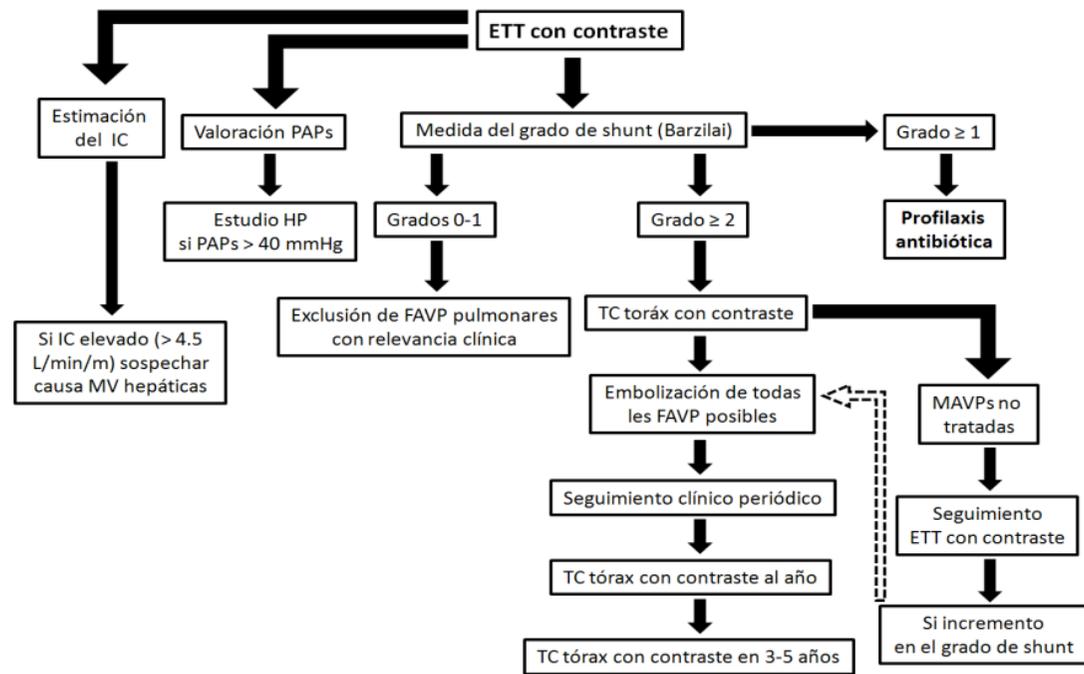


Figura 2. Algoritmo para el cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las fístulas arteriovenosas pulmonares en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

ETT: ecocardiografía transtorácica; IC: índice cardíaco; MV: malformaciones vasculares; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; HP: hipertensión pulmonar; FAVP: fístulas arteriovenosas pulmonares; TC: tomografía computarizada.

Adaptado de Riera-Mestre A, et al. *Medical management of haemorrhagic hereditary telangiectasia in adult patients.*

Med Clin (Barc) 2019;152:274-80.

Afectación del tubo digestivo

Su estudio se recomienda sólo en aquellos pacientes con anemia desproporcionada al grado de epistaxis, aconsejándose iniciar el cribado con esofagogastroduodenoscopia, dado el predominio de telangiectasias a este nivel.

Afectación del sistema nervioso central

Dada la baja prevalencia y las dificultades terapéuticas para las MV cerebrales, no existe un elevado grado de evidencia ni recomendaciones para realizar cribado de ellas en los sujetos adultos asintomáticos con THH.

TRATAMIENTO

Abordaremos el tratamiento de la afectación vascular más relevante en el paciente adulto con THH, concretamente, respecto las epistaxis, afectación hepática y pulmonar.

Tratamiento de las epistaxis

Como medidas preventivas de la epistaxis, se recomienda la humidificación para mantener la integridad de la mucosa nasal. En caso de epistaxis aguda y requerir taponamiento, hay que evitar el uso de materiales no reabsorbibles, dada la recurrencia del sangrado al retirar el taponamiento. Se han descrito diversos tratamientos médicos para el manejo de la epistaxis crónica estudiados con escaso número de pacientes y con resultados dispares. El ácido tranexámico vía oral, un agente antifibrinolítico, parece reducir la duración de las epistaxis aunque no su frecuencia. Los tratamientos con estrógenos (tópicos o sistémicos), han demostrado cierta mejoría en distintos aspectos

de las epistaxis, al inducir una metaplasia del epitelio de la mucosa nasal a uno escamoso queratinizante, con mayor protección de las telangiectasias. La administración de bevacizumab tópico (vía submucosa o en spray), no ha resultado superior a placebo en cuanto a mejoría de las epistaxis. La talidomida vía oral ha demostrado mejorar la severidad de las epistaxis de acuerdo al ESS, al inhibir la proliferación y migración de las células endoteliales, estabilizando los vasos sanguíneos, aunque no está exenta de efectos adversos. Recientemente, se ha detectado un incremento de la actividad de la enzima fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) en telangiectasias de pacientes con THH, tanto tipo 1 y tipo 2, confirmándose el beneficio de los inhibidores de la mTOR (mammalian Target of Rapamycin) en un modelo de ratón, pendiente su estudio en humanos.

Respecto a tratamientos invasivos, la inyección transmucosa local de etoxiesclerol, parece aportar una mejora en la gravedad de las epistaxis sin efectos secundarios significativos. La embolización arterial sólo ofrece un efecto a corto plazo y no sirve para controlar la epistaxis crónica, debido el crecimiento de los vasos sanguíneos circundantes. A nivel quirúrgico la técnica con mejores resultados es el procedimiento modificado de Young, que consiste en el cierre de las cavidades nasales anulando el flujo de aire turbulento sobre las friables telangiectasias.

Tratamiento afectación hepática

Como tratamiento inicial, en la IC por hiperaflujo y en la HTP, debe instaurarse el manejo clásico de estas patologías. El trasplante hepático es el tratamiento curativo de las complicaciones hepáticas de la THH. La IC por hiperaflujo representa su principal indicación.

