



ENFERMEDADES MINORITARIAS EN EL ADULTO

ENFERMEDADES MINORITARIAS EN EL ADULTO

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



© 2019 Obra: **ENFERMEDADES MINORITARIAS EN EL ADULTO**

Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

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

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: 978-84-09-07440-2

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LAS ENFERMEDADES MINORITARIAS DEL ADULTO 9

L. Ceberio Hualde / Nuria López Oslé / A. M^a Bielsa Masdeu

CAPÍTULO 2

FENILCETONURIA 37

J.M. Grau / P.J. Moreno

CAPÍTULO 3

HOMOCISTINURIA 45

J. Gómez Cerezo / C. Moreno de la Santa

CAPÍTULO 4

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA 51

A. Hermida

CAPÍTULO 5

ACIDEMIAS ORGÁNICAS 57

M. López

CAPÍTULO 6

TRASTORNOS DE LA BETA-OXIDACIÓN 63

M. López

CAPÍTULO 7

PORFIRIAS 67

M. Pérez Quintana / J. S. García Morillo

CAPÍTULO 8

ENFERMEDAD DE WILSON 75

J.L. Patier / A. González García

CAPÍTULO 9

ENFERMEDAD DE GAUCHER 83

M. A. Torralba Cabeza / S. Olivera González

CAPÍTULO 10

ENFERMEDAD DE FABRY 91

M.A. Barba

CAPÍTULO 11

ENFERMEDAD DE POMPE 101

J.M. Grau / J.C. Milisenda

CAPÍTULO 12

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK 107

V. Giner Galvañ / M^a J. Esteban Giner

CAPÍTULO 13 MUCOPOLISACARIDOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL ASOCIADAS	117
J. Pérez López / Marta Pérez Quintana	
CAPÍTULO 14 ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	121
M. Morales	
CAPÍTULO 15 DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL	129
R. Gil / M.A. Barba	
CAPÍTULO 16 GLUCOGENOSIS	135
M. Morales / A. Hermida	
CAPÍTULO 17 MARFAN Y ENFERMEDADES RELACIONADAS	143
R. Sánchez	
CAPÍTULO 18 SÍNDROME DE EHLER-DANLOS	149
R. Sánchez	
CAPÍTULO 19 TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA	157
A. Riera / J.M. Mora Luján	
CAPÍTULO 20 ESCLEROSIS TUBEROSA	165
M. Morales	
CAPÍTULO 21 NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	171
C. Muñoz / M. Moltó	
CAPÍTULO 22 ALCAPTONURIA	177
C. Muñoz	
CAPÍTULO 23 SÍNDROME DE LESCH-NYHAN	183
J. García Puig / R. Torres	
CAPÍTULO 24 FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS	189
A. Robles	
CAPÍTULO 25 AMILOIDOSIS HEREDO-FAMILIAR	195
C. Borrachero / F. Muñoz	
CAPÍTULO 26 LIPODISTROFIAS	201
S. García Morillo / F.J. Nieto	
CAPÍTULO 27 INMUNODEFICIENCIAS	209
S. Rodríguez Suárez / V.M. Sandez	

Cuando nos referimos a las enfermedades minoritarias (EEMM) o poco frecuentes del adulto, lo hacemos en un intento de agrupar únicamente por su prevalencia a entidades que poco tienen en común entre sí.

Lo que está claro es la necesidad creciente de una adecuada atención sociosanitaria de estos pacientes. Y en nuestro campo, el conocimiento fisiopatológico y clínico de estas enfermedades, hemos notado esta carencia y por ello nos hemos decidido a escribir este libro. Con él pretendemos acercar las enfermedades minoritarias a los médicos internistas y de otras especialidades que puedan encontrar a lo largo de su práctica clínica pacientes con estos síndromes. Así el enfoque de esta obra es eminentemente práctico, muy concreto en su contenido y de, esperamos, fácil lectura.

Hay que tener en cuenta que más del 80% de las EEMM tienen una base genética, por lo que en estos capítulos también se manejan conceptos de biología molecular y de genética, que resultan imprescindibles.

Como coordinadora de esta obra, he intentado elaborar un índice de contenidos amplio, si bien, es imposible abarcar todas las EEMM del adulto, más aún conociendo el avance en el manejo de estas dolencias, que hace que estos pacientes alcancen la edad adulta cada vez en mayor porcentaje. Por ello, es tan importante en la formación del médico internista ampliar su conocimiento en este ámbito.

Los autores asignados son expertos reconocidos en las materias que han escrito, lo que sin duda contribuye a la calidad de este libro. Espero, por tanto, que sea de vuestro agrado y os sea de utilidad en vuestra práctica clínica.

Dra. Mónica A. López Rodríguez

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de SEMI (2014-2018)

Unidad de Enfermedades Sistémicas y Minoritarias. Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

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

Dra. Leticia Ceberio Hualde¹

Dra. Nuria López Oslé¹

Dra. Ana María Bielsa Masdeu²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Cruces Barakaldo, Vizcaya

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza

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 habitualmente por un defecto enzimático. Existen ciertos patrones de signos y síntomas pueden hacer sospecharlas. Se trata de enfermedades multisistémicas, donde las afectaciones neurológicas y psiquiátricas son las más frecuentes. Su forma de presentación puede ser aguda, más frecuentemente en la edad pediátrica, o progresiva, que se objetiva 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 se deben sospechar cuando los síntomas ocurren 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

**Se ven en RMN cerebral como captación anormal de la señal del tálamo y del tronco cerebral con lesiones corticales.*

ATAXIA CEREBELOSA (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 específico.

LEUCOENCEFALOPATIA Y DEMENCIA: En el caso de la demencia, se debe sospechar un ECM cuando se presenta en un paciente menor de 50 años. Es frecuente en pacientes que han sido diagnosticados de un ECM y que deben ser tratados con dietas 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 anticonvulsiantes 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 comentaran 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 cuatro grupos de errores del metabolismo relacionados con problemas musculares y episodios de rabdomiolisis aguda son los defectos en la beta oxidación de ácidos grasos, los desórdenes en el metabolismo del glucógeno, enfermedades mitocondriales y miopatías/ distrofias musculares.

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

AFECTACIÓN PULMONAR (TABLA 8 Y 10): afectación poco frecuente dentro de los ECM.

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.

AFECTACIÓN RENAL (TABLA 14): Algunos ECM cursan con daño a nivel glomerular presentandose 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**.

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 (TABLA 19):** El aumento de niveles 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).

2. **ACIDOSIS METABÓLICA (TABLA 18):** 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 no diabéticos la hipoglucemia puede ir relacionada con muchos factores como el consumo de alcohol, alteraciones en los niveles de cortisol, glucagón, insulinomas, bypass gástrico o incluso puede ser facticia. En algunos de los casos la causa no queda clara y se podrá pensar en ECM. La hipoglucemia es **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 interaccionan 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). Como ocurre en las formas adquiridas, 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 marfanoide o eventos tromboticos) 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 formas congénitas o a la repercusión de dichos déficit en estas vías metabólicas en los casos de descensos de B12 o ácido fólico.

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: Déficits 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	+	+			+		
GRUPO 2 (Energía)							
Mitocondrias: Déficit de PDH		+				+	
Mitocondrias: Déficits 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

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 mannosidosis	+						
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

TABLA 8. AFECTACIÓN EXTRANEUROLÓGICAS EN LOS ECM

Defecto	Hipoglucemia	Disfunción hepática	Hematológicas A, P, L	Endocrinológicas	Múscular	Cardiaca	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 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	Múscular	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 Refsum						+				+		+

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

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 1y 3, Niemann- Pick B	Hepatomegalia, citopenia
	Raquitismo hipofosfatemico familiar	Estatura pequeña, deformidades en las extremidades inferiores, fatiga, astenia, disminución de la fosfatasa plasmática
	Hipofosfatasia	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 mucolipidosis 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 gastrointestnales, 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
	Cistinosis	Alteración corneal
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 mevalonatinasa						+
Síndrome de hiper Ig D						+
E. de Fabry				+		
E. de Wilson		+/-			+	
Porfirias agudas			+			
Trastornos de la Beta Oxidación ácidos grasos	+					

PNA: Polineuropatía aguda.

TABLA 17. HEPATOMEGALIA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

TABLA 18. CAUSAS DE ACIDEMIA

Causas de acumulación de acidos	Acidemias Orgánicas
	Defectos del glucógeno
	Defectos mitocondriales
	Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena media
	Defectos de Fructosa 1 aldolasa y fructosa 1-6 bifosfatasa
	Formación de lactato por las bacterias intestinales
	Formación de ácido láctico tras una convulsión
	Cetosis derivada de una hipoglucemia como ocurre en los defectos de almacenamiento del glucogeno

TABLA 19. CAUSAS DE HIPERAMONIEMIA

Incremento de la producción de amonio	Infección
	Carga proteica → Nutrición parental total, hemorragia digestiva (aumenta la producción renal de amonio, aumenta la producción esplénica de amonio, aumenta el catabolismo en las deficiencias de aminoácidos esenciales), cánceres y tratamiento con asparaginasa
	Metabolismo incrementado → crisis convulsivas, ejercicio severo, traumas o quemaduras, administración de corticoides, bypass gástrico
	Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena media
Disminución de la excreción de amonio	Fallo agudo hepático
	Shunts portosistémicos
	Drogas → ácido valproico, carbamacepina, glicina
	Enfermedades congénitas del metabolismo → ciclo de la urea, deficiencia de citrina, aciduria orgánica, defectos mitocondriales, defectos de la beta oxidación de ácidos grasos, intolerancia a la proteína lisinúrica

BIBLIOGRAFÍA

1. Giraldo P; Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación. *Enfermedad de Gaucher. Aspectos clínicos, genéticos, tratamientos y guías de actuación. Med Clin (Barc).* 2011 Sep;137. Suppl 1.
2. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, Kolb SA. *Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis.* 2013 Oct 17;8(1):166.
3. Romero B. *Enfermedad de Fabry: presente y futuro. Monografía. Med Clin (Barc).* 2010 Ene; 11(1).
4. Sanjurjo P, Baldellou A. *Enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª edición. 2014. Editorial Ergón.*
5. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría K, Montejo M, García Jiménez M. *[Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation]. An Sist Sanit Navar.* 2008;31 Suppl 2:55-73.
6. Saudubray JM, Sedel F. *[Inborn errors of metabolism in adults]. Ann Endocrinol(Paris).* 2009 ;70(1):14-24.
7. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. *Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(3):308-18.
8. Sedel, F. *Inborn errors of metabolism in adults: A diagnostic approach to neurological and psychiatric presentations. In Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Berlin: Springer-Verlag; 2012. P. 55-74.*
9. Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. *Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. Orphanet J Rare Dis.* 2012; 28:7-11

FENILCETONURIA

Dr. Josep M. Grau Junyent

Dr. Pedro J. Moreno Lozano

Servicio de Medicina Interna

Institut Clínic de Medicina y Dermatología

Hospital Clínic. 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 de 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)

En la PKU, se produce una elevación de los niveles de Phe, consecuencia de una disfunción en la reacción enzimática de hidroxilación de la Phe que a su vez induce la estimulación de vías alternativas para su metabolización, con la producción de fenilpirúvico y ácido cetilglutamina. Estos compuestos no son metabolitos anormales, sino metabolitos normales, aunque en cantidades anormales.

El sistema de hidroxilación de fenilalanina consta de dos enzimas, fenilalanina hidroxilasa (PAH: EC1.14.16.1) y 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, O2, 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 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.

CLINICA

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 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 sometidos a un correcto control, 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. Los principales factores asociados a la intensidad de la clínica son los niveles sanguíneos de Phe, el tiempo de exposición y el período de desarrollo en el que se expuso a ellos. En los estudios complementarios se puede apreciar anomalías en el EEG, gliosis en la sustancia blanca, pérdida de fibras mielinizadas y disminución del volumen encefálico.

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 y dedos de los pies ampliamente espaciados. Puede haber malformaciones cardíacas congénitas (12%) en forma de tetralogía de Fallot, defectos en el septo ventricular, estenosis mitral o aórtica y persistencia del ductus arterioso. Otras alteraciones menos frecuentes son: anencefalia, atresia esofágica, agenesia renal, síndrome de Potter, hipospadias, hidrocele, fisura y/o atresia anal.

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, insuficiencia renal o hepática, secundaria a infecciones, estados inflamatorios, tratamiento con trimetoprim, metotrexato u otros fármacos antifolato ya que inhiben la dihidropterina reductasa, 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 tetrahidrobiopterina (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)

No existe un consenso para aceptar una clasificación basada en criterios fenotípicos. 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 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 si que lo requieren (dieta, BH4 o ambos).

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 y a causa del tratamiento precoz con dieta hipoproteica, los pacientes presentan habitualmente concentraciones plasmáticas de fenilalanina en valores recomendables ($<600\mu\text{mol/L}$). Por esta razón, se requiere una sobrecarga previa de fenilalanina que eleve al máximo la concentración plasmática para poder evaluar la respuesta a la administración posterior. 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, la evidencia 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 ($0,8-1\text{ gr/Kg/día}$), administrando siempre la máxima cantidad tolerada, en forma de proteína natural.

La tolerancia de Phe, se define como la máxima cantidad de Phe en mg/día que se puede ingerir para obtener el objetivo terapéutico. Esta cifra ha de calcularse de forma empírica, dada su variabilidad entre individuos y en distintos períodos de la vida.

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 y aquellos que responden a la sobrecarga de 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 $\mu\text{mol/l}$, 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 subcutánea, Palyntiq (Pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase) (Pegvaliase-PQPZ), pendiente de aprobación por la Agencia Europea del Medicamento. Los ensayos clínicos, han reportado unos resultados muy prometedores en el control de los niveles de Phe.

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).

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.

Requerimientos mínimos para el correcto seguimiento y manejo de pacientes adultos con PKU.		
	Adulto (>18 Años) excepto PKU materna	Buen control clínico y metabólico: Al menos una visita trimestral.
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)	
	Niveles de micronutrientes y Phe	
Control metabólico	Nivel mensual de Phe (Incrementar frecuencia según indicación)	Pre-concepcional: Nivel semanal de Phe (Incrementar frecuencia según indicación). Gestación: Nivel de Phe 2 veces a la semana (Incrementar frecuencia según indicación).
	Niveles anuales de aminoácidos en plasma.	Pre-concepcional: Niveles de aminoácidos en plasma.
	Medición anual de homocisteína en plasma y/o ácido metilmalónico, hemoglobina, VCM y ferritina.	Pre-concepcional e inicio de la gestación: ácido fólico, vitamina B12, homocisteína en plasma y/o ácido metilmalónico, ferritina, hemograma.
Seguimiento bioquímico nutricional	Otros micronutrientes (vitaminas y minerales incluyendo calcio, zinc, selenio) y hormonas (hormona paratiroidea) si indicación clínica.	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
Capacidades adaptativas: (p.e. problemas conductuales).	Evaluación clínica anual	No indicado
	Evaluación a los 18 años	
Complicaciones neurológicas	Examen clínico anual	No indicado
Funciones psicosociales, bienestar y calidad de Vida	Evaluación clínica anual	Especialmente en los casos que no se consiga la gestación, puede requerirse soporte.
	Mínimo una vez durante la edad adulta: Cuestionario de calidad de vida adaptado (PKU).	
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 screening 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.