El momento de la indicación del trasplante debe hacerse cuando el cuadro sea refractario al tratamiento médico. Sin embargo, estos pacientes no adquieren puntuaciones elevadas en el score MELD (Model for End-stage Liver Disease), que se utiliza para priorizar la lista de espera del trasplante hepático, por lo que deberá hacerse una excepción para que tengan probabilidades reales de ser trasplantados. Bevacizumab endovenoso se ha utilizado como terapia puente en espera del trasplante hepático. La supervivencia a los 10 años en una reciente revisión sistemática es del 82.5%.

Tratamiento de las FAVP y la HTP

Debe recomendarse profilaxis antibiótica antes de procedimientos con riesgo de bacteriemia (especialmente odontológicos) a todos los pacientes con paso de contraste en la ETT para prevenir el desarrollo de abscesos cerebrales, tanto si las FAVP están embolizadas como si no. Se recomienda el tratamiento mediante embolización de todas las FAVP en las que el procedimiento sea técnicamente posible, empleándose dispositivos intravasculares tipo Amplatzer, con o sin espirales metálicas o *coils*. Con ello se consiguen tasas de oclusión cercanas al 100% con una disminución del riesgo de complicaciones neurológicas y mejoría de la calidad de vida.

El tratamiento la HP post-capilar con gasto cardíaco elevado, incluye restricción de sal, diuréticos, corrección de la anemia y tratamiento de la fibrilación auricular. En pacientes refractarios al tratamiento médico puede considerarse la indicación de trasplante hepático. En pacientes bien caracterizados hemodinámicamente pueden indicarse fármacos para el tratamiento de la HAP.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-7.
2. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>.
3. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, Torralba MA, Juyol MC, Gil R, Añón S, Salazar-Mendiguchía J, Riera-Mestre A. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:138.
4. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, Berrozpe A, Cerdà P, Cruellas F, Ribas J, Castellote J, Riera-Mestre A. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Risk Factors and Endoscopic Findings. *J Clin Med* 2019; 9:82.
5. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MA, Cerdà P, Cruellas F, Ordi Q, Corbella X, Ribas J, Castellote J, Riera-Mestre A. Gender differences in hereditary hemorrhagic telangiectasia severity. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):63.
6. Riera-Mestre A, Mora Luján JM, Sanchez Martínez R, Torralba Cabeza MA, Patier de la Peña JL, Juyol Rodrigo MC, Lopez Wolf D, Ojeda Sosa A, Monserrat L, López Rodríguez M; en representación de los Investigadores del Registro RiHHTa; Miembros del Registro RiHHTa del Grupo de Trabajo en Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna. Computerized registry of patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia (RiHHTa Registry) in Spain: Objectives, methods, and preliminary results. *Rev Clin Esp* 2018;218:468-476.
7. Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J. Medical management of haemorrhagic hereditary telangiectasia in adult patients. *Med Clin (Barc)* 2019;152:274-280.
8. Alsina-Sanchís E, García-Ibáñez Y, Figueiredo AM, Riera-Domingo C, Figueras A, Matias-Guiu X, Casanovas O, Botella LM, Pujana MA, Riera-Mestre A, Graupera M, Viñals F. ALK1 Loss Results in Vascular Hyperplasia in Mice and Humans Through PI3K Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38:1216-1229.
9. Iriarte A, Figueras A, Cerdà P, Mora JM, Jucglà A, Penín R, Viñals F, Riera-Mestre A. PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) Activation and Endothelial Cell Proliferation in Patients with Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia Type 1. *Cells* 2019; 8:971.
10. Felli E, Addeo P, Failot F, Nappo G, Oncioio C, Bachellier P. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systemic review. *HPB (Oxford)* 2017;19:567-572.

SÍNDROMES PROS (PIK3CA-RELATED OVERGROWTH SPECTRUM)

Adriana Iriarte Fuster

Pau Cerdá Serra

José M^a Mora Luján

Antoni Riera Mestre

Unidad de HHT y Enfermedades Minoritarias Vasculares. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

INTRODUCCIÓN:

Los síndromes de sobrecrecimiento relacionados con *PIK3CA* (PROS, en sus siglas en inglés), es un grupo de enfermedades raras y heterogéneas que combinan la presencia de malformaciones vasculares con el sobrecrecimiento segmentario de algunas partes del cuerpo. Actualmente hay varias patologías incluidas bajo el concepto PROS (**tabla 1**), todas ellas con rasgos fenotípicos que les son propias, aunque también con características comunes que producen fenómenos de solapamiento. La principal característica compartida es que todas están causadas por mutaciones en el gen que codifica para la subunidad alfa de la fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinasa (*PIK3CA*, en sus siglas en inglés). Fue a partir del descubrimiento de la genética que subyace tras dichas enfermedades, que el año 2014 se acuñó por primera vez el término PROS y éste ha sido incluido en la última actualización de la clasificación de malformaciones vasculares realizada por la Sociedad Internacional para el estudio de Malformaciones

Vasculares (ISSVA, por sus siglas en inglés) en mayo de 2018. En lo que a epidemiología se refiere muy poco es conocido, aunque se cree que estas entidades por separado tienen prevalencias inferiores a 1/1000000, que hay una ratio hombres/mujeres de 1/1.3 y que predominantemente se afectan las extremidades inferiores de forma unilateral y de distal a proximal.

FISIOPATOLOGÍA:

Las fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinasas (PI3Ks) forman una familia de enzimas conocida por su papel en la transducción de señales que estimulan el crecimiento, proliferación y migración celulares. La familia está formada por ocho isoformas, divididas en 3 clases (clase I: α , β , γ y δ ; clase II: α , β y γ ; clase III) cada una de ellas con expresión en distintos tipos celulares y con distintas funciones, no todas conocidas hoy en día. Debido a su papel en la fisiopatología de algunos tumores sólidos, la isoforma más conocida y estudiada es la de clase I subtipo α (también PIK3CA o p110 α), codificada por el gen *PIK3CA*. Dicha isoforma está presente en todos los tipos celulares de mamíferos y es la implicada en el PROS. La enzima está formada por 5 dominios y, tanto en cáncer como en PROS, se han descrito mutaciones de ganancia de función en todos ellos. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de las mutaciones (más del 80%) se encuentran en 3 codones concretos (denominados hotspots): dos ácidos glutámicos en los codones 542 y 545 correspondientes al dominio helicoidal y una histidina en el codón 1047 correspondiente al dominio catalítico (**figura 1A**).