HOMOCISTINURIA

Dr. Jorge Francisco Gómez Cerezo

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

Dra. M^a Carmen Moreno de la Santa

Servicio 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 remetiliza 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 1/200.000-300.000 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 variantes genéticas y fenotipo se actualizan regularmente, y pueden consultarse en www.uchsc.edu/sm/cbs/cbs.

Los homocigotos y los portadores de mutaciones piridoxina-resistentes desarrollan formas graves, mientras que los heterocigotos y los portadores de mutaciones 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 o sistemas: 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 (B6) diferencia los fenotipos piridoxina sensibles de los resistentes. Para la deficiencia en CBS, se puede realizar el análisis de la mutación 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 tres 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 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) **Betaina.** 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, constituyendo 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 betaina 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 Acidemia 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 Metilmalónica 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 cblF. 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 hidroxilcobalamina, y betaina 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. Urreizti 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.

Figura 1. Esquema del metabolismo de la Homocisteína:



Tabla 1. Diagnóstico bioquímico.

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

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

Dr. Álvaro Hermida Ameijeiras

CSUR Enfermedades Metabólicas Congénitas

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

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 carbamilfosfato sintetasa 1 (CPS-1)
- Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)
- Déficit de argininsuccínico sintetasa (ASS) o citrulinemia clásica o tipo 1
- Déficit de argininsuccinato liasa (ASL) o acidemia argininosuccínica
- Déficit de arginasa (ARG)
- Síndrome de hiperornitinemias-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 la OTC 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 en algunos casos pone en peligro la vida del paciente. 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,...). Pueden presentarse otras manifestaciones de carácter psiquiátrico tales como alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, cambios de 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 el 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 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

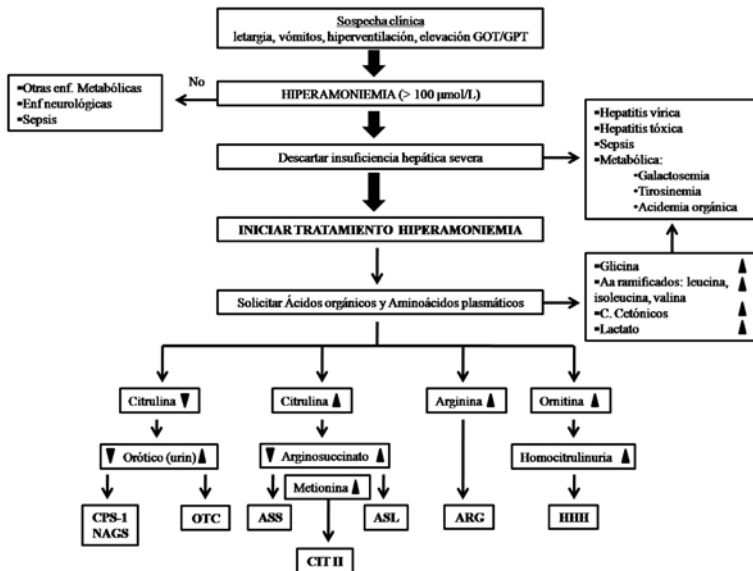
Los siguientes procedimientos diagnósticos deben llevarse a cabo en el paciente con una sospecha clínica de trastorno del ciclo de la urea:

- 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

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 argininsuccínico sintetasa (citrulinemia clásica o tipo 1); ASL: déficit de argininsuccinato liasa (acidemia arginosuccínica); ARG: déficit de arginasa; Síndrome HHH: síndrome de hiperornitinemias-hiperamoniemia-homocitrulinemia; CIT-II: deficiencia de citrina (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 $< 110 \mu\text{mol/L}$; **adultos normal $< 50-100 \mu\text{mol/L}$**), 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 $> 100 \mu\text{mol/L}$ (adulto) ó $> 150 \mu\text{mol/L}$ (neonato), debemos comenzar a administrar tratamiento farmacológico por vía oral (o por vía parenteral si los niveles de amonio plasmáticos superan los $250 \mu\text{mol/L}$).

- **Arginina:** en los trastornos del ciclo de la urea, las necesidades de arginina se incrementan, especialmente en la citrulinemia y en la aciduria argininosuccínica, donde pueden llegar a ser necesarias dosis de 500 mg/kg/día (iv). En la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OCTD) o de carbamil fosfato sintetasa (CPSD), las necesidades resultan menores (100 mg/kg/día , iv).

- **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 $2,5 \text{ ml/kg/día}$ (dosis máxima: 20 g/día para cualquier peso y edad). 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:** Al igual que con el benzoato sódico, se recomienda administrarlo con los alimentos y con abundante ingesta de agua para evitar lesiones en mucosa oral/gástrica. La administración intravenosa (ampollas de $2\text{g}/10 \text{ ml}$) se lleva a cabo con una dosis de carga de 250 mg/Kg y una de mantenimiento de $2,5 \text{ ml/kg/día}$ (dosis máxima: 100 ml/día).
- **N-carbamil glutamato (Carbaglu®):** activador enzimático de la carbamil fosfato sintetasa. Su administración por vía oral, lo convierte en tratamiento de primera línea en los estadios iniciales de hiperamonemia. 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 acarrear 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.

En situaciones en las que las medidas citadas no son capaces de corregir los niveles plasmáticos de amonio y éstos superan los 500 $\mu\text{mol/L}$, o se ha producido un estado de encefalopatía urge la instauración de diálisis venosa seguida o no de hemofiltración, al menos hasta que la situación de catabolismo incrementado se revierta.

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. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:32
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. 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.
6. Summar ML. Presentation and management of urea cycle disorders outside the newborn period. *Crit Care Clin* 2005; 21(4 Suppl).
7. 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

Dra. Mónica A. López Rodríguez

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 1/50000 a 1/100000 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 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 **al isoleucina**, 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 decarboxilación 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, retardo pondero-estatural), como los neurológicos (retraso psicomotor, hipotonía, extrapiramidalismo y piramidalismo, ataxia).

Algunos casos en estas formas crónicas son oligosintomáticos y excepcionalmente, totalmente 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 carglúmico**, para el tratamiento de la hiperamonemia 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

Dra. Mónica A. López Rodríguez

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 10000 a 20000 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 acetyl-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 hiperamonemia 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.

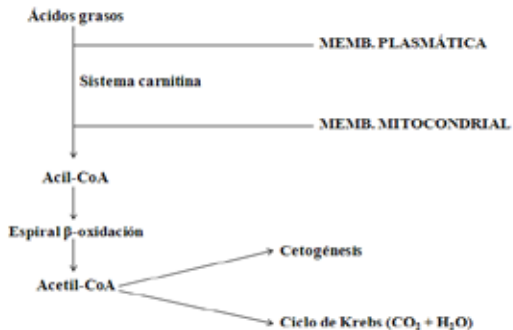
Una vez realizado un diagnóstico correcto y tratamiento adecuado, el pronóstico es favorable en la mayoría de los casos. Si bien, pueden aparecer básicamente dos complicaciones principales:

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

BIBLIGRAFÍA

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



PORFIRIAS

Dra. Marta Pérez Quintana

MIR 5º año

Dr. José Salvador García Morillo

Coordinador de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son errores en el metabolismo de síntesis del grupo hemo. 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).

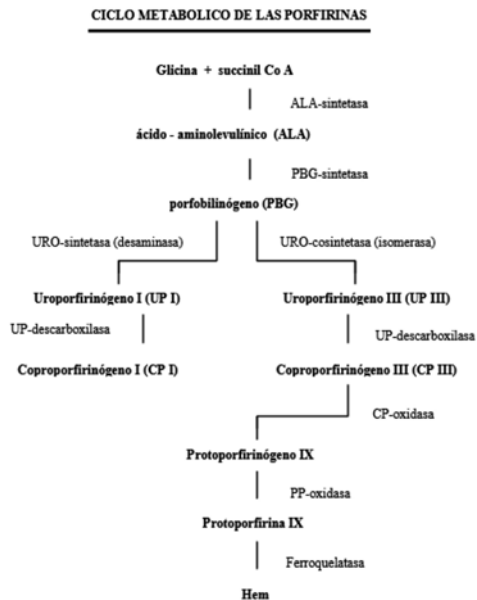
Las porfirias agudas son debidas al acúmulo de precursores (ácido alfa aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) que van a causar daño neurológico. Las porfirias cutáneas se producen por la fotosensibilidad que adquirida tras la sobreproducción de porfirinas en hígado o en médula ósea.

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.

FISIOPATOLOGÍA

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 hemo 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 variante genética patogénica 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 variantes genéticas 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. La mutación en este gen produce 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 mayoría de las porfirias tienen herencia autosómica dominante, si bien, la penetrancia es baja por lo que es muy variable su fenotipo en una misma familia.

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.

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

1. Porfirias Agudas

Las porfirias 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 pródromos 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 parestias 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).

Posteriormente es necesario realizar la confirmación de elevación de precursores (ALA y PBG) en orina. Para esto, el Test de Hoesch, disponible en la mayoría de los servicios de urgencias de los hospitales, tiene una gran sensibilidad en la detección de PBG en orina.

En un segundo momento, y una vez se haya iniciado el tratamiento de soporte, deberemos iniciar el estudio en sangre, orina y heces para la detección de precursores y porfirinas fraccionadas, así como realizar el barrido espectrofluorométrico del plasma o medir la actividad de la PBGD en eritrocitos. Este estudio nos permitirá diferenciar el tipo de porfiria aguda ante el que nos encontramos (ver tabla resumen) En un paciente asintomático, el estudio metabólico puede resultar normal, por lo que se aconseja realizarlo durante las crisis.

En un paciente con clínica compatible y no diagnosticado previamente de porfiria, estaría indicado el tratamiento con Hemina iv y retirada de factores desencadenantes. En un paciente previamente diagnosticado de porfiria y con clínica compatible, no es necesaria la confirmación con Test de Hoesch para iniciar tratamiento, puesto que existen pacientes excretores crónicos.

El paciente con sospecha de CAP debe ser atendido en primera instancia en un área de urgencias 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.

Para el tratamiento de soporte es necesario prestar atención a la hiponatremia que puede ser grave, contribuyendo a la aparición de crisis convulsivas y alteraciones del nivel de consciencia. Para ello, se recomienda mantener al paciente con suero glucosalino. Asegurar también aporte suficiente de por el efecto supresor de los hidratos de carbono sobre el ALA - sintetasa.

El tratamiento específico consiste en el grupo hemo administrado por vía intravenosa (Hemina). La hemina es captada 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 o central (riesgo alto de flebitis química) 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.

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 Coproporfiria 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 PEH 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 fluorescentes, 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 siderema es normal o mínimamente elevada (extraer 350 – 500cc semanalmente hasta normalizar niveles de ferritina), hidroxycloquina 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.

3. 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 Protoporfiria 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL *Porphyria. Review, N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):862-87
2. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, *Porphyrias: A 2015 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Sep;39(4):412-25
3. González-Meneses A, García Morillo JS. *Guía asistencial de porfirias en el sistema sanitario público andaluz. ISBN 978-84-694-5818-. Año 2011*
4. *Porfirias agudas. Pérez Quintana, Marta. JS García Morillo. Errores congénitos del metabolismo del adulto. ISBN 9788460699996 2014.*
5. *Karl E Anderson, MD, Porphyrias: An overview. ed. UpToDate. last updated: Jun 15, 2018.*

Porfiria	Clasificación	Clasificación clínica	Enzima	Herencia	Estudio metabólico			
					Orina	Plasma	Eritrocitos	Heces
PAD	Patogénica	Aguda	ALAD	Recesiva	ALA, coproporfirina II	-	Actividad ALAD baja	-
PAI	Hepática	Aguda	PBGD	Dominante	ALA, PBG, uroporfirina, coproporfirina	-	Actividad PBGD baja	-
CPH	Hepática	Aguda/cutánea	CPOX	Dominante	ALA, PBG, uroporfirina, coproporfirina III	-	-	Coproporfirina III
PV	Hepática	Aguda/cutánea	PPOX	Dominante	ALA, PBG, uroporfirina, coproporfirina III	Pico fluorescencia a 626 nm	-	Coproporfirina III Protoporfirina
PCT	Hepática	Cutánea	UROD	Adquirida	Uroporfirina Heptacarboxilporfirina	Uroporfirina Heptacarboxilporfirina	-	Isocoproporfirina
PEH	Hepática	Cutánea	UROD	Recesiva	Uroporfirina Heptacarboxilporfirina	Uroporfirina Heptacarboxilporfirina	Actividad UROD baja	Isocoproporfirina
PEC	Hepática	Cutánea	UROS	Recesiva	Uroporfirina I Coproporfirina I	Uroporfirina I Coproporfirina I	-	Coproporfirina I
PPE	Médula	Cutánea	FECH	Recesiva	-	Protoporfirina Pico fluorescencia a 634 nm	-	Protoporfirina
PLX	Médula	Cutánea	ALAS2	Ligada X	-	Protoporfirina Zn- Protoporfirina	-	Protoporfirina

ENFERMEDAD DE WILSON

Dr. José Luis Patier^{1,2}

Dr. Andrés González García²

¹ *CSUR en Errores Congénitos del Metabolismo*

² *Unidad de Enfermedades Sistémicas 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-celuroplasma (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.

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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en pacientes sintomáticos y entre 10-20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 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 $\mu\text{g}/24$ 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 tectum) se detecta en el 15 %, y son más frecuentes otras anomalías: hiperintensidad de la placa tectal (75%), mielínolisis 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 ⁶⁵Cu 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 tratarse 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 es el 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 que en 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 TH 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 acción más 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

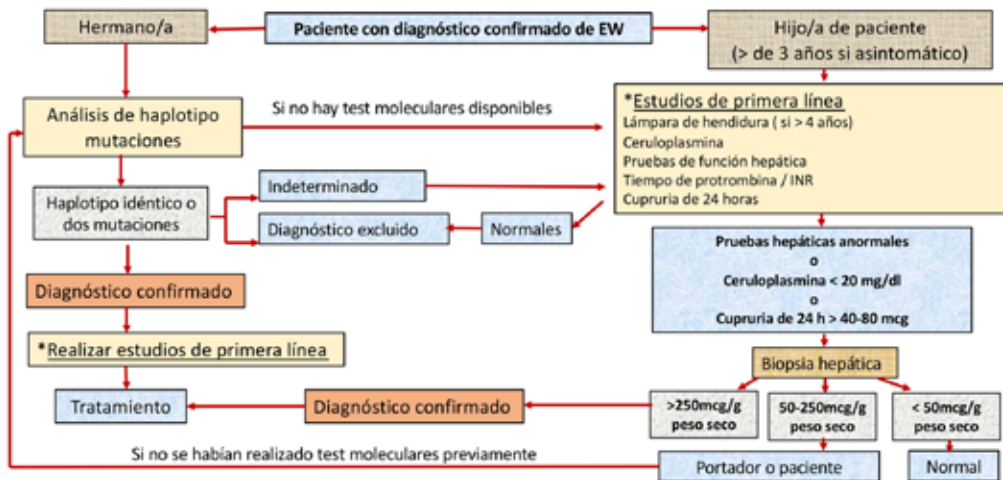
1. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. *Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. Gut. 2007; 56: 115 -20.*
2. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. *Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. 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)

8º Reunión Internacional sobre la Enfermedad de Wilson (Leipzig 2001)

	PUNTOS
ANILLO DE KAYSER-FLEISCHER	
- Presente	2
- Ausente	1
SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS SUGESTIVOS DE ENFERMEDAD DE WILSON (o imágenes sugestivas en Resonancia Magnética craneal)	
- Graves	2
- Leves	1
- Ausentes	0
ANEMIA HEMOLÍTICA COOMBS NEGATIVA	
- Presente	1
- No presente	0
COBRE URINARIO (en ausencia de hepatitis aguda o colestasis)	
- Normal	0
- 1 a 2 veces límite superior de la normalidad	1
- > 2 veces el límite superior de la normalidad	2
- Normal, pero > 5 veces el límite superior de la normalidad tras la administración de D-penicilamina	2
MEDICIÓN CUANTITATIVA DE COBRE HEPÁTICO	
- Normal (< 80 µgr/gr)	-1
- Hasta 5 veces el límite superior de la normalidad (80-400 µgr/gr)	1
- > 5 veces el límite superior de la normalidad (> 400 µgr/gr)	2
HEPATOCITOS POSITIVOS EN RODAMINA (si no se puede realizar medición cuantitativa del cobre)	1
CERULOPLASMINA EN SUERO	
- Normal (>20 mg/dl)	0
- 10 a 20 mg/dl	1
- <10 mg/dl	2
ANÁLISIS DE LA MUTACION	
- Mutación en ambos cromosomas	4
- Mutación en un cromosoma	1
- Ausencia mutación	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 PARA HERMANOS E HIJOS DE PACIENTES CON EW



EW: enfermedad de Wilson; INR: *international normalized ratio*; adaptado de Roberts et al 5

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

FARMACO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS
PENICILAMINA	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	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos con quelantes o zinc toda la vida - Toma entre 1-2 horas previas a la comida en ambos quelantes 	
RECOMENDADO	<ul style="list-style-type: none"> - Dosificación cada 8 horas 	
POSIBLE	<ul style="list-style-type: none"> - Dosificación cada 12 horas 	
ACONSEJABLE	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio con quelantes a dosis bajas con aumento gradual y progresivo 	
NO NECESARIO	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Torralba-Cabeza MA¹

Olivera-González S¹

¹ *Unidad de Enfermedades Minoritarias Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Lozano Blesa" Zaragoza. España*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) es una rara enfermedad autosómica recesiva, dentro del grupo de enfermedades lisosomales, causada por mutaciones en el gen GBA que codifica la enzima B-glucosidasa o B-glucoocerebrosidasa (EC 3.2.1.45). Una deficiencia total o parcial de esta proteína da lugar a una grave disfunción lisosomal además de la acumulación de glucosilceramida (GC) en los macrófagos del sistema reticuloendotelial. GC representa el último eslabón en la cadena de degradación de los lípidos complejos, cuyo mayor aporte lo constituye la degradación de las membranas de las células hematológicas senescentes. La enfermedad afecta al hígado, al bazo y a la médula ósea. El subtipo clínico más frecuente de EG es el 1 (OMIM 230800) (90% de los pacientes) y se caracteriza por una marcada variabilidad en la expresión fenotípica con falta de compromiso neurológico (excepto algunos casos con Parkinsonismo). El tipo 2 (OMIM 230900) es menos común y se caracteriza por trastornos ocasionados por un grave almacenamiento neurovisceral que causa una muerte temprana. El tipo 3 (OMIM 2301000) es menos rápidamente progresivo pero también implica problemas neuroviscerales y muerte prematura.

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 (Norrbottnian), Polonia y la población árabe Jenin se ha documentado una prevalencia relativamente elevada de Enfermedad de Gaucher con afectación neurológica.

FISIOPATOLOGÍA

- La sustancia acumulada: la Glucosilceramida (GC). Es un metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolípidos complejos, tales como los gangliósidos o globósidos. Es sintetizada a partir de la UDP-glucosa por la glucosilceramida sintetasa y se destina a la membrana plasmática celular. Cuando las células mueren, la GC debe ser degradada. Dado que en la EG existe una anomalía enzimática que impide la metabolización de GC, ésta se acumula en los macrófagos tisulares dando lugar a las células de Gaucher.
- Anomalías enzimáticas: se han propuesto dos tipos de enzima B-Glucosidasa ácida anómalas 1) aquellas con descenso de la estabilidad proteica que afecta de modo grave a la proteína (generalmente encontradas en enfermos de Gaucher tipos 1, 2 y 3 de origen no judío) y, 2) aquellas con una estabilidad normal pero con una alteración del centro activo de la enzima con un moderado descenso de las constantes catalíticas (generalmente encontradas en pacientes de origen judío). Así como ejemplo del primer tipo de mutaciones, con pobre actividad residual, estaría la mutación L444P y como ejemplo del segundo tipo estaría la N370S.

- El gen GBA: codifica la B-Glucosidasa ácida y se localiza en el cromosoma 1, en la región q21-31. Comprende 11 exones organizados en 7,6 Kb que se transcribe en un RNA mensajero de 2 Kb que da lugar a una proteína madura de 497 aminoácidos. El estudio del gen GBA es complicado por la existencia de un pseudogen próximo a unos 16 Kb en dirección 3' (GBAP). En la actualidad han sido descritas más de 300 mutaciones que se recogen en las bases de datos como "The Human Gene Mutation Database". 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.

CLÍNICA

EG Tipo 1: en este grupo de pacientes puede existir una gran variabilidad clínica, así como diferentes edades de presentación, gravedad y progresión incluso en pacientes con las mismas mutaciones en el GBA. Algunos sujetos permanecen asintomáticos durante toda la vida y otros desarrollan el espectro completo de la enfermedad.

- Síntomas inespecíficos del paciente crónico pluripatológico; especialmente prevalente es la astenia.
- Afectación visceral: la esplenomegalia es el signo más común (85% de los pacientes) y contribuye a la presencia de anemia y trombopenia por hiperesplenismo. La hepatomegalia también puede ser frecuente y ambas pueden causar disconfort abdominal. A pesar de existir casos en los que se aprecia fibrosis, la disfunción hepática, cirrosis e hipertensión portal son extrañas.

- Afectación de la médula ósea: la invasión de la médula ósea por las células de Gaucher es capaz de contribuir a la anemia, trombocitopenia y/o leucopenia. La trombocitopenia puede llegar a ser grave, provocando sangrado.
- Afectación esquelética: es la que condiciona un mayor impacto sobre la calidad de vida de los pacientes. Del registro internacional de los pacientes con EG tipo 1 se concluye que únicamente un 15% de pacientes no presentan afectación radiológica, pero el 85% restante presentan: 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: son poco frecuentes la enfermedad pulmonar intersticial, por ocupación alveolar por parte de las células de Gaucher y la hipertensión pulmonar por infiltración capilar (especialmente frecuente en pacientes sometidos a esplenectomía).
- Manifestaciones cardíacas: se han descrito casos de miocardiopatía restrictiva por invasión del miocardio o de pericarditis.
- Manifestaciones neurológicas: en los pacientes con EG tipo 1 puede aparecer polineuropatía periférica y predisposición a padecer Parkinsonismo.
- Cáncer: se ha descrito un riesgo relativo alto para el desarrollo de tumores, especialmente de origen hematológico.

Tipo 2: se caracteriza por un inicio temprano de los síntomas, en el primer año de vida, afectación visceral extensa y afectación del sistema nervioso central. La primera manifestación neurológica es, en la mayoría de los casos, la parálisis oculomotora. A ésta le siguen retroflexión del cuello, espasticidad, rigidez y afectación bulbar. El deterioro neurológico es muy rápido y estos niños suelen fallecer antes de cumplir los 2 años de edad.

Tipo 3: conocida como forma neuronopática subaguda o crónica. La edad de inicio es muy variable de mismo modo que la gravedad de las manifestaciones. Clínicamente se diferencian 3 formas:

- Tipo 3a: caracterizada por afectación neurológica con demencia, ataxia y mioclonías.
- Tipo 3b: es más frecuente en el norte de Suecia (Norrbortnian) y tiene peor pronóstico que la anterior. Son pacientes con grave afectación visceral y ósea; sin embargo la afectación neurológica es escasa, encontrándose en la mayoría oftalmoplegia supranuclear horizontal.
- Tipo 3c: es rara y se caracteriza por oftalmoplegia supranuclear horizontal, opacidad corneal y calcificación valvular aórtica en sujetos homocigotos para la mutación D409H.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Gaucher deberá investigarse en todo paciente que presente Esplenomegalia y Trombopenia, especialmente si aqueja dolor óseo. Además, existen una serie de sujetos que deberían cribarse para la misma, sobre todo si presentan: 1) Mieloma y Gammopatía 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.

El "análisis enzimático": la detección de una baja actividad enzimática de β -glucosidasa ácida en los leucocitos de sangre periférica (o en cultivos de fibroblastos) menor de un 15%, en comparación con los controles sanos, es el "patrón oro" para el diagnóstico y no la aspiración de médula ósea. La desventaja de esta técnica es que no permite la identificación de portadores sanos ni la distinción entre tipo 1, 2 y 3. En el momento actual la técnica de cribado puede llevarse a cabo mediante test de gota seca (DBS) y confirmarse posteriormente mediante el ensayo convencional.

Asesoramiento genético: debido a las características del gen GBA y su pseudogen, es especialmente importante llevar a cabo un estudio familiar completo. La EG es una condición autosómica recesiva y el estudio genético permite no sólo identificar las mutaciones en los enfermos si no los portadores sanos.

Tratamiento de la EG tipo 1

Objetivos del tratamiento: en términos generales, los objetivos terapéuticos en la EG son: 1) estabilizar, 2) mejorar y 3) revertir (si es posible) los signos y síntomas clínicos. En 2004, Pastores publicó los objetivos terapéuticos para los pacientes con EG tipo 1 (Tabla 1). Estas recomendaciones se revisaron recientemente incluyendo

la prevención de complicaciones a largo plazo o comorbilidades asociadas (es decir, enfermedad residual esquelética, gammapatía monoclonal de significado incierto y ciertos tipos de cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Parkinson y el síndrome metabólico).

Serie roja	<ul style="list-style-type: none">• Incremento de la Hb $\geq 11-12$ g/dL en 12 – 24 meses• Eliminar la dependencia transfusional• Reducir los síntomas del síndrome anémico• Mantener la mejoría después de este periodo
Plaquetas	<ul style="list-style-type: none">• Aumento suficiente de los recuentos para prevenir hemorragia clínica• Los esplenectomizados deben normalizarlas en el 1er año• Los no esplenectomizados:<ul style="list-style-type: none">a) Casos leves: x 1,5 ó 2 el 1er año y normalizar el 2ºb) Casos graves: x 1,5 el 1er año, continuar el incremento. La normalización puede no obtenerse• Evitar la esplenectomía• Mantener estable el incremento
Hígado	<ul style="list-style-type: none">• Reducir y mantener el volumen hepático en 1-1,5 veces de lo normal• Reducir el volumen un 20-30% antes de 2 años y entre el 30-50% antes de 5 años
Bazo	<ul style="list-style-type: none">• Reducir y mantener el volumen esplénico en < 2-8 veces de su tamaño normal• Reducir el volumen el 30-50% antes de 1 año y entre el 50-60% antes de 5 años• Aliviar los síntomas por ocupación de espacio o infarto• Eliminar el hipersplenismo
Hueso	<ul style="list-style-type: none">• Reducir o eliminar el dolor• Mejorar la mineralización ósea• Evitar las crisis óseas y la osteonecrosis

Tabla 1: Objetivos terapéuticos en la EG tipo 1

Cuantificación fenotípica: la cuantificación del fenotipo es la herramienta más importante para la evaluación generalizada y personal. En 1992, Zimran publicó el Índice de Gravedad (SSI), útil para los pacientes tipo 1, 2 y 3. Con posterioridad se han descrito otros “scores” como el índice de puntuación de gravedad de Gaucher para pacientes de tipo 1 (GauSS-1) y el GD-DS3. Estos sistemas de puntuación representan excelentes instrumentos para cuantificar el fenotipo y la respuesta a la terapia o a cada cambio de dosis. Otro aspecto importante en cuanto a la cuantificación del Fenotipo viene proporcionado por la información que aportan los Biomarcadores. Los biomarcadores son proteínas que surgen de las células de Gaucher, y sus niveles plasmáticos ofrecen una visión de la carga total de la enfermedad. Independientemente de la investigación de nuevos biomarcadores, la Quitotriosidasa, CCL18 / PARC y recientemente la Glucosilesfingosina (Lyso-GL1), son los más útiles.