A pesar de esta genética compartida, los pacientes con PROS sólo desarrollan sobrecrecimiento “benigno” y prácticamente tienen la misma incidencia de cáncer que la población general. Esto se debe a que una de las características fisiopatológicas del PROS es que, aunque las mutaciones son somáticas (es decir, no germinales y por lo tanto no heredadas), se desarrollan durante la embriogénesis y no en la edad adulta, a diferencia del cáncer.

Este punto es crucial porque dependiendo del momento del desarrollo embrionario en que se produzcan las mutaciones y a qué hoja fundamental precursora afecte (ectodermo, mesodermo o endodermo), el fenotipo será muy distinto, pudiéndose tratar de una macrodactilia aislada o de síndromes complejos como el CLOVE, dónde se combinan sobrecrecimiento, con malformaciones vasculares, lesiones cutáneas y escoliosis (**figura 1B**).

En condiciones normales, la estimulación de receptores tirosina quinasa (entre otros) situados en la membrana celular activan la fosforilación de PI3K que, a su vez, cataliza la conversión de fosfatidilinositol (3,4)-bifosfato (PIP2) a fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3). Este fosfolípido actúa como segundo mensajero reclutando proteínas citoplasmáticas que amplificaran la señal hasta llegar a sus efectores. Las mutaciones en PI3K facilitan el secuestro de la enzima en la membrana celular causando la producción constante de PIP3 y por consiguiente, la activación permanente de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. Si bien la mecánica molecular que lleva al fenotipo PROS no

está bien descrita, ésta si está bien establecida en oncología o en el campo de las malformaciones vasculares aisladas y se asume si no igual, parecida (**Figura 1C**).

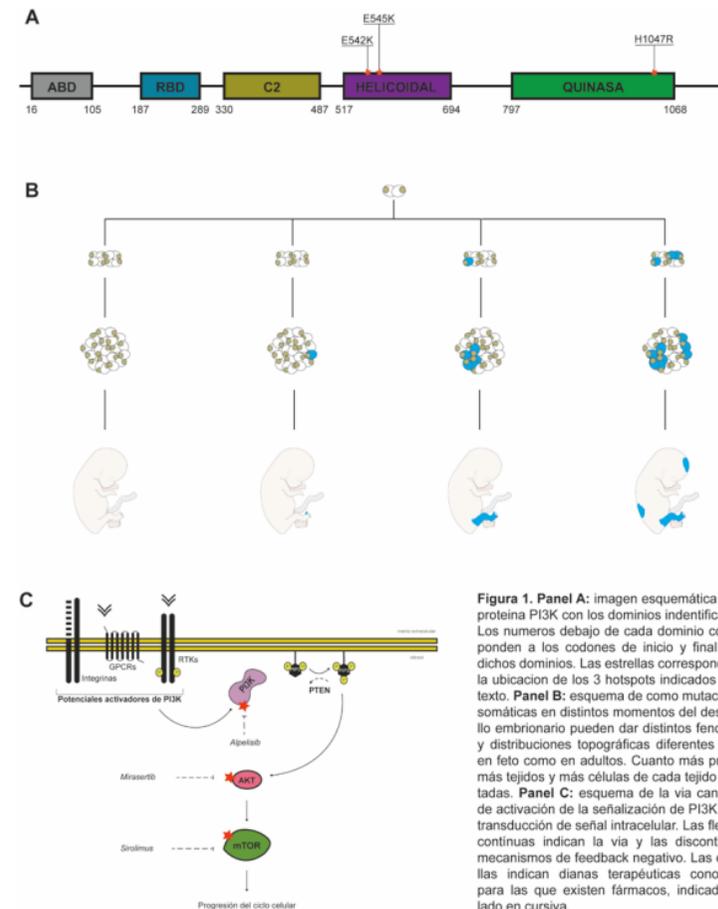


Figura 1. Panel A: imagen esquemática de la proteína PI3K con los dominios identificados. Los números debajo de cada dominio corresponden a los codones de inicio y final para dichos dominios. Las estrellas corresponden a la ubicación de los 3 hotspots indicados en el texto. **Panel B:** esquema de como mutaciones somáticas en distintos momentos del desarrollo embrionario pueden dar distintos fenotipos y distribuciones topográficas diferentes tanto en feto como en adultos. Cuanto más pronto, más tejidos y más células de cada tejido afectadas. **Panel C:** esquema de la vía canónica de activación de la señalización de PI3K y su transducción de señal intracelular. Las flechas continuas indican la vía y las discontinuas mecanismos de feedback negativo. Las estrellas indican dianas terapéuticas conocidas para las que existen fármacos, indicados al lado en cursiva.

CLÍNICA:

Los pacientes afectos de PROS se caracterizan por presentar un sobrecrecimiento segmentario de múltiples tejidos, siendo la afectación vascular (capilares, venas y vasos linfáticos) y del tejido adiposo los más implicados a nivel macroscópico. Otros hallazgos característicos son la presencia de polidactilia, sindactilia cutánea, anomalías renales y del tracto urinario (agenesia, hidronefrosis, duplicación del uréter, quistes renales) y la presencia de quistes ováricos e hidroceles testiculares. Tal y como se puede observar en la tabla 1, el espectro PROS se dividirá en fenotipos sindrómicos complejos con un alto grado de afectación o bien en formas aisladas.