La Terapia de reemplazo enzimático: la terapia enzimática sustitutiva (TES) con glucocerebrosidasa manosa-terminal (Imiglucerasa y Velaglucerasa en Europa) representa el abordaje terapéutico estándar. Por lo general, los pacientes se clasifican de la siguiente manera:

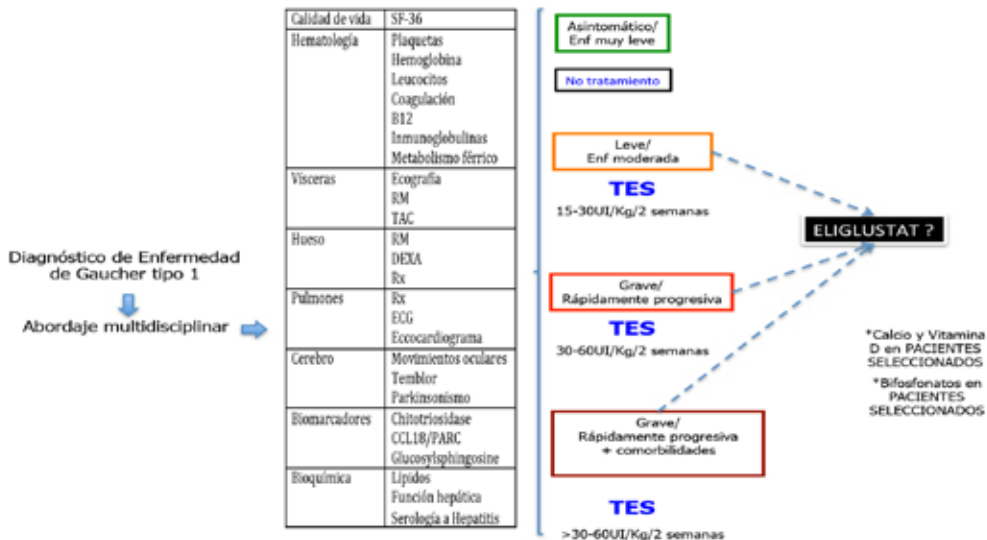
- Enfermedad de Gaucher leve o moderada: la TES debe iniciarse a dosis de 15-60 UI / Kg / 4 semanas.
- Enfermedad grave y/o rápidamente progresiva: TES puede ser requerido a dosis entre 60-120 UI / Kg / 4 semanas.
- Enfermedad grave y/o rápidamente progresiva en presencia de comorbilidades: la TES debe iniciarse a dosis superiores a 60-120 UI/ Kg/ 4 semanas.

La Terapia de reducción de sustrato: la terapia de reducción de sustrato (SRT) con Eliglustat, aprobado tanto en Europa como en EEUU como terapia de primera línea, representa una alternativa para el tratamiento en la EG tipo 1. Eliglustat ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes adultos, presentando la ventaja de que se administra vía oral a una dosis que depende del genotipo del citocromo CYP2D6. Será muy importante que un equipo multidisciplinar evalúe cuidadosamente a los pacientes de modo individual para determinar su conveniencia en cuanto al inicio de esta modalidad terapéutica, con las implicaciones que esto conlleva (Figura 1).

Monitorización: los pacientes adultos con EG, deben ser monitorizados en función del logro de los objetivos terapéuticos:

- Para los pacientes que no están recibiendo tratamiento se debe incluir un examen físico, una encuesta de calidad de vida SF-36, un hemograma, una bioquímica y los biomarcadores cada 12 meses. Las pruebas viscerales, esqueléticas y pulmonares deben realizarse cada 12-24 meses.
- Para los pacientes que reciban tratamiento pero sin alcanzar los objetivos terapéuticos, los análisis de biomarcadores se recomiendan cada 3 meses, asociando cada 12 meses un examen físico, encuesta SF-36 y evaluaciones viscerales, esqueléticas y pulmonares.
- Por último, para los pacientes en tratamiento que sí han alcanzado los objetivos terapéuticos, su evaluación debe realizarse cada 2 años, excepto por un examen físico y encuesta SF-36 que se debe realizar anualmente.

Figura 1: abordaje terapéutico del paciente con EG tipo 1



BIBLIOGRAFÍA

1. Beutler E, and Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 2641–70.
2. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008; 93:1211-8.
3. Weinreb NJ1, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med*. 2010; 12:44-51.
4. Boot RG, Verhoek M, De Fost M, Hollack CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: A novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2003; 103: 33-9.
5. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016; 91:1082-9.
6. Schmitz J, Poll LW, and vom Dahl S. Therapy of adult Gaucher disease. *Haematologica*. 2007, 92:148-52.
7. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed 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*. 2016 Oct 24. pii: S1079-9796(16)30191-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
8. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med*. 2017; 37: 25-32.

ENFERMEDAD DE FABRY

Dr. Miguel Ángel Barba Romero

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete

INTRODUCCIÓN

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 sustrato, la globotriaosilceramida (Gb3), y otros glicoesfingolípidos relacionados como la globotriaosilesfingosina (liso-Gb3), en el plasma y los lisosomas de los vasos y prácticamente todos los tejidos y órganos.

La incidencia y prevalencia de la EF siguen sin conocerse con exactitud. La existencia de formas clínicas atípicas, en ocasiones simuladoras de otros procesos médicos, 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.

A diferencia de otras enfermedades de depósito lisosómico, la EF se transmite con un modo de herencia ligada al cromosoma X. Todos los varones portadores de un gen con una mutación patogénica (hemiciotos) presentarán manifestaciones de la enfermedad, con escasa heterogeneidad fenotípica. En cambio las mujeres heterocigotas no son meras portadoras del trastorno pudiendo exhibir manifestaciones variadas del trastorno.

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. Se han registrado más de 600 mutaciones diferentes de dicho gen, 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*), originando un cambio de la pauta de lectura, una sustitución de un aminoácido por otro o una alteración en el ayuste.

FISIOPATOLOGÍA

El depósito de Gb3 provoca un aumento del tamaño de las células y disfunción en las mismas. El Gb3 no metabolizado y acumulado procede tanto de la difusión intracelular del Gb3 circulante (captado vía receptor de las partículas LDL), como de la síntesis celular endógena de glicoesfingolípidos, de la autofagia de restos de membranas celulares, así como del catabolismo en el bazo del globósido existente en las células hematopoyéticas.

Este depósito es más prominente en los vasos, generando alteraciones en la estructura de la pared de los mismos con formación secundaria de micro aneurismas y angiectasias. También

se ha observado que la liso-Gb3 puede promover la proliferación de células del músculo liso de los vasos. Así mismo, hay pruebas de la existencia de una situación de activación del endotelio vascular, lo que provoca un incremento de la interacción de los leucocitos con el mismo, la liberación de diversas moléculas proinflamatorias (entre ellas IL-1 β y TNF- α), el aumento de la síntesis de especies reactivas de oxígeno (acompañado de una supresión de la actividad antioxidante mitocondrial) y una disminución de la producción endotelial de óxido nítrico. Todo ello origina una alteración en la respuesta vasomotora-vasodilatadora, a la que contribuye el depósito de Gb3 en los ganglios nerviosos del sistema nervioso autonómico. Por último, también existen datos indicativos de una situación pro trombótica, con la elevación de diversas moléculas de adhesión celular (como la integrina MAC-1 y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1) y una disminución de la actividad trombolítica. Todo ello apoya el concepto de las manifestaciones clínicas de la EF como secundarias a una vasculopatía sistémica no inflamatoria, con isquemia tisular dependiente de los vasos afectados.

CLÍNICA

La amplia distribución visceral del depósito de Gb3 en la EF condiciona una afectación multisistémica. Los varones hemicigotos (y algunas 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 y cuyos marcadores clínicos más específicos son el dolor neuropático, los angioqueratomas cutáneos y la córnea *verticillata*, con el desarrollo posterior de otras manifestaciones.

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 duración variable y que se inician en las regiones más distales de las extremidades, con irradiación proximal en ocasiones. Son las denominadas “crisis de Fabry”, generalmente desencadenadas por el ejercicio, el cansancio, el estrés emocional o cambios rápidos en la temperatura y humedad ambientales. Sobre todo en la infancia y adolescencia pueden acompañarse de fiebre, de carácter recurrente e irregular, y artralgias. La frecuencia y severidad de las crisis tienden a disminuir con la edad.

En otras ocasiones, los pacientes experimentan un dolor continuo, sordo y lacerante, sin accesos o crisis. Junto al dolor los pacientes pueden presentar un cuadro más o menos persistente de parestesias, localizadas preferentemente en las manos y los pies, denominadas acroparestesias. Se considera que el dolor es debido al depósito de Gb3 en los ganglios de la raíz dorsal, las terminaciones axonales de los nervios periféricos y el endotelio de los pequeños vasos que nutren a los nervios, siendo las fibras más afectadas las de pequeño calibre, como las fibras C amielínicas y las A δ . Así mismo, la liso-Gb3 parece activar los canales de Ca dependientes de voltaje de las neuronas sensoriales que desencadenan las señales dolorosas.

Angioqueratomas

Constituyen el signo más precoz que puede hallarse en la exploración física de un paciente con una EF, apareciendo en la niñez o en los primeros años de la adolescencia, aumentando 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, secundarias al depósito de Gb3 en las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas ecrinas, es un hallazgo precoz y casi constante en estos pacientes, originando intolerancia al ejercicio o a los ambientes calurosos.

Afectación ocular

El depósito de Gb3 en las células del epitelio corneal basal genera una queratopatía típica, denominada cornea *verticillata*, que no produce alteraciones en la visión, y que en ocasiones también se desarrolla en pacientes bajo tratamiento con amiodarona o antipalúdicos. Así mismo, en los varones hemigigotos puede observarse una típica catarata subcapsular posterior (“catarata de Fabry”), considerada como patognomónica. También se ha descrito una tortuosidad vascular tanto en los vasos de la retina como conjuntivales, cuya presencia parece correlacionarse con una afectación más severa de la enfermedad.

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. El depósito de Gb3 afecta a todos a todos

los componentes histológicos renales, pero de manera precoz se observa un daño podocitario (previo incluso a la aparición de albuminuria) y posteriormente se asocia fibrosis en las células epiteliales, conduciendo en fases finales a una glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Durante la infancia y la adolescencia pueden observarse alteraciones en el sedimento urinario (cilindros, micro hematuria y lipiduria con refringencia en “Cruz de Malta” bajo luz polarizada). Con posterioridad aparecen la micro albuminuria, alteraciones en la capacidad de concentración de la orina (expresándose con isostenuria), proteinuria y una tubulopatía 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.

El deterioro gradual del filtrado glomerular aparece generalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, desembocando 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

El depósito de Gb3 se produce en todos los tipos celulares del corazón. En los miocardiocitos el depósito de Gb3 constituye solo entre el 1 y el 2% de la masa miocárdica, pero se desencadena un aumento de la matriz extracelular que origina hipertrofia, así como otros mecanismos que originan apoptosis, necrosis y finalmente fibrosis del tejido cardíaco. El depósito en las células endoteliales y musculares lisas de los vasos conduce a fenómenos oclusivos

y trombóticos en pequeños vasos, con disminución de la reserva del flujo coronario. La miocardiopatía en la EF es clásicamente más de carácter hipertrófico que restrictivo, inicialmente con remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo asociado a disfunción diastólica. Con posterioridad irá progresando a una hipertrofia con disfunción, tanto sistólica como diastólica. Los pacientes pueden presentar clínica de disnea, palpaciones o dolor torácico anginoso. Las nuevas técnicas de imagen de RNM 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. El engrosamiento y distorsión del aparato valvular origina en adultos insuficiencia valvular, de manera especial en la válvula mitral, 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.

Afectación cerebrovascular

Los pacientes con una EF presentan ictus y accidentes isquémicos transitorios con una frecuencia hasta 20 veces superior en comparación con 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 cerebro-vascular 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 (aunque no exclusiva) de los pequeños vasos intracraneales, están involucrados en la patogenia de dichos episodios. También contribuyen de manera significativa la disfunción endotelial y el estatus pro trombótico. 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.

Manifestaciones en el aparato digestivo

Las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes ya desde la infancia y se atribuyen al depósito de glicoesfingolípidos en los ganglios del sistema nervioso autónomo, mucosa del intestino delgado, plexos mioentéricos y vasos mesentéricos. Los pacientes suelen aquejar molestias de plenitud posprandial con saciamiento precoz, o bien cuadros de dolor abdominal cólico, junto con náuseas, vómitos y despeños diarreicos ocasionales. Todo ello conduce con no poca frecuencia a hiporexia, baja ingesta y problemas nutricionales.

Afectación auditiva y vestibular

Los pacientes con EF presentan con frecuencia 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.

Otras manifestaciones clínicas

Como expresión del ubicuo depósito de Gb3 se ha descrito en los pacientes con un fenotipo “clásico” la existencia de sintomatología musculoesquelética variada, con elevada incidencia de osteopenia y osteoporosis, afectación del aparato respiratorio, edema afectando con preferencia a las extremidades inferiores por afectación venolinfática, rasgos dismórficos faciales (confiriéndoseles una facies de aspecto acromegaloide) y elevada frecuencia trastornos afectivos, sobre todo cuadros depresivos.

Variantes atípicas

Los pacientes con actividades enzimáticas residuales más elevadas (generalmente debidas a mutaciones “sin sentido” o de ajuste) pueden presentar manifestaciones de la enfermedad de presentación más tardía y con predominio mono-orgánico, bien sea cardíaco o renal, con ausencia de las manifestaciones consideradas como “clásicas” y que se conocen como fenotipos “no clásicos” o “variantes atípicas”. El hallazgo de las mismas 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”, con hipertrofia ventricular izquierda y que en algunos casos se puede acompañar de una proteinuria ligera. En el momento actual se ha consolidado en la práctica clínica que la EF debe buscarse en todos aquellos pacientes que presenten una hipertrofia miocárdica de origen no aclarado.

AFECTACIÓN CLÍNICA EN LAS MUJERES

En los últimos años se ha puesto claramente de manifiesto que las mujeres presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas de la EF, en ocasiones con una severidad de afectación superponible a los fenotipos “clásicos” expresados en los varones. Pueden encontrarse mujeres aparentemente asintomáticas durante toda su vida, pero la mayoría desarrollará afectación orgánica típica de la enfermedad, principalmente cardíaca y cerebrovascular, aunque con un retraso en su aparición de unos 10 años en comparación con los varones. 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.

La explicación de dicha heterogeneidad fenotípica parece residir en el fenómeno de lyonización, con una inactivación desequilibrada en la expresión del cromosoma X que aumenta con 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 por la existencia en el momento actual de tratamientos específicos. En la práctica es un desafío clínico por el debut del trastorno con síntomas heterogéneos e inespecíficos, con un retraso en su diagnóstico aún significativo. Si la realización

de una historia clínica detallada hace 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, preferiblemente en leucocitos, es el método de laboratorio de referencia utilizado para realizar el diagnóstico en los varones hemicigotos. 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)

Como se ha comentado previamente 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. En ocasiones se encuentran pacientes con mutaciones en el gen *GLA* que no se han descrito en los pacientes con los denominados fenotipos “clásicos”, o en aquellos que presentan las denominadas “variantes atípicas”. Dichas mutaciones se conocen en el momento actual como variantes de “significado incierto”, salvo que dichas mutaciones hayan sido encontradas en otro miembro de la misma familia en el que se haya realizado un diagnóstico definitivo. Si no es así, es necesaria la demostración del típico material de depósito en muestras procedentes del órgano afectado (aparte de la piel) para poder realizar un diagnóstico definitivo, o bien la demostración de

una elevación de las concentraciones de liso-Gb3 como expresión de la patogenicidad de la mutación.

Biomarcadores de potencial utilidad en el diagnóstico

La excreción urinaria elevada de Gb3 permite apoyar al diagnóstico en la mayoría de varones hemicigotos 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. Se ha visto que las concentraciones de liso-Gb3 se encuentran elevadas en el plasma de las mujeres heterocigotas, incluso con concentraciones de Gb3 dentro de valores normales-altos, lo que apoya que su determinación pueda convertirse en una herramienta importante en la identificación de dichas pacientes.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal de una EF, bioquímico o molecular, es técnicamente posible. La actividad de la GLA puede determinarse en las células de las vellosidades coriónicas, en las células amnióticas cultivadas, y también en los leucocitos obtenidos de la sangre del cordón umbilical.

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

Los pacientes con dolor neuropático se benefician de evitar las circunstancias que pueden desencadenar los episodios dolorosos. Las crisis de dolor neuropático y las acroparestesias se tratan con fármacos estabilizadores de membrana, como carbamacepina, gabapentina o fenitoína. 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. En relación con la afectación renal, su similitud con la nefropatía diabética se traslada también al manejo terapéutico. Así, 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 II. 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 (salvo que existan documentadas arritmias potencialmente embolígenas), aunque sí parece aceptado el uso de antiagregantes y estatinas. Así mismo puede considerarse la implantación de un DAI como prevención primaria de muerte súbita en pacientes con arritmias ventriculares y fibrosis miocárdica significativa. 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

Desde el año 2001 se dispone de 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 por activación del gen *GLA* en células de fibrosarcoma humano y que 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 transducidas con la secuencia humana de dicho gen, 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.

Se han publicado numerosas guías para el inicio de la TSE. La mayoría recomiendan de manera prácticamente unánime indicar el comienzo del tratamiento en la forma "clásica" de la enfermedad con la aparición de los primeros síntomas o signos de daño renal, cardíaco o del SNC, en ambos sexos, con el fin de prevenir o limitar la aparición de un daño orgánico irreversible. Así mismo, en los niños de cualquier edad y sexo, unas recientes recomendaciones establecidas por un grupo de expertos estadounidenses abogan

por considerar el inicio de TSE con la aparición de cualquier síntoma relacionado con la EF, incluso en pacientes con síntomas leves, con independencia de la edad y del sexo.

Nuevas Terapias. Chaperonas farmacológicas

Algunas mutaciones “sin sentido” en el gen de la GLA dan lugar a la producción de enzima inestable (fundamentalmente por alteraciones en su plegamiento) que presenta una alteración en su normal desplazamiento desde el retículo endoplásmico al lisosoma, 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. Recientemente se ha aprobado para su uso en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de EF, y con mutaciones “susceptibles” (“amenables” en su terminología anglosajona), la 1-Deoxy-galactonojirimicina (Migalastat). Esta sustancia es un iminoazúcar de bajo peso molecular, que a diferencia de la TSE es activa por vía oral y que de manera interesante también es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, con lo que abre las puertas a un potencial efecto sobre las células del SNC. Se administra en cápsulas de 123 mg a días alternos, en ayunas, y muestra un buen perfil de seguridad y tolerancia. En estudios de fase 3 ha demostrado no inferioridad en comparación con la TSE, así como mejoría del depósito de Gb3 en diversos tejidos y grupos celulares (incluyendo los podocitos renales), disminución de la liso-Gb3 en plasma, estabilización de la función renal, disminución de la masa miocárdica, mejoría en la

sintomatología gastrointestinal y estabilización en parámetros de dolor y calidad de vida. Además existe la perspectiva, con el uso de dicha chaperona, de mejorar la farmacocinética de la enzima infundida en la TSE, estabilizándola, aumentando su vida media y mejorando su captación a nivel tisular.

Otras terapias

La terapia génica para este trastorno está siendo investigada en modelos murinos de EF, con diferentes vectores virales, sin haberse publicado hasta la fecha 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: 3733–3774.*
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: 236–242.*
3. *Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza M.A. Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. Rev Clin Esp. 2018; 218: 22–28.*
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: 347–352.*

5. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidasa alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome survey analysis. *Mol Genet Metab Rep.* 2015; 3: 21-27.
6. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidasa beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015; 52: 353-358.
7. Biegstraaten M, Armgrissom R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PE, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015; 10:36: DOI 10.1186/s13023-015-0253-6.
8. López Rodríguez M. Tratamiento en la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.03.018>

ENFERMEDAD DE POMPE

Dr. Josep M. Grau-Junyent

Dr. José C. Milisenda

Servicio de Medicina Interna

Institut Clínic de Medicina y Dermatología

Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

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 acumulo 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. 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 a 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 neumopatía crónica deben 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 creatincinasa (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 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).

Los estudios electrofisiológicos pueden aportar algunos datos de miopatía (inespecíficos por otra parte) en músculos proximales. Mucho más interés tiene la RM 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. Si los valores son deficitarios debe confirmarse el diagnóstico mediante el estudio de la actividad enzimática en linfocitos. De forma adicional, pero no imprescindible, puede realizarse el análisis mutacional del gen de la α -glucosidasa, en particular en aquellos casos en los que los déficits enzimáticos no son absolutamente concluyentes.

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 existen 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

El futuro del tratamiento de la EP parece residir en la terapia génica, aunque aún no se han realizado estudios clínicos en humanos. 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. Schoer 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 alfa 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 alfa 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

Tabla 1. Datos clínicos en la enfermedad de Pompe 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)

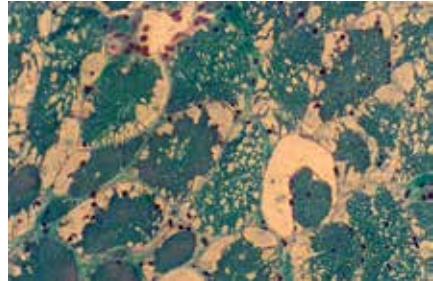
Sistema respiratorio:

- 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.



ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO EN EL ADULTO ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK C.

Dr. Vicente Giner Galvañ

Dra. María José Esteban Giner

Unidad de Enfermedades Minoritarias

Servicio de Medicina Interna

Hospital Mare de Déu dels Liris. Alcoy, Alicante

INTRODUCCIÓN

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

Suele aceptarse una incidencia de 1:120.000 nacidos vivos, si bien se asume una infraestimación de la realidad. El uso extensivo de distintas metodologías de estudio genético están poniendo de manifiesto en estudios más recientes la existencia de más mutaciones patogénicas. También el mayor número de casos diagnosticados en la edad adulta hace ver que estas cifras probablemente se queden cortas. 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

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, aunque sólo hay tres mutaciones con una cierta prevalencia: p.I1061T, p.P1007A y p.G992W. La mutación p.I1061T, además de ser la más prevalente, 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 con cierta prevalencia (p.E20X). En España se han encontrado 74 mutaciones, siendo la p.I1061T en el gen NPC1 la más frecuente (8%), que junto con p.C177Y, p.Q775P, p.G993EfsX4, p.P1007A y p.A1035V cubren cerca del 40% de los casos, sin haberse detectado mutaciones en el gen NPC2.

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 acúmulo de lípidos, fundamentalmente en forma de colesterol no esterificado, glucoesfingolípidos y esfingosina, según el tejido considerado (en cerebro predomina gluosilceramida, lactosilceramida y, sobre todo, gangliósidos GM2 y 3; mientras en hígado y bazo predomina el colesterol no esterificado, aunque también se detectan glucoesfingolípidos y esfingosina).

Los depósitos lipídicos provocan en sistema nervioso central (SNC) la formación de meganeuritas y dendritogénesis ectópica, cambios que alteran la neurotransmisión. También hallamos 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 pacientes ya en fases avanzadas. A nivel visceral se observan células espumosas e histiocitos azul marino en bazo, hígado, pulmones, ganglios linfáticos y médula ósea.

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 la visceromegalia, especialmente la esplenomegalia, ganando protagonismo las manifestaciones relacionadas con la afectación del SNC, que es la forma más común en el adulto, siendo características la ataxia, la oftalmoplejia supranuclear vertical (OSV), y sobre todo, la presentación de manifestaciones psiquiátricas combinadas con manifestaciones 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).

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 del año 2018.

Formas fenotípicas Prevalencia Europa * España (%) Ejemplar 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, falo hepático, imposibilidad de ingesta	Hipotonía
	Infantil temprana (2 meses a <2 años) 3-37 * 37 <5 años	Íctericia neonatal prolongada, ictericia o previa, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia aislada con o sin sintomatología neurológica central	Hipotonía central, retraso en desarrollo, retraso en el lenguaje, dislalia, espasticidad, oftalmoplejía 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, oftalmoplejía 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, déficit del desarrollo del lenguaje, frecuentes caídas, torpeza, ataxia progresiva, distonía, disartria, dismetría, discinesia, disfagia, oftalmoplejía supranuclear vertical, cataplejía gelástica, epilepsia, alteraciones conductuales.
Piudática/ 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, oftalmoplejía supranuclear vertical.

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 o hepático.

DIAGNÓSTICO

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.

El reciente desarrollo de técnicas como la espectrometría de masas y el mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha hecho que hayan surgido nuevos biomarcadores, desplazando a otros tradicionalmente empleados como la quitotriosidasa. En la eNPC 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), con elevada sensibilidad, aunque parece que C-triol distingue mejor pacientes eNPC respecto de sanos. Actualmente son los biomarcadores de elección, en especial C-triol. Otros biomarcadores son los lisoesfingolípidos, esfingolípidos sin el grupo N-acil cuya concentración se eleva en distintas esfingolipidosis y en la eNPC. Es de especial interés la lisoesfingomiolina 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. 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, debe seguirse de la determinación de otros biomarcadores en función de la disponibilidad de ellos, aunque no hay evidencia de la mejora de la sensibilidad y especificidad con esta estrategia.

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 realizar de forma sistemática, a menudo pueden ser hallazgos 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 casos de pacientes con esta tinción claramente positiva (fenotipo clásico) en contraposición a aquellos pacientes con tinción negativa a pesar de tener la enfermedad (fenotipo variante). Ello, unido a la dificultad que supone la necesidad de su realización en cultivo de fibroblastos, el tiempo requerido hasta la obtención del resultado y los escasos centros donde se realiza, ha restado protagonismo a esta técnica.

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 y según disponibilidad (Figura 1).

Los biomarcadores deben solicitarse en caso de índice de sospecha elevado, pacientes con visceromegalia/s (especialmente esplenomegalia), ictericia, colestasis en neonatos o período perinatal, sintomatología neurológica y/o psiquiátrica o pacientes englobables en “nichos clínicos” de riesgo (Tabla 2), siendo de

elevada sospecha la existencia 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.

Figura 1.- Algoritmo diagnóstico de la Guía de Consenso del *Guidelines Development Group* (GDG) del *International Niemann-Pick Disease Registry* (INPDR) *Project* del año 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.

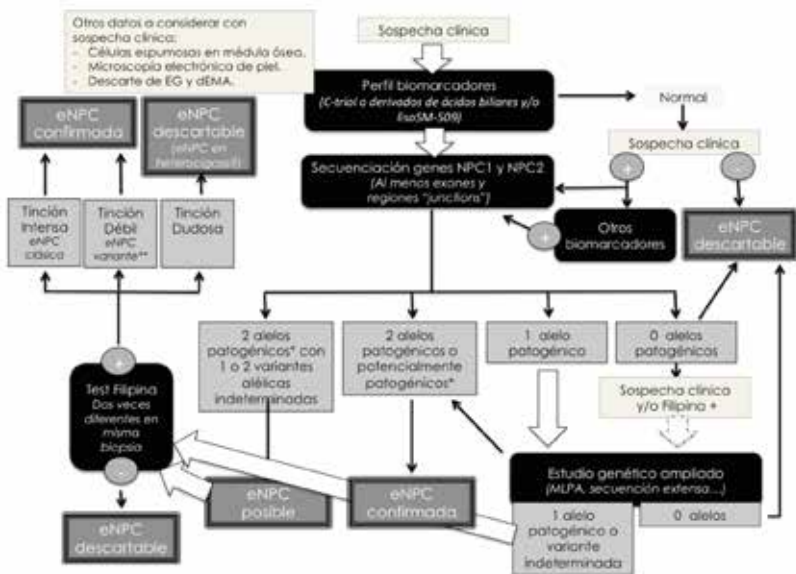


Tabla 2.- Nichos clínicos en la enfermedad de Niemann-Pick C. OSV: Oftalmoplejia supranuclear vertical.

Manifestación	Rasgo a considerar
Ataxia	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Aparición antes de los 40 años de edad. ❑ Ataxia sin neuropatía asociada. ❑ Ataxia de causa desconocida. ❑ "Ataxia plus": Añadida a OSV, distonía, deterioro cognitivo, manifestaciones psiquiátricas atípicas.
Deterioro intelectual y del desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Hepatoesplenomegalia. ❑ Ligeras alteraciones del movimiento (ataxia/distonía), OSV.
Deterioro cognitivo con empeoramiento temprano	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Deterioro temprano (40 o menos años) con signos neurológicos acompañantes (distonía, ataxia, OSV...).
Distonía	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Generalizada. ❑ Aparición anterior a los 40 años de edad. ❑ "Distonía plus": Asociación con OSV, deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas.
Demencia frontotemporal	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Aparición anterior a los 40 años de edad. ❑ Manifestaciones neurológicas asociadas (ataxia, distonía, OSV).
Esquizofrenia de inicio temprano o presentación atípica	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Resistencia al tratamiento farmacológico. ❑ Síntomatología neurológica acompañante (OSV, distonía, ataxia). ❑ Manifestaciones orgánicas asociadas: alucinaciones visuales, deterioro cognitivo concomitante.
Manifestaciones viscerales en edad pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Esplenomegalia aislada, colestasis, hepatoesplenomegalia, ascitis fetal o neonatal, signos neurológicos (OSV, ataxia, distonía).

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

Dada la naturaleza neurodegenerativa de la eNPC, el objetivo del tratamiento es la estabilización del deterioro neurológico, ya que habitualmente en el momento del diagnóstico ya está establecido y es irreversible. Junto al tratamiento específico con miglustat, aprobado para niños y adultos a dosis de 200 mg/8 h, serán imprescindibles las medidas de soporte general y sintomático.

El manejo sintomático de las manifestaciones no difiere de forma significativa 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.

El único fármaco aprobado para el tratamiento de la eNPC es el N-butyldeoxynojirimycin (OGT918), miglustat, es un 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 en el 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 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.

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 praxis 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 ningún impacto sobre visceromegalias u otras alteraciones sistémicas.

De los estudios existentes se puede inferir que el beneficio se da a los 6-12 meses en la forma infantil temprana, periodo que se estima de más de dos años en las formas más tardías. Los biomarcadores no son útiles en la monitorización de la enfermedad. Por ello en la práctica clínica deben usarse escalas de gravedad validadas para monitorizar la respuesta terapéutica, que deben aplicarse al diagnóstico y posteriormente de forma anual. 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.