Los síntomas relacionados al espectro PROS dependerán de la extensión y del lugar anatómico del sobrecrecimiento, pudiéndose asociar a deterioro funcional por limitación de la marcha, dolor crónico, epilepsia, retraso del desarrollo y a complicaciones musculoesqueléticas, tromboembólicas y/o hemorrágicas. Los factores de riesgo asociados a trombosis son multifactoriales. Por un lado, la presencia de un árbol vascular desorganizado dentro de las malformaciones vasculares provoca estasis y coagulación intravascular localizada con consumo de factores de la coagulación. Además, al sufrir dolor crónico y tener un sobrecrecimiento asimétrico de las extremidades, los pacientes pueden tener limitación de la movilidad, que puede agravarse aún más después de algún procedimiento quirúrgico. De hecho, un estudio analizó los eventos tromboembólicos en pacientes con PROS, reportando que el 64% de las embolias pulmonares ocurrieron después de cirugía o escleroterapia. La

activación endotelial es otro factor de riesgo adicional para el desarrollo de trombosis.

Aunque las mutaciones en *PIK3CA* son muy comunes en diferentes tipos de tumores (por ejemplo, endometrial y de mama), no se ha documentado un aumento de incidencia de estos tumores en pacientes con PROS. Hasta la fecha, el único tumor maligno reportado en pacientes con PROS ha sido el tumor de Wilms (nefroblastoma), un cáncer pediátrico embrionario identificado en cuatro pacientes con PROS. A pesar de que aún no hay suficiente evidencia para demostrar un aumento de riesgo de estos tumores, se recomienda realizar ecografías abdominales seriadas cada 3 o 4 meses hasta los 8 años para la detección temprana de tumores de Wilms.

DIAGNÓSTICO:

Debido a la variabilidad fenotípica que presentan los síndromes englobados en el espectro PROS, se han propuesto unos criterios diagnósticos para ayudar a los clínicos a evaluar a estos pacientes.

Al tratarse de trastornos congénitos o de inicio temprano en la infancia, se caracterizan por no tener historia familiar (casos esporádicos) con una distribución en mosaico. En general, la mayoría de los pacientes presentan un curso progresivo de la enfermedad, pudiendo manifestar todo el espectro clínico de la enfermedad o bien solo características aisladas. Los criterios diagnósticos se subdividen en unas características comunes necesarias y en dos categorías principales. Para establecer el diagnóstico, las características comunes deben estar presentes

asociándose al menos a dos criterios del grupo A (formas sindrómicas) o a uno del grupo B (formas aisladas) (**Tabla 2**).

La confirmación diagnóstica en estos pacientes continúa siendo un reto a pesar de la ayuda de los criterios establecidos. Esto es debido a que las mutaciones de *PIK3CA* ocurren como un evento post-cigótico, causando mosaicismo somático, por lo que las variantes patogénicas suelen ser indetectables en sangre o en tejidos de apariencia normal, detectándose solo en los órganos afectos. Además, es necesario realizar un diagnóstico molecular con técnicas de secuenciación de alto rendimiento, como la secuenciación masiva, para permitir detectar porcentajes muy bajos de células portadoras de una variante en el tejido estudiado. A pesar de esto, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de PROS en individuos con fenotipos compatibles. Por lo tanto, la identificación de mutaciones específicas en los individuos afectados es importante debido a las posibles implicaciones diagnósticas y terapéuticas que representan.

TRATAMIENTO:

Clásicamente, el tratamiento de los síndromes de sobrecrecimiento ha consistido en un manejo conservador limitándose a abordar las complicaciones derivadas del sobrecrecimiento mediante el uso de terapias compresivas, escisión quirúrgica o cirugía ortopédica, escleroterapia y/o embolización. Estas estrategias son probablemente insuficientes ya que los pacientes suelen progresar y presentar recurrencias durante el seguimiento. La identificación de la vía de activación de *PIK3CA*-mTOR ha supuesto un avance terapéutico para estos pacientes. Dado

que mTOR es un efector final de la vía de señalización de *PI3K*, el uso de un inhibidor específico como sirolimus, ha resultado ser una estrategia terapéutica atractiva en pacientes con PROS. Hasta la fecha, varios estudios han demostrado beneficio en malformaciones venosas y linfáticas en pacientes pediátricos y adultos. En el PROS en particular, se ha evidenciado una modesta mejoría clínica y radiológica sin estar exenta de efectos adversos.

En la misma línea, los inhibidores directos de *PIK3CA* han sido aprobados para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, en los que se observan mutaciones de ganancia de función en *PIK3CA*. En un estudio reciente se ha probado el uso compasivo de Alpelisib en diecinueve pacientes con varias expresiones fenotípicas de PROS, incluyendo seis CLOVES, dos MCAP y nueve pacientes con sobrecrecimiento localizado. Todos los pacientes tuvieron mejorías notables, incluyendo la reducción de malformaciones capilares y de los nevus epidérmicos, la interrupción del sangrado crónico gastrointestinal, mejora de la escoliosis y de la función cognitiva en los dos pacientes con MCAP.

En esta cohorte de pacientes Alpelisib fue bien tolerado, como escasos efectos adversos.

Debido a la gran variedad de complicaciones que pueden presentar estos pacientes durante el seguimiento es necesario la creación de unidades multidisciplinares especializadas implicadas en el seguimiento y manejo óptimo de los individuos afectos del espectro PROS.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet Am J Med Genet A. 2015 Feb;167A (2):287-95*
2. *ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [11/11/2019].*
3. *Madsen R, Vanhaesebroeck B and Semple R. Cancer-associated PIK3CA mutations in overgrowth disorders. Trends Mol Med. 2018 Oct;24(10):856-870*
4. *Castillo SD, Baselga E, Graupera M. PIK3CA mutations in vascular malformations. Curr Opin Hematol. 2019 May;26(3):170-178.*
5. *Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker VE, Blumhorst C, Darling T, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. Am J Med Genet A. 2014 Jul;164A(7):1713-33.*
6. *Keppler-Noreuil KM, Lozier J, Oden N, Taneja A, Burton-Akright J, Sapp JC, et al. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019 Dec;181(4):571-581.*
7. *Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, Luu M, Oden NL, De Silva L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. Genet Med. 2019 May;21(5):1189-1198.*
8. *Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature. 2018 Jun;558(7711):540-546.*
9. *Adriana Iriarte Fuster, Pau Cerdà Serra, Antoni Riera-Mestre. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): new insight in known diseases. Med Clin 2021 (in press).*