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 (6): 499-511.
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.

MUCOPOLISACARIDOSIS, MUCOLIPIDOSIS Y OLIGOSACARIDOSIS

Dr. Jordi Pérez López

Servicio de Medicina Interna
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. Marta Pérez Quintana

Servicio de Medicina Interna
Hospital de San Juan de Dios. Aljarafe, Sevilla

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis, las mucolipidosis y las oligosacaridosis son un conjunto de errores congénitos del metabolismo producidos por una deficiencia de las enzimas lisosomales necesarias para la degradación de glicosaminoglicanos (también llamados mucopolisacáridos), mucolípidos y oligosacáridos respectivamente. Pertenecen al grupo de enfermedades lisosomales por acúmulo de macromoléculas en estas organelas intracelulares.

Todas son enfermedades hereditarias que se heredan de manera autosómica recesiva, a excepción de la enfermedad de Hunter (MPS-II), que se hereda ligada al cromosoma X.

CLÍNICA

Son enfermedades multisistémicas, cuyas principales manifestaciones clínicas son (tabla 1):

Afectación del sistema nervioso central: predomina el retraso mental con dificultades en el aprendizaje y el lenguaje. También pueden aparecer alteraciones en comportamiento, hiperactividad y autismo. Las crisis comiciales, la ataxia y las manifestaciones extrapiramidales se cuentan entre las formas más evolucionadas de la enfermedad. Las formas más graves y rápidamente progresivas limitan la esperanza de vida de manera importante.

Afectación musculoesquelética: la talla baja y la disostosis múltiple son las manifestaciones clínicas más destacadas. El engrosamiento de los huesos craneales, la silla turca agrandada, las clavículas gruesas y acortadas, las deformidades de las vértebras, la cifoescoliosis, la pelvis hipoplásica con cabezas femorales pequeñas, las manos en garra, el túnel carpiano y la estenosis del canal medular a nivel cervical son hallazgos típicos de estas enfermedades. La hiperelasticidad articular de carpos es típica de la MPS-IV.

Afectación cardíaca: es típico el engrosamiento valvular mitral y aórtico, y en algunos casos hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Los pacientes no intervenidos pueden desarrollar arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca.

Afectación otorrinolaringea y respiratoria: hipoacusia, infecciones del oído de repetición, acúmulo de glucosaminoglicanos a nivel traqueal que pueden convertir una intubación orotraqueal especialmente dificultosa, síndrome de apnea-hipoapneas del sueño y traqueomalacia. La cifoescoliosis puede producir un trastorno respiratorio restrictivo.

Afectación del sistema digestivo: hepatoesplenomegalia sobretudo en edades infantiles, diarrea por síndrome de malabsorción y hernias de repetición.

Afectación ocular: la opacidad corneal por acúmulo de material es la manifestación más común, aunque también podemos encontrar glaucoma y atrofia del nervio óptico.

Dentro de este grupo de enfermedades las entidades más multisistémicas con afectación generalizada son las MPS I, II, VI y VII, así como las mucopolidosis y alfa-manosidosis. Entre las de mayor afectación del sistema nervioso central como manifestación más destacada se encuentran las MPS III. La MPS IV se diferencia de las otra en su mayor afectación musculoesquelética y en su tendencia a la hiperelasticidad en algunas articulaciones.

DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico en estas enfermedades puede ser debido fundamentalmente a dos causas: 1) el neonato es normal y asintomático aparentemente y las complicaciones clínicas aparecen con posterioridad (dificultades en la infancia, epilepsia etc), y 2) las formas atenuadas y con poca afectación del sistema nervioso central producen manifestaciones clínicas poco severas y de evolución lenta, diagnosticándose la enfermedad durante la adolescencia o la edad adulta.

Tras la sospecha clínica, la determinación y el perfil de glucosaminoglicanos y oligosacáridos en orina como método de screening puede orientar el diagnóstico. Aunque la confirmación

pasa necesariamente por la determinación del déficit enzimático, bien en sangre o en cultivo celular.

El análisis molecular es importante para el consejo genético tras el diagnóstico de la enfermedad. Si bien en algunas patologías existe una mayor frecuencia de determinadas mutaciones en las formas más atenuadas, en general no existe una correlación fenotipo-genotipo en estas enfermedades.

A pesar de todo, el análisis molecular es cada vez más frecuente como método diagnóstico, en paneles de genes o bien en exomas, ante cuadros clínicos de difícil orientación diagnóstica o confirmación bioquímica.

TRATAMIENTO

El tratamiento ha de ser multidisciplinar y requiere en numerosas ocasiones de intervenciones quirúrgicas (ortopedia, neurocirugía, recambio valvular cardíaco, etc) y la rehabilitación física, por la importante repercusión musculo-esquelética de estas enfermedades.

También pueden ser necesarios tratamientos de soporte como la ventilación mecánica no invasiva en el caso del síndrome de apnea del sueño, o la administración de fármacos antipsicóticos, antiepilépticos, antihipertensivos, antiarrítmicos y descoagulantes en determinados pacientes.

La terapia de reemplazo enzimático mediante el trasplante de células hematopoyéticas en el primer año de vida es una técnica utilizada en la MPS-I.

Durante la última década han aparecido tratamientos farmacológicos específicos de reemplazo enzimático para algunas enfermedades y de administración endovenosa: la laronidasa (Sanofi[®]) para la MPS-I, la idursulfasa (Shire[®]) para la MPS-II, la elosulfasa (Biomarin[®]) para la MPS-IVA, la galsulfasa (Biomarin[®]) para la VI, vestronidasa (Ultragenix[®]) para la MPS-VII y la velmanasa (Chiesi[®]) para la alfa-manosidosis.

El tratamiento enzimático sustitutivo, especialmente iniciado de manera precoz, ha demostrado su eficacia en alterar la evolución de la enfermedad, con mejoría significativa en la afectación visceral, articular, respiratoria y en la calidad de vida. Resultados más pobres se han obtenido de la afectación ya establecida valvular, corneal y del sistema nervioso central, ya que le enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La administración intratecal del enzima como tratamiento enzimático sustitutivo y la terapia génica están en fase de investigación sobre todo en las entidades de mayor afectación cerebral, como las MPS III.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Pérez López et al. *Efficacy of laronidase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type I who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review and meta-analysis. Mol Genet Metab* 2017; 121(2):138-149.
2. J. Pérez López et al. *Efficacy of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review of the literature. Mol Gene Metab* 2018;122(6):590-598.
3. S. Mitrovic et al. *Mucopolysaccharidosis seen in adults in rheumatology. Joint Bone Spine* 2017;84(6):663-670.
4. DA. Stevenson et al. *Skeletal abnormalities in lysosomal storage diseases. Pediatr Endocrinol Rev* 2013;Suppl2:406-416.

Tabla 1. Mucopolisacaridosis, mucopolipidosis y oligosacaridosis

	Déficit enzimático	Material almacenado	Test de screening	Test diagnóstico	Principales manifestaciones clínicas
Mucopolisacaridosis					
MPS I (Hurler/Sheie)	Iduronidasa	DS, HS	uGAGs	WBC	HSM, CNS, SD, DYS, OPH, CAR
MPS II (Hunter)	Iduronato-2-sulfatasa	DS, HS	uGAGs	Plasma o WBC	HSM, CNS, SD, DYS, CAR
MPS IIIA (Sanfilippo A)	Heparan-N-sulfatasa	HS	uGAGs	WBC	CNS, SD (+/-), DYS (+/-)
MPS IIIB (Sanfilippo B)	N-acetil-glucosaminidasa	HS	uGAGs	Plasma o WBC	CNS, SD (+/-), DYS (+/-)
MPS IIIC (Sanfilippo C)	AcetilCoA glucosamina N-acetil transferasa	HS	uGAGs	WBC	CNS, SD (+/-), DYS (+/-)
MPS IIID (Sanfilippo D)	N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa	HS	uGAGs	WBC	CNS, SD (+/-), DYS (+/-)
MPS IVA (Morquio A)	N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa	KS	uGAGs	WBC	SD, CAR
MPS IVB (Morquio B)	Beta-galactosidasa	KS	uGAGs	WBC	SD, CAR
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	N-acetil-galactosamina-4-sulfatasa	DS	uGAGs	WBC	HSM, CNS, SD, DYS, OPH, CAR
MPS VII (Sly)	Beta-glucuronidasa	HS, DS	uGAGs	WBC	HSM, CNS, SD, DYS, OPH, CAR
Mucopolipidosis					
ML I (sialidosis)	Neuraminidasa	Acido siálico	uSA	Cultivo celular	CNS, SD (+/-)
ML II	Transferasa (subunidad alfa o beta)	Diversos	uO	Plasma	HSM, CNS, DS, DYS, CAR
ML IIIA (pseudo-Hurler)	Transferasa (subunidad alfa o beta)	Diversos	uO	Plasma	HSM (+/-), CNS (+/-), SD, DYS (+/-), CAR
ML IIIC (pseudo-Hurler)	Transferasa (subunidad gamma)	Diversos	uO	Plasma	HSM (+/-), CNS (+/-), SD, DYS (+/-), CAR
Oligosacaridosis					
Alfa-manosidosis	Alfa-manosidasa	Alfa-manósidos	uO	WBC	HSM, SD, DYS, CAR, CNS (+/-)
Fucosidosis	Fucosidasa	Fucósidos	uO	WBC	CNS, SKA
Aspartil-glucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina	uO	WBC	CNS, DYS, SD (+/-)
Galactosialidosis	Neuraminidasa	Acido siálico y otros oligosacáridos	uO	Cultivo celular	CNS, SD, HSM

DS: dermatán sulfato; **HS:** heparán sulfato; **KS:** queratán sulfato

uGAGs: glucosaminoglicanos en orina; **uSA:** ácido siálico en orina; **uO:** oligosacáridos en orina

WBC: actividad enzimática en leucocitos de sangre periférica

CAR: cardiopatía; **CNS:** sistema nervioso central; **DYS:** facies dismórfica; **HSM:** hepatoesplenomegalia; **OPH:** opacidad corneal; **SD:** disostosis múltiple; **SKA:** angioqueratoma

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Dra. Montserrat Morales

Servicio de 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 su siglas del inglés oxidative phosphorylation).

La CRM está formado 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) 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.

Fig1: estructura de una mitocondria

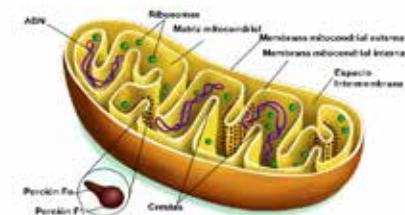
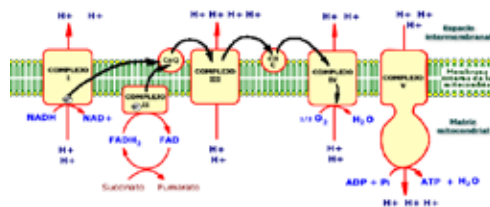


Fig 2: Cadena respiratoria mitocondrial



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 mitocondria.

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 mitocondria 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 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 homoplasma. Sin embargo si parte del material genético posee una mutación y parte no, se dice que la mutación está en heteroplasma. Durante la división celular, las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas, y por

tanto sus copias de ADNmt. 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, haciendo que la expresión de la enfermedad se produzca en cualquier momento 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.

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, convulsiones, demencia, migrañas, ataxia o espasticidad. Neuropatías periféricas.
- c) **Miopatías:** pueden cursar con hipotonía, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, rabdomiolisis o incluso fracaso ventilatorio. Pueden ser el único síntoma o asociar ptosis a palpebral u oftalmoplejía. Suelen acompañarse de elevación de CPK y presencia de fibras rojas rasgadas (FRR) en biopsia muscular.
- d) **Miocardiopatías característicamente restrictiva,** 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 oftalmoplejía, neuritis óptica /atrófica, cataratas y/o retinitis pigmentaria. Sordera neurosensorial.
- f) **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.

- a) **Determinaciones analíticas:** determinaciones bioquímicas basales con hematometría 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/acetoacetato indicador del estado red-ox citoplasmático, un valor superior a 20 puede indicar EM. Según valoración clínica se realizarán otros estudios como hormonas tiroideas, y valoración del estado nutricional con vitaminas y oligoelementos. Si predomina la afectación del SNC, se puede determinar lactato en LCR. 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.

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
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
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	Miocardopatía 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	Miocardopatía, miopatía y cataratas	AGK

Hay en estudio diversas determinaciones que puedan utilizarse como biomarcadores en EM como los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 21, FGF-21.

- b) **Estudios morfológicos e histoenzimáticos:** se puede realizar biopsia del tejido afecto o del músculo por su mayor accesibilidad. La tinción de la biopsia con tricrómico 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.
- c) **Microscopía electrónica.** Puede demostrar cambios estructurales en las mitocondrias aun 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 paracristalinas. También pueden observarse inclusiones lipídicas o de glucógeno. Su normalidad tampoco excluye una citopatía mitocondrial.
- d) **Estudio bioquímico de la CRM.** Suele efectuarse en homogenado 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.

- e) **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 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 abaricable, se inicia el estudio por el ADNmt (búsqueda de mutaciones más frecuentes, deleciones o depleciones). En casos negativos tras 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 podría considerar estudios más complejos como secuenciación masiva del exoma o genoma para intentar detectar las mutaciones causales, o estudios de microarrays genómicos 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.
- f) **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 neurimagen como RMN craneal o SPECT, estudios neurofisiológicos (EMG, PE, EEG), polisomnografías y/o test de evaluación cognitivo. De forma rutinaria se recomienda la realización de estudios cardiológicos para descartar bloqueos de conducción

o miocardiopatía; estudios oftalmológicos con estudio de fondo de ojo; (detección de atrofia óptica o retinitis pigmentaria); estudios otorrinolaringológico para detectar hipoacusia; estudios endocrinológicos con especial atención a la diabetes o el hipoparatiroidismo, estudios nefrológicos con análisis de filtrado glomerular, detección de proteinuria, y estudio tubular para despistaje de síndrome de Fanconi; estudios hematológicos para detectar anemia macrocítica o sideroblástica, síndrome mielodisplásico o pancitopenia; 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 (como ocurre en el síndrome de Kearns-Sayre (SKS) y el bloqueo cardiaco).

En general se aplicarán las siguientes medidas: asegurar un buen estado nutricional y evitar ayunos prolongados, pueden realizar ejercicio aeróbico según su tolerancia, pero de forma progresiva. Es fundamental tratamiento fisioterapéutico y rehabilitador, seguir el calendario vacunal y vacunación de la gripe anualmente y evitar fármacos que inhiban la cadena respiratoria como el ácido valproico, tetraciclina, ciprofloxacino o aminoglucósidos,

cloranfenicol, propofol, azidotimidina (AZT) y drogas que provocan depleción del ADNmt.

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.

- Fármacos dirigidos a mejorar la función OXPHOS: modifican y mejoran la función de la CR mitocondrial. Los más usados Ubiquinona o Coenzima Q10, Ubiquinol, ibedenona, 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.

Siempre se debe de realizar consejo genético.

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 Iriberry R, Martín Casanueva MA. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico. Capítulo56. 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. *Rahman S. Emerging aspects of treatment in mitochondrial disorders. J Inherit Metab Dis. 2015; 38: 641-53.*

Tabla 2: Fármacos utilizados en enfermedades OXPHOS, su dosificación y su mecanismo de acción o indicaciones según gen implicado.

Fármaco	Dosis	Tomas/día	Vía	Indicaciones específicas genes implicados
Coenzima Q10 (CoQ10), Ubiquinona	15-50 mg/kg/día (niños) 600-3.000 mg/día (adultos)	1-2 dosis	Oral	Defectos de síntesis de CoQ10 Repone CoQ10 Mejora función OXPHOS
	3-10 mg/kg/día (niños) 100-300 mg/día (adultos)	1-2 dosis	Oral	Mejora función OXPHOS Antioxidante Metabolismo de las pirimidinas Enfermedades OXPHOS/déficit secundario de CoQ10
Ubiquinol	2-8 mg/kg/día (niños) 50-600 mg (adultos)	1-2 dosis	Oral	Mejora función OXPHOS Antioxidante. Mejor biodisponibilidad que la ubiquinona
Ibedonona	5-20 mg/kg/día (niños) 90-270 mg/día (adultos) 900 mg/día (adultos)	3 dosis	Oral	Mejora función OXPHOS Antioxidante LHON
Vitamina C	500-1.000 mg/día	3-4 dosis	Oral	Mejora función OXPHOS
Riboflavina Vitamina B2	100-400 mg/día	3-4 dosis	Oral	Mejora función OXPHOS Cofactor en oxidación ácidos grasos (deshidrogenasas) ETF, ETFDH, SDHA, ACAD9, NDUVF1, FLAD1
Nucleósidos de timidina y citidina	200-400 mg/kg/día	1 dosis	Oral	Mejora biogénesis mitocondrial Defectos de mantenimiento ADNmt: TK2 y alteraciones pool de nucleótidos mitocondriales
Creatina	100-150 mg/kg/día (niños) 3-10 g/día (adultos)	3 dosis	Oral	Aumento de fosfocreatina muscular Miopatías mitocondriales. MELAS
L-carnitina	50-100 mg/kg/día (niños) 500-3.000 mg/día (adultos) 1-2 dosis	1-2 dosis	Oral/IV	Destoxificador Oxidación de ácidos grasos Antioxidante
Ácido fólico	15-30 mg/día	1 dosis	Oral	Si hay déficit de ácido fólico en LCR
L-arginina	150-300 mg/kg/día (niños) 10 g/m ² /día (>20 kg y adultos)	3 dosis	Oral	Metabolismo óxido nítrico, vasodilatador MELAS
L-arginina 10% (amp IV 1 g/10 ml) diluido en s. glucosado al 5%	- Inicial: 10 g/m ² (100 ml/m ²) (>20 kg y adultos) - Mantenimiento: 10 g/ m ² / día (>20 kg y adultos).	1 dosis 1-3 días	IV en 2 horas Se puede dar 1ª dosis IV y seguir VO	Episodio agudo en MELAS
L-citrulina	150-300 mg/kg/día (niños) 10 g/m ² /día (>20 kg y adultos) 2-4 g/día (adultos)	3 dosis	Oral/IV	Metabolismo óxido nítrico, genera arginina MELAS

DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL

Dr. Ricardo Gil Sánchez

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia

Dr. Miguel Ángel Barba Romero

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

INTRODUCCIÓN

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.

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 1/300.000. 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

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 alteraciones del perfil lipídico.

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 B100 (ApoB100), aumentando la secreción 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.

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 de 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 llamada 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 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 infantiles, 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

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 del déficit de actividad de LAL y, en última instancia, la confirmación mediante el estudio de mutaciones en el gen *LIPA*.

Sospecha clínica: Como se sugiere en un reciente documento de consenso, el perfil clínico de los pacientes en los que habría que considerar la posibilidad de estar ante un DLAL sería:

- Pacientes con hepatopatías de origen no aclarados, expresadas como hepatomegalia o hipertransaminasemia, tras descartar las causas más habituales como hepatitis víricas, alcohólicas, autoinmunes y otras metabólicas. De especial interés es la posible existencia del DLAL detrás de aquellos casos diagnosticados de esteatosis o esteatohepatitis, especialmente en pacientes sin factores de riesgo de esta enfermedad (hábito enólico, obesidad, diabetes mellitus, malos hábitos dietéticos...).

- Pacientes con hepatopatía y alteraciones lipídicas (LDL >160 mg/dL y HDL <50 mg/dL -mujeres- o < 40 mg/dL -hombres-), sobre todo si no hay causas claras que las expliquen.

- Pacientes con alteraciones exclusivamente lipídicas. Se debe sospechar en pacientes con LDL >160 mg/dL, HDL <50 mg/dL (mujeres) o < 40 mg/dL (hombres), triglicéridos >200 mg/dL e IMC <30 kg/m², una vez descartadas otras causas de dislipemia genéticas. 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 la DLAL que en el resto.

Estudio de la actividad enzimática: El estudio de la actividad enzimática de 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 en los especímenes mencionados no es concluyente, pero la sospecha clínica es muy alta puede valorarse la posibilidad de determinación enzimática en otros extractos celulares y la secuenciación genética (sobre todo si hay signos anatomopatológicos típicos de DLAL, como es la esteatosis microvesicular).

Estudio 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 exómica, 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 para el seguimiento

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):

Recientemente está disponible el 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, así como la supervivencia en lactantes con enfermedad rápidamente progresiva. La dosis que se utiliza en niños y adultos es de 1 mg/kg cada 2 semanas (aunque en casos de lactantes que progresen de forma rápida puede alcanzarse una 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. 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.

Otros tratamientos:

Tratamiento hipolipemiente: 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

En el documento de consenso anteriormente mencionado se sugiere la siguiente pauta para el seguimiento clínico de los pacientes:

Valoración inicial: Control clínico, perfil hepático, perfil lipídico básico (Col Total, cLDL, cHDL y TG) y ampliado (ApoA1, ApoB100, Lipoproteína A). Se puede valorar la posibilidad de biomarcadores (Oxisteroles, quitotriosidasa, CCL18/PARC, homocisteína, interleuquina-6, factor V Leyden). Se recomienda realización de ecografía abdominal, biopsia hepática, Fibroscan, RMN hepática, ecocardiografía, índice tobillo brazo y ecografía carotídea con medicación del grosor intima media y valoración de posibles placas carotídeas.

Seguimiento

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, ecografía abdominal
Anual: Perfil lipídico extenso, ecografía abdominal, Fibroscan	Anual si basal alterada: RMN hepática, ecocardiografía y ecografía carotídea, Fibroscan

Puede replantearse la posibilidad de rebiopsia hepática a los 2 años para ver evolución.

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, Hülkova 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, Marulka 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.

GLUCOGENOSIS

Dr. Álvaro Hermida¹Dra. Montserrat Morales².

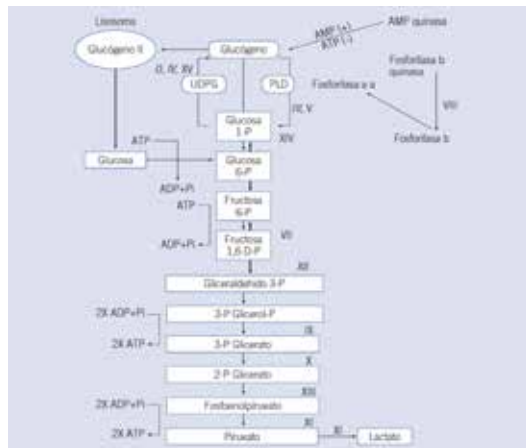
Servicio de Medicina Interna

CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Universitario de Santiago de Compostela¹.Medicina Interna. CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid².

INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis, o enfermedades por acumulación del glucógeno (Glycogen Storage Disease, GSD), son un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan 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 tomado de bibliografía 2



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		
Ob	Glucógeno-sintetasa muscular	Músculo
II, Pompe	Lisosomal. α -glucosidasa	Generalizada, en los lisosomas
IIb PseudoPompe, Danon	Proteína de membrana lisosomal 2	Corazón, músculo
V, McArdle	Miofosforilasa	Músculo
VII, Tauri	Fosfofructoquinasa y variantes	Músculo, glóbulos rojos
-	Fosfogliceratoquinasa	Músculo, glóbulos rojos, SNC
X	Fosfoglicerato mutasa	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 de 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 donde se produzca el déficit enzimático: glucogenosis hepática y muscular.

Las glucogenosis hepáticas (0, I, III, IV, VI, IX) dada la dificultad para movilizar los depósitos de glucógeno del mismo 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 GSD tipo 1 (causada por la deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa) es la más grave, puesto que no solo implica un problema en la glucogenolisis sino también en la neoglucogénesis, suele presentarse con acidosis láctica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia mientras que las transaminasas solo están discretamente aumentadas. Si además hay neutropenia sugiere GSD Ib.

En la GSD 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 GSD VI (defectos de la fosforilasa hepática) y GSD IX (deficiencia de fosforilasa quinasa, glucogenosis 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 muscular de herencia ligada al cromosoma X, la más frecuente.

En la GSD 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, 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, mialgia, contracturas o rabdomiolisis 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 ($>1.000 \mu\text{g/ml}$), elevación de la CK ($>1.000 \text{ U/L}$). 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 el 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.

GSD 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 cardiaca 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 cambiado.

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 quedado relegados a un segundo plano y solo se realizan en casos con diagnóstico incierto.

En el caso de 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 evaluación cualitativa por tinción histoquímica (PAS, PAS-diasfasa). Podemos determinar la cantidad de miofosforilasa para la detección de GSD tipo V. También se podrá objetivar 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 sangre de papel seco. 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 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 no 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, macarrones, 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 mgrs/kg/día repartidos en cuatro dosis ó citrato potásico: 10 mEq c/8 horas).

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

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

a) El bolo de inicio debe administrarse en diez minutos.

b) Transcurrido 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 24-48 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 rhabdomiólisis 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 a 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 rhabdomiólisis intra y postoperatoria.

En pacientes gestantes, probablemente el parto vaginal es mejor opción que por cesárea, para prevenir la rabdomiolisis 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 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 diagnostico 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 Obstet Gynecol* 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

ENFERMEDAD DE MARFAN Y SÍNDROMES RELACIONADOS

Dra. Rosario Sánchez Martínez

Unidad Multidisciplinar de enfermedades de baja prevalencia

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias del tejido conectivo comprenden un grupo en los que la matriz del colágeno, se encuentra afectada. Incluyen: la enfermedad de Marfan (EM) y relacionadas, el síndrome de Ehlers-Danlos (ED), la Osteogenesis Imperfecta, el Pseudoxantoma Elástico y la Cutis Laxa, siendo la enfermedad de Marfan una de las más frecuentes. La enfermedad Marfan (MFS, OMIM #154700), causada por una mutación heterocigota en el gen que codifica la fibrilina-1(15q21.1), es una enfermedad de herencia autosómica dominante. Su incidencia aproximada es de 1 -5 por cada 10.000 habitantes (1), afectando por igual a ambos sexos y con distribución universal. Descrita en primer lugar en 1896 por Antoine Bernard Jean Marfan, la EM presenta afectación ocular, esquelética, cardiovascular, en pulmón, piel y tegumentos que definen la enfermedad, y que se requieren para el diagnóstico, que se realizan en la actualidad con los criterios de Ghent (1). Existen otras enfermedades del colágeno asociadas con sintomatología parecida, algunas con mejor pronóstico que la misma enfermedad, otras con un peor pronóstico que precisa diferentes consideraciones en su seguimiento. Debido a que la EM se asocia con una muerte prematura en pacientes sin tratamiento, la realización de un diagnóstico correcto y precoz es primordial.

FISIOPATOLOGIA

El gen FBN1, se localiza en el cromosoma 15q21.1, codificando una glicoproteína (profibrilina 1), que se convierte en Fibrilina-1. Se han descrito más de 1000 mutaciones distintas, la mayoría missense, alterando algún aminoácido de los 2871 que constituyen la proteína, usualmente en lo dominios homólogos a los del factor de crecimiento epidérmico (EGF), y afectando residuos de cisteína o aminoácidos implicados en el transporte de calcio y exclusivas de cada caso índice o familiar (2). La variabilidad fenotípica intrafamiliar es importante en la EM, no existiendo en la mayoría de los casos una correlación geno-fenotípica clara, pudiendo detectar mutaciones en el gen del FBN1 en otras fibrilinosopatías (3). El mecanismo molecular que conduce al desarrollo del fenotipo no se conoce de forma clara. Se han barajado diferentes hipótesis como la pérdida de la integridad del tejido conectivo con la reducción y fragmentación de las fibras elásticas en los tejidos afectados, el Incremento de la señal TGF y la Activación de las MMPs (3). Este concepto de la EM como un desorden estructural del tejido conectivo que se manifiesta como anomalías en el desarrollo, que alteran la señal de las citoquinas, podría abrir nuevas dianas terapéuticas (4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico y molecular en la EM se ve afectado por varios factores que incluyen (3): hallazgos clínicos edad-dependientes que condicionan dificultades en el diagnóstico en niños y pacientes jóvenes, algunas de sus manifestaciones clínicas son frecuentes en la población general no afecta, alta penetrancia genética y variabilidad fenotípica sustancial y solapamiento

importante entre las diferentes enfermedades del colágeno, lo que dificulta a veces su distinción.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad (3):

1. **Sistema esquelético:** Conforman el llamado hábito marfanoide, caracterizado por aracnodactilia, aumento del segmento corporal inferior y facies típica.
2. **Sistema ocular:** Presenta luxación de cristalino hasta el 50% de los pacientes, que suele ser superior y temporal y aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. También pueden presentar: anomalías en los compartimentos corneales, aumento axial de la longitud del globo ocular, miopía y ambliopía, cataratas y glaucoma <50 años y despigmentación de retina.
3. **Sistema cardiovascular:** Es la causa principal de morbi-mortalidad en la EM. Se caracteriza por dilatación de la raíz aórtica (70-80%) y disección secundaria. Otras alteraciones incluyen: prolapso de válvula mitral, 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%). La medición de la raíz aórtica (y normalización con el Z score) a nivel de los senos de Valsalva con ecocardiografía transtorácica es la prueba fundamental para la evaluación y seguimiento de la afectación cardiovascular. Para la medición del Z score existen programas de cálculo como el que aparece en la siguiente página <http://www.marfan.org/dx/home>. En pacientes con mala ventana ecocardiográfica tanto el TAC como la RNM son de ayuda para el diagnóstico y para el seguimiento sobre todo en pacientes con cirugía aórtica.