Tabla 1: Espectro de sobrecrecimientos asociados a PIK3CA

Espectro PROS	Manifestaciones clínicas
FORMAS SINDRÓMICAS	
Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/ Skeletal and Spinal (CLOVES) syndrome	Sobrecrecimiento lipomatoso en tronco y extremidades, malformaciones vasculares de bajo flujo, nevus epidérmicos, escoliosis y/o deformidades de la columna vertebral
Síndrome Klippel-Trenaunay (KTS)	Varias combinaciones de malformaciones capilares, venosas y linfáticas asociadas con sobrecrecimiento de extremidades.
Macrocefalia-Malformación Capilar (MCP or M-CM)	Megalencefalia o hemimegalencefalia, polimicrogiria, herniación amígdalas cerebelosas, ventriculomegalia, malformaciones vasculares (línea media facial), sobrecrecimiento segmentario, sindactilia, polidactilia y alteraciones del tejido conectivo.
Sobrecrecimiento fibroadiposo (FAO)	Sobrecrecimiento progresivo segmentario del tejido fibroadiposo subcutáneo, muscular y visceral junto con sobrecrecimiento esquelético, nervios periféricos agrandados, malformaciones capilares cutáneas, quistes testiculares o epididimales e hidroceles.
Hemihiperplasia múltiple lipomatosa (HHML)	Sobrecrecimiento y asimetría congénita, anomalías cutáneas vasculares y lipomas subcutáneos recurrentes.
Lipomatosis infiltrativa facial	Sobrecrecimiento hemifacial con infiltración de tejidos blandos, hipertrofia ósea, macrodontia, hemimacroglosia, desarrollo dental precoz y neuromas mucosos.
FORMAS AISLADAS	
Macroductilia	Sobrecrecimiento de uno o varios dedos.
Hemimegalencefalia, megalencefalia displásica, displasia cortical focal tipo IIa (DMEG)	Malformaciones de la corteza cerebral normalmente asociadas a epilepsias
Hemihiperplasia muscular	Sobrecrecimiento muscular localizado y no progresivo.
Malformaciones linfáticas aisladas	Vasos linfáticos dilatados o quísticos en cualquier localización.
Patologías de la piel: Nevus epidérmico, Queratosis seborreica	Lesiones epiteliales benignas causadas por un crecimiento excesivo de células en la capa más externa de la piel.
Queratosis liquenoide benigna	Lesiones cutáneas solitarias y benignas, en forma de pápula o placa marrón o rojiza

Tabla 2:

Criterios clínicos establecidos para el diagnóstico de pacientes con espectro de sobrecrecimientos asociados a PI3KCA

Características comunes: Requeridas	
Mutación somática <i>PI3KCA</i> (si no se detecta ninguna, considerar como probable PROS) Sobrecrecimiento congénito o de inicio temprano en la infancia Distribución en mosaico Casos esporádicos (ausencia de historia familiar)	
A. Formas sindrómicas	B. Formas aisladas
1. Sobrecrecimiento: Adiposo, musculoesquelético, SNC 2. Malformaciones vasculares: capilares, venosas, arteriovenosas y/o linfáticas 3. Nevus epidérmico	1. Malformaciones linfáticas aisladas 2. Macroductilia aislada o sobrecrecimiento en pies/manos, o extremidades 3. Sobrecrecimiento adiposo troncular 4. Megalencefalia/displasia cortical focal 5. Nevus epidérmico 6. Queratosis seborreica 7. Queratosis benigna liquenoide

LIPODISTROFIAS

José Salvador García Morillo

Coordinador. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Minoritarias.

Servicio de Medicina Interna .Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Las lipodistrofias son un conjunto de trastornos metabólicos complejos innatos o adquiridos, caracterizados por la pérdida regional o generalizada de tejido adiposo, lo que resulta en una deficiencia grave de la hormona leptina; todo ello en ausencia de una situación catabólica o disminución de la ingesta calórica que la provoquen.

La prevalencia exacta es desconocida, y al igual que todas las enfermedades raras, se retrasa mucho tiempo el diagnóstico exacto y a menudo es diagnosticada erróneamente o de forma incompleta en la práctica clínica. La prevalencia estimada de todas las lipodistrofias en Europa fue de 2,63 casos / millón (0,96 y 1,67 casos / millón para la lipodistrofia generalizada y parcial, respectivamente), siendo mucho más frecuentes en mujeres respecto a hombres, con una proporción 1:4 y muchos más frecuentes las formas genéticas que las adquiridas. La forma más frecuente en este estudio fue la Lipodistrofia parcial familiar.

FISIOPATOLOGÍA

El tejido adiposo está constituido por células especializadas llamadas adipocitos. Al igual que el resto de tejidos especializados, estas células proceden de células madre pluripotenciales (células mesenquimales), que de forma mediada por factores de transcripción, se convierte en el pre-adipocito. Posteriormente, una serie de factores adipogénicos van a activar vías metabólicas, en las que se verán involucradas multitud de enzimas y proteínas (PPAR-gamma, Seipina/AKT2...) que convergen en la diferenciación al adipocito (con múltiples vesículas lipídicas) y de nuevo, la activación de nuevas vías metabólicas (proteínas FAS, ACC, GPAT, AGPAT, DGAT) que formarán el adipocito maduro.

Los adipocitos maduros se relacionan entre sí gracias a una matriz intersticial (proteína PSMB8) para formar el tejido adiposo. Cuando no pueden seguir realizando su función, activan la muerte celular programada o apoptosis (mediada por proteínas como laminina A/C o ZMPSTE24). Las alteraciones genéticas o disfunciones adquiridas por diversos mecanismos a nivel de cualquiera de las enzimas, proteínas y/o factores reguladores de la diferenciación del tejido adiposo, constituyen el mecanismo patogénico de las lipodistrofias. Todo ello determina una disminución del tejido adiposo, que tiene importantes funciones a nivel del metabolismo y que será en definitiva, uno de los mecanismos más importantes en el desarrollo de las comorbilidades asociadas. La disminución del tejido adiposo tiene dos consecuencias principales:

Disminución de la leptina: la leptina es una hormona sintetizada en el tejido adiposo que se encarga de disminuir el apetito,

proteger a los órganos de la oxidación y lipotoxicidad de los ácidos grasos y es un agente sensibilizante de la insulina.

Disminución de la capacidad de almacenamiento de grasa con el consecuente depósito de grasa en otros órganos.

Integrando estos efectos, la disminución de la leptina produce un aumento de la ingesta calórica (hiperfagia) y resistencia a la insulina, que derivan en síndrome metabólico y contribuyen a un mayor depósito de grasa ectópica (ya aumentada de por sí en esta patología).

TIPOS

Las lipodistrofias se clasifican en función de la patogénesis (hereditarias o adquiridas); y en función de la gravedad de la pérdida de tejido adiposo (generalizada o parcial). Los cuatro tipos principales de lipodistrofias son:

1- Lipodistrofia Generalizada Congénita (LGC) o Enfermedad de Berardinelli-Seip: es debida a mutaciones en el gen BSCL2 que codifica la proteína Seipina. Se produce pérdida absoluta y casi universal de grasa, solo respeta palmas y plantas. Debido al déficit importante de leptina, suelen tener un inicio temprano (0-3 años), con una relación menor H:M (1:1-2) y desarrollo de importantes comorbilidades cardiovasculares. Los pacientes pueden desarrollar nefropatía y retinopatía diabética, ataques recurrentes de pancreatitis aguda y, ocasionalmente, cirrosis, que son las causas de morbilidad y mortalidad.

2- Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA) o Enfermedad de Lawrence: el inicio de la pérdida de grasa subcutánea

ocurre generalmente durante la infancia. El patrón y el grado de pérdida de grasa es bastante variable. La mayoría de los pacientes tienen pérdida generalizada de grasa, respetándose en algunas áreas del cuerpo como la grasa intraabdominal y de la médula ósea. Alrededor del 50% de los casos tienen paniculitis (que se presenta clínicamente como nódulos inflamatorios subcutáneos) que preceden a la pérdida de grasa o enfermedades autoinmunes asociadas, como la dermatomiositis juvenil.

3- Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF-2) o Enfermedad de Dunnigan: se debe a mutaciones del gen de la Lamina A y C. Existe otro tipo, el Koberling (LPF-1) en el que se desconoce el gen responsable. Se caracterizan por el inicio de la pérdida de grasa de las extremidades inferiores y posteriormente superiores; generalmente durante la infancia, pubertad o posteriormente. Se acompaña de acumulación de grasa en cara, cuello, sobre todo la parte posterior (giba), abdomen y genitales externos. Algunos pacientes también desarrollan miopatía de leve a moderada, miocardiopatía y anomalías del sistema de conducción indicativas de una distrofia multisistémica.

4- Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) o Síndrome de Barraquer-Simons: la mayoría de los pacientes pierden grasa de la cara, el cuello, las extremidades superiores y el tronco, y por contra, se acumula abundantemente, en la parte inferior del abdomen, caderas y las piernas. La aparición de LPA en la mayoría de los pacientes ocurre antes de los 15 años. La pérdida de grasa ocurre gradualmente de forma simétrica, primero afectando

la cara y luego extendiéndose hacia abajo (sentido cráneo-caudal). No suele presentar complicaciones metabólicas. Sin embargo, aproximadamente el 20% desarrollan glomerulonefritis membranoproliferativa o Glomerulonefritis C3, por activación de la vía alternativa del complemento. Existe una fuerte evidencia que sugiere que la pérdida de grasa implica la destrucción autoinmune de adipocitos.

GENERALIZADAS	Generalizada Congénita (CGL) (Berardinelli-Seip)	Generalizada adquirida (AGL) (Lawrence)
Falta de tejido adiposo	– Generalmente en el nacimiento o en la infancia precoz	– Pérdida en la infancia o adolescencia – Ocurre durante semanas o meses
Alteraciones metabólicas?	– Habitualmente aparecen en INFANCIA – Generalmente grave	
PARCIALES	Parcial Familiar (FPL) (Dunnigan, Köbberling)	Parcial Adquirida (APL) (Barraquer-Simons)
Falta de tejido adiposo	– Alrededor de la PUBERTAD – Patrón variable de pérdida de grasa, PARTE INFERIOR CUERPO	– En INFANCIA O ADOLESCENCIA – Ocurre durante meses o años – Normalmente PARTE SUPERIOR DEL CUERPO
Alteraciones metabólicas?	– En EDAD ADULTA – Variable en GRAVEDAD	– Variable en GRAVEDAD

Además las lipodistrofias pueden formar parte del espectro clínico de otros síndromes o entidades, que son importantes conocer. Hay tres grupos de entidades a considerar ante el paciente con lipodistrofia.

- 1) Los síndromes autoinflamatorios que cursan con lipodistrofia: son síndromes mediados por el gen PSMB8 que regula la actividad del proteosoma, que se encarga de realizar la degradación de proteínas (denominada proteólisis) no necesarias o dañadas. Destacan el síndrome de Candle o dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura (síndrome descrito por un neuropediatra español, Dr. Torrelo) y el síndrome de Nakajo-Nishimura: se caracterizan por lesiones similares a las de la perniois que aparecen en la infancia seguidas de fiebre recurrente, erupciones cutáneas nodulares, lipodistrofia parcial (principalmente en las extremidades superiores y la cara) y contracturas articulares.
- 2) Los pacientes con lipodistrofias progeroides tienen características progeroideas como facies de pájaro, voz aguda, atrofia y pigmentación de la piel, alopecia y displasia ungueal. Hay más de 10 genes mutados.
- 3) La lipodistrofia localizada también puede ser causada por inyecciones de insulina u otros inyectables, como esteroides. La lipodistrofia localizada y la relacionada con HAART (terapia antirretroviral de gran actividad) son más comunes.