4. **Ectasia dural (50-92%):** Es un ensanchamiento del saco dural y el canal espinal a veces con afectación de la raíces nerviosas. Los síntomas más comunes son: lumbalgia, cefalea, debilidad, y disminución de la sensibilidad, a veces dolor rectal y púbico.

Diagnóstico de la enfermedad. Criterios de Ghent modificados:

Diagnóstico de la enfermedad. Criterios de Ghent modificados: El diagnóstico de la EM en la actualidad se basa en los criterios modificados de Ghent que se muestran en la tabla 1(1). Estos criterios tienen en consideración el diagnóstico en niños, definiendo el concepto de enfermedad del tejido conectivo inespecífica, que incluye pacientes jóvenes sin historia familiar, score sistémico <7 o Z score <3, con solo un sistema afectado y síndrome de Marfan emergente o potencial, que incluye a pacientes jóvenes con historia familiar y estudio genético no diagnóstico y score sistémico <7 o Z score >3. Así mismo precisan de la exclusión de otros diagnósticos alternativos que se desarrollaran en el apartado de diagnóstico diferencial.

Estudio genético en el diagnóstico de EM:

En pacientes que cumplen los criterios de Ghent se puede hacer un diagnóstico certero, y completar el cribado familiar, mediante el estudio molecular del gen FBN1. Aunque en presencia de determinados criterios como 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 síndromes parecidos, la realización de paneles genéticos que incluyan varios genes por NGS, como por ejemplo en casos de disección aórtica, pueden ayudar al diagnóstico familiar y a la exclusión de otras patologías con síntomas de solapamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EM es amplio y depende de cual sea el motivo de despistaje por el cual se evalúa al paciente: (4).

Afectación cardiovascular: El diagnóstico diferencial incluye

- **Fenotipo MASS (OMIM 604308)**: Presenta herencia dominante, detectándose a veces mutaciones en el FBN1, se define en los criterios modificados de Ghent (1).
- **Síndrome Proláps de válvula mitral**
- **Válvula bicúspide aórtica**
- **Síndrome Loeys-Dietz**: enfermedad autosómica dominante causada por afectación del TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFBR2 y TGFBR3. Más agresiva que el síndrome de Marfan, se caracteriza por un alto riesgo de disección aórtica y rotura a edades tempranas, sin parámetros previos que prevean la situación. Se han descrito dos subtipos, el tipo 1 más agresivo y que se caracteriza por afectación craneofacial y el tipo 2 que se caracteriza por úvula bífida. Suelen presentar la triada: Tortuosidad arterial, aneurismas y disecciones en arterias diferentes de la aorta; hipertelorismo y úvula ancha o bífida/ paladar hendido. (5).
- **Ehlers-Danlos tipo IV (5)**.
- **Síndrome de tortuosidad arterial**: Se caracteriza por tortuosidad severa, estenosis y aneurismas de la aorta y arterias de mediano calibre (5).
- **Síndrome de aneurisma torácico y disección familiar**: predisposición a veces autosómica dominante con baja penetrancia y expresión variable, a aneurismas disecciones. Se asocia a los loci (3): TAAD1, TAAD2 (TGFBR2), TAAD3, TAAD4 (ACTA2), TAAD5 (TGFBR1), TAAD-ductus arterioso persistente (MYH11) y FAA1.

Afectación ocular con otras enfermedades que incluyen luxación del cristalino:

- **Ectopia lentis Familiar (OMIM129600)**: Síndrome Autosómico dominante, causado por mutaciones en el FBN1 (3) y formas recesivas causadas por mutaciones en el LTBP2 y ADAMTSL4. Asocia afectación ocular y esquelética, diferenciándose del SM emergente por evolución en el seguimiento clínico.
- **Ectopia lentis et pupillae**
- **Síndrome de Weill-Marchesani**: Enfermedad transmitida con herencia autosómica dominante con afectación del gen FBN1 (3) y recesiva con afectación del ADAMTSL10.
- **Homocistinuria**: metabolopatía que incluye retraso mental y trombosis, se puede excluir por análisis de aminoácidos en orina. La luxación del cristalino en la homocistinuria suele ser 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. Asocia hábito marfanoide y afectación ocular con subluxación poco habitual, pero con degeneración vítreo, glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina (3).

Afectación sistémica, hábito marfanoide:

- **Síndrome de Beals o Aracodactilia contractural congénita**: fibrilopatía autosómica dominante asociada a mutación en el FBN-2 caracterizada por hábito marfanoide y aracnodactilia, contracturas en las articulaciones mayores y talla baja (3).

- **Síndrome de Shprintzen-Goldberg:** Rasgos sistémicos comunes a la EM con una alta incidencia de retraso cognitivo con baja frecuencia de enfermedad vascular (3).
- **Síndrome de Lujan-Fryns:** síndrome asociado al cromosoma X. Incluye habito marfanoide, retraso mental, dismorfia facial y alteraciones en el comportamiento (3).
- **CATSHL:** Acrónimo de campilodactilia, estatura alta y pérdida de audición

PRONÓSTICO Y 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 (3) en parte gracias al planteamiento de la cirugía profiláctica de la aorta.

Tratamiento farmacológico: Se aconseja propranolol para conseguir FC 110 lpm en ejercicio. Se puede mejorar cumplimentación con atenolol y durante el embarazo metoprolol o labetalol. Si contraindicación de betabloqueantes, se sugiere losartan. Se aconseja profilaxis de endocarditis si tienen prolapsos mitral o cirugía.

Cirugía profiláctica: En pacientes con disección de la aorta tipo A, se realiza cirugía urgente. El riesgo de disección 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 cuando el diámetro de la raíz de la aorta desde los senos de Valsalva es mayor de 50 mm (6). 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. Todos los pacientes sometidos a cirugía, deben ser monitorizados y continuar tratamiento con betabloqueantes. 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 >de 55mm. (6).

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 de EM en el embarazo: 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 Marfan, el riesgo de ruptura aumenta al 10% en mujeres con diámetros >40 mm (6). En el embarazo se recomienda labetalol o metoprolol, en lugar de atenolol que parece disminuir el crecimiento fetal.

Guías de manejo y seguimiento en EM: Existen excelentes guías de manejo y seguimiento tanto para EM, como para pacientes con síndrome de Marfan emergente y enfermedades relacionadas (1,3,7). En la Tabla 3 se presentan unas recomendaciones de seguimiento basadas en las guías actuales (1,3).

Tabla 1. Criterios de Ghent modificados y Score sistémico (1).

Ausencia de historia familiar		Presencia de historia familiar
Ao ($Z \geq 2$) y LC= EM*		LC y historia familiar EM = EM
Ao ($Z \geq 2$) y bonafide FBN1 = EM		Score sistémico (≥ 7) y historia familiar EM= EM*
Ao ($Z \geq 2$) y Score sistémico (≥ 7) = EM*		Ao ($Z \geq 2$) en > 20 años o Ao ($Z \geq 3$) en < 20 años y historia familiar EM= EM*
LC y FBN1 con conocida asociación a Ao = EM		
<p>LUXACION CRISTALINO FAMILIAR LC con o sin afectación sistémica y con FBN1 no asociada a afectación aórtica o ausencia FBN1. fenotipo MASS Ao ($Z < 2$) y Score sistémico (≥ 5 con al menos un hallazgo esquelético) sin LC SINDROME DE PROLAPSO VÁLVULA MITRAL PVM y Ao ($Z < 2$) y Score sistémico (< 5) sin LC EM*: diagnóstico en ausencia de datos de SLD, ED tipo IV, y SGS, realizando si procede TGFBR1 y 2, COL3a 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 Loey-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 protusión 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. Protocolo de seguimiento sugerido en EM (3)

Evaluación en la primera consulta y Recomendaciones iniciales
<p>1 - Evaluación diagnóstica inicial, aplicar los criterios de Ghent modificados. Historia clínica y exploración física completa.</p> <p>2 - Dar información verbal y escrita personalizada y recomendaciones.</p> <p>3 - Realizar consejo genético, Arbol genealógico y recomendación de estudio familiar.</p> <p>4 - Inicio de tratamiento con betabloqueantes: propranolol para conseguir FC 110 lpm en ejercicio. Se puede mejorar cumplimentación con atenolol. En embarazo utilizar metoprolol o labetalol. Si contraindicación de betabloqueantes o precisa control adicional tensional, se sugiere LOSARTAN.</p> <p>5 - Control estricto factores de riesgo cardiovascular.</p> <p>6 - Profilaxis de endocarditis si estuviera indicada.</p> <p>7 - Exploraciones complementarias iniciales:</p> <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 (Loeys, syndrome de tortuosidad arterial.. etc) • Radiografía tórax, columna y caderas.
Exploraciones complementarias evolutivas y recomendaciones:
<p>1 - Estudio genético</p> <p>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.</p> <p>3 - Examen de aorta completa al menos una vez con <u>TAC/RNM y de forma regular si se ha realizado cirugía aortica</u>, en este caso también se deben explorar troncos supraaórticos.</p> <p>4 - <u>Un examen ocular</u> periódico anual/bianual/según sintomatología.</p> <p>5 - Controles semestrales/anuales en consulta monográfica para vigilancia factores riesgo cardiovascular, recopilación de exploraciones y consejo.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Loeys BL, Dietz HC et al . *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome.*J Med Genet. 2010;47:476-85.
2. Robinson PN, Booms P. *The molecular pathogenesis of the Marfan syndrome.*Cell Mol Life Sci. 2001 Oct;58(11):1698-707.
3. Sánchez Martínez R. *Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. Seminarios de la fundación Española de Reumatología 2011;12(4).*
4. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. *Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome.*Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22:165-89.
5. Josephina A. N. Meester et al. *Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz síndrome.* Ann Cardiothorac Surg 2017;6(6):582-594
6. 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.
7. 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.

SÍNDROME DE EHLERS- DANLOS

Dra. 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 (EDS), incluye un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo, que se caracterizan por hipermovilidad 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 Hipermovilidad, previo tipo III). Se estima una prevalencia del tipo hipermovil, que es el más frecuente, de 1-5/10.000 habitantes; siendo el más grave y el de peor pronóstico el subtipo Vascular o tipo IV, con una prevalencia de 1-9/100.000 habitantes. El resto de subtipos salvo el clásico, son muy infrecuentes y de inicio en el periodo neonatal y primera infancia (tabla 1).

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los subtipos de EDS 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 EDS. 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 EDS 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 EDS (Artrocalasia, Clásico con ruptura vascular, Valvulopatía y superposición de EDS / 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 1 se detallan, los subtipos de EDS descritos en la actualidad, su incidencia estimada, herencia, mutación genética y proteína que codifica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos de EDS, las manifestaciones clínicas principales incluyen diferentes expresiones de hiperlaxitud articular/cutánea y fragilidad de los tejidos.

Hipermovilidad/hiperlaxitud articular: Es una de las manifestaciones más características de estos síndromes, aunque su existencia no se asocia en todos los casos a patología y la mayoría de las veces

se encuentra sin otra sintomatología asociado al Síndrome de Hiperlaxitud Articular Benigna Familiar, a veces indistinguible del SED subtipo hipermovil (3). Por otra parte la hipermovilidad no es exclusiva de estos síndromes y también se haya en otras enfermedades del colágeno como Loeys-Dietz y Enfermedad de Marfan, lo que obliga al diagnóstico diferencial de otras patologías, 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), aumentando la precisión diagnóstica, y excluyendo aquellas formas benignas de hiperlaxitud articular.

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, miopia...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) incluyen afectación corneal, muscular, esquelética específica, periodontal, disautonomía, fatiga crónica y sintomatología digestiva.

DIAGNÓSTICO

Se realiza ante la sospecha clínica por las manifestaciones antes expuestas a través de los criterios propuestos por Malfait et al en 2017 (1), que consta para todos los subtipos de unos criterios mayores, otros menores y unos criterios mínimos para el diagnóstico. Precisan, salvo en el tipo hipermovilidad en el que no se ha demostrado mutación causante, de confirmación molecular, sobre todo en el subtipo vascular. 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. A continuación se presentan los criterios diagnósticos del subtipo más grave (Vascular), en el que un diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico vital, para consultar criterios diagnósticos del resto de los subtipos se aconseja consultar las guías actuales (1).

Criterios diagnósticos de Ehlers-Danlos tipo Vascular (1): Los criterios incluyen las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad con herencia autosómica dominante, que se caracteriza fundamentalmente por manifestaciones secundarias a la fragilidad tisular, que condicionan su peor pronóstico vital, siendo muchas de ellas exclusivas 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 arteriales, ACV en jóvenes, fistulas carótido-cavernosas e incluso rotura coronaria (6).

Criterios diagnósticos mayores: (a) Rotura o disección arterial sin aneurismas; (b) Rotura intestinal; (c) Rotura uterina; (d) Fístula carotido-cavernosa; (e) Historia familiar de ED IV o mutación previa.

Criterios diagnósticos menores: (a) Piel fina y translúcida; (b) Hematomas espontáneos o ante mínimo trauma; (c) Dismorfia facial; (d) Acrogeria; (e) Hipermovilidad de articulaciones pequeñas; (f) Rotura tendón o muscular; (g) Aparición temprana de varicosidades; (h) Keratocono; (i) Neumotorax/hemotorax; (f) Luxación congénita de caderas; (g) Talipes equinovarus; (h) Recesión gingival y fragilidad capilar.

Minimos criterios sugestivos de vEDS: (a) Historia familiar de: Ruptura arterial o disección <40 años, inexplicable ruptura del colon sigmoide, neumotórax espontáneo y (b) Hallazgos sugerentes de EDIV: Pacientes con varios hallazgos menores.

Precisa confirmación molecular por la importante implicación del diagnóstico. La ausencia de mutaciones patológicas, no excluye el diagnóstico pero obliga a buscar diagnósticos alternativos.

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 cual es 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 y/o Sanger y en formas con clínica muy superpuestas sobre todo con hábito marfanoide incompleto, que precisan

diagnóstico diferencial con otras enfermedades del colágeno se recomiendan paneles más amplios, que incluyan entre otros según las manifestaciones clínicas predominantes: FBN1, TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYLK, ACTA2, MYH11, COL3A1, SLC2A10 y COL1A1. Ante sospecha clínica alta