ETIOPATOGENIA Y GENETICA

Se describe en la tabla 1.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las formas generalizadas y la LPF presentan clínica dependiente de la deficiencia de leptina y por tanto de resistencia a la insulina:

- **Característica esencial:** ausencia generalizada o regional de grasa corporal.
- **Características físicas, comorbilidades y otros datos de los antecedentes:** diabetes mellitus con alta demanda de insulina (≥ 200 U/día, ≥ 2 U/kg/día y requiere insulina U-500); hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dl con o sin tratamiento; ≥ 250 mg/dl pese a la dieta y el tratamiento médico); antecedentes de pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia); acantosis pigmentaria grave; xantomas eruptivos; síndrome de ovario poliquístico; esteatohepatitis no alcohólica en una persona no obesa; miocardiopatía de inicio temprano; patrón autosómico dominante o recesivo de rasgos físicos similares o complicaciones metabólicas; músculos prominentes; venas prominentes (flebomegalia).

DIAGNOSTICO

Las lipodistrofias deben sospecharse en pacientes con una pérdida local o generalizada de la masa adiposa correspondiente a su edad y sexo, objetivada mediante la exploración, que debe incluir medidas antropométricas, medición de absorción de radiación y pruebas de imagen (RMN). Es especialmente difícil

en formas parciales, donde la pérdida es menos severa. Por otro lado, hay que tener en cuenta las comorbilidades asociadas a estos trastornos. Los niveles de leptina sérica no son muy útiles en el diagnóstico, puesto que no hay una estandarización de sus concentraciones en pacientes con lipodistrofia con respecto a la población general. Para establecer el subtipo de lipodistrofia, son importantes una serie de elementos que nos orientarán hacia un síndrome u otro:

- **Patrón de pérdida de grasa:** aunque son característicos en cuanto al síndrome, existe heterogeneidad en cuanto a su severidad y patrón en las diferentes familias.
- **Formas genéticas o formas adquiridas:** puede ser útil revisar la imagen corporal en la infancia, que no permite a veces diferenciar la LGC de la LGA, produciéndose la pérdida de masa grasa en los primeros meses de vida de la LGC. En contraposición, la presencia de patología autoinmune, niveles bajos de C3, C3NeF, proteinuria... Nos orienta hacia formas adquiridas.
- **Test genéticos:** la secuenciación genética es útil, pero su negatividad no excluye el diagnóstico. Pueden encontrarse los genes candidatos a secuenciar en el sitio web www.genetests.org.
- **Screening de familiares y consejo genético:** en las formas genéticas hereditarias, sobre todo en familias con mutaciones específicas LMNA asociadas con cardiomiopatía y arritmias.

En la tabla 2, se exponen los signos y/o síntomas que nos deben hacer sospechar la existencia de una lipodistrofia

TRATAMIENTO

Las terapias existentes previenen o disminuyen las comorbilidades asociadas a las lipodistrofias, pero no existe una cura para la enfermedad y ningún tratamiento produce regresión de la pérdida del tejido adiposo. Las medidas destinadas al tratamiento incluyen:

- **Dieta:** la mayoría de pacientes se benefician de una dieta a base de macronutrientes, con restricción calórica y baja en grasas (menos incidencia de pancreatitis por hiperquilomicronemia). En la infancia hay que tener especial consideración al balance adecuado para disminuir las comorbilidades sin interferir en el normal desarrollo y crecimiento. Estos síndromes se asocian a hiperfagia debido a la deficiencia de leptina, por lo que una dieta estricta es difícil de conseguir en estos pacientes.
- Como medidas generales, los pacientes deberían seguir una dieta compuesta por un 50-60% de hidratos de carbono, 20-30% de grasas y un 20% de proteínas. Se deben evitar los azúcares simples, dando preferencia a los complejos con alto contenido en fibra. Si existe hipertrigliceridemia excesiva, los ácidos grasos de consumo deben ser preferentemente los monoinsaturados omega-3, junto con triglicéridos de cadena media.
- **Actividad física:** si no existe contraindicación, se recomienda puesto que disminuye las complicaciones metabólicas. Deben monitorizarse en los pacientes con cardiomiopatía.

- **Metreleptina** (metionil-leptina recombinante humana): es el único fármaco aprobado para las lipodistrofias. Es de uso indicado en EEUU y Japón, en Europa solo se acepta el uso compasivo. No hay límite de uso por edad, pudiendo iniciarse desde los 6 meses de vida.

1. *Metreleptina en lipodistrofia generalizada*: supone la primera línea de tratamiento para las anomalías metabólicas y endocrinas, debiendo considerarlo para la prevención de comorbilidades en niños. Disminuye la hiperfagia y por tanto, aumenta la pérdida de peso, que si es excesiva requiere bajar la dosis. Disminuye la glucosa basal y la HbA1c hasta un 2% en el primer año (precisa monitorización por riesgo de hipoglucemia). También disminuye los triglicéridos hasta un 60% en el primer año y el colesterol LDL (no interfiere en HDL). A nivel clínico disminuye la hipertransaminasemia y la esteatosis hepática, asociándose su abandono a incremento de pancreatitis por hipertrigliceridemia. Disminuye la proteinuria, pero puede empeorar la función renal, que debe monitorizarse. En mujeres normaliza la secreción de gonadotropinas, permitiendo una pubertad normal, regulación de la menstruación y reduciendo la infertilidad. En hombres aumenta la secreción de testosterona.

2. *Metreleptina en lipodistrofia parcial*: debe considerarse su uso en pacientes con lipodistrofia parcial, hipoleptinemia (leptina < 4 ng/mL) y alteraciones metabólicas severas (HbA1c > 8% y/o TG > 500 mg/dL). La respuesta es menor que en formas generalizadas, por eso solo se indica en ensayos clínicos, en Japón y uso compasivo.

- **Tratamiento de comorbilidades**:

1. Diabetes: la metformina es el fármaco principal para la resistencia a la insulina. La insulina es efectiva en hiperglucemia de difícil control. Las tiazolidinedionas disminuyen complicaciones metabólicas en las formas parciales.
2. Dislipemia: las estatinas deben usarse siempre asociadas con modificaciones del estilo de vida. Los fibratos y los ácidos grasos omega-3 deben usarse cuando los triglicéridos son > 500 mg/dL. Otra opción en casos extremos es la plasmaféresis.
3. Hipertensión: los IECAs son de primera elección cuando existe diabetes asociada, junto con los ARA-II.
4. Enfermedad hepática: los ácidos cólicos no reducen la esteatosis, en cambio si han demostrado beneficios la dieta, ejercicio, vitamina E y las pioglitazonas.
5. Tratamiento anticonceptivo: los estrógenos orales se contraindican por el riesgo de hipertrigliceridemia y de pancreatitis aguda. Si es necesario algún método, se pueden plantear progestágenos o estrógenos transdérmicos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Brown R, Chair C, Araujo-Vilar D, Cheung P, Dunger D, Garg A et al. *The Diagnosis And Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*; 2016;101(12):4500-4511.
- 2) Chiquette E, Oral E, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankar P. *Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges*. *Diabetes Metab Syndr Obes*; 2017;10:375-383.
- 3) Handelsman Y, Oral E, Bloomgarden Z, Brown R, Chan J, Einhorn et al. *The clinical approach to the detection of lipodystrophy – an AACE consensus statement*. *Endocr Pract*; 2013;19(1):107-116.
- 4) Brown W, Garg A, Gordon P, Shaburek R. *JCL roundtable: Diagnosis and clinical management of lipodystrophy*. *J Clin Lipidol*; 2016;10(4):728-736.
- 5) Vantyghem M, Balavoine A, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F et al. *How to diagnose a lipodystrophy syndrome*. *Ann Endocrinol*; 2012;73(3):170-89.
- 6) Araujo-Vilar D, Sánchez S, Guillín C, Castro A, Lage M, Pazos M et al. *Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience*. *Endocrine*; 2015;49:139-147.

Tabla 1. ETIOPATOGENIA Y GENETICA DE LAS LIPODISTROFIAS

AUTOSÓMICAS RECESIVAS		
Tipo	Subtipo (gen)	Base molecular
<i>Lipodistrofia congénita generalizada (LCG)</i>	CGL1 (AGPAT2) CGL2 (BSCL2) CGL3 (CAV1) CGL4 (PTRF)	Los AGPAT son enzimas clave requeridas para la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos
<i>Displasia mandíbulo-acral (MAD)</i>	Tipo A (LMNA) Tipo B (ZMPSTE24)	Mutaciones de LMNA pueden alterar la función nuclear y provocar la muerte celular prematura en muchos tejidos.
<i>Síndromes Autoinflamatorios</i>	JMP (PSMB8) CANDLE (Desconocido)	Alteraciones mediadas por el inmuno-protosoma.
<i>Lipodistrofia parcial familiar (FPL)</i>	(CIDEc)	CIDEc es una proteína asociada a las gotas de lípidos que inhibe la lipólisis y promueve la formación de gotas de lípidos uniloculares en los adipocitos.
<i>Síndrome de SHORT</i>	(Desconocida)	Se observa una pérdida variable de grasa sc.

AUTOSÓMICAS DOMINANTES		
Tipo	Subtipo (gen)	Base molecular
<i>Lipodistrofia parcial familiar (FPL)</i>	FPLD1(unknown) FPLD2-Dunnigan (LMNA) FPLD3 (PPARG) FPLD4 (AKT2) FPLD5 (PLIN1)	Mutaciones lamininas A y C pueden alterar la función nuclear dando como resultado la muerte prematura de los adipocitos. PPARγ es un factor de transcripción crítico requerido para la adipogénesis. Perilipin 1 es un componente integral de las membranas de gotas de lípidos y es esencial para el almacenamiento de lípidos y la lipólisis regulada por hormonas.
<i>Síndrome Progeroide atípico</i>	(LMNA)	Diferentes mutaciones heterocigóticas mayormente de novo en LMNA causan disfunción nuclear.
<i>Progeria Hutchinson-Gilford</i>	(LMNA)	Mutaciones específicas de novo de LMNA inducen empalmes y acumulaciones anormales de prelamina farnesilada truncada.

Tabla 2. Signos y síntomas de sospecha de Lipodistrofia

Característica esencial: ausencia generalizada o regional de grasa corporal
Características físicas, comorbilidades y otros datos de los antecedentes:
Diabetes mellitus con alta demanda de insulina <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 200 U/d • ≥ 2 U/kg/d • Requiere insulina U-500
Hipertrigliceridemia grave <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 500 mg/dl con o sin tratamiento • ≥ 250 mg/dl pese a la dieta y el tratamiento médico • Antecedentes de pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia
Acantosis pigmentaria grave; xantomas eruptivos
Síndrome de ovario poliquístico
Esteatohepatitis no alcohólica en una persona no obesa
Miocardopatía de inicio temprano
Patrón autosómico dominante o recesivo de rasgos físicos similares o complicaciones metabólicas
Músculos prominentes; venas prominentes (flebomegalia)
Hiperfagia significativa (puede manifestarse como irritabilidad/agresividad en lactantes/niños)
Retraso en el crecimiento (lactantes y niños) [†]

Figura 1. **Figura 1.** Lipodistrofia. perdida de grasa generalizada y acumulo en cara y cuello





Con la colaboración de

SANOFI GENZYME 



S&H Medical Science Service, S.L.
C/ Manuel Tovar, 43 Bajo dcha, 28034 Madrid
Tfno.: 91 535 71 83

E-mail: congresos@shmedical.es
Página Web: www.shmedical.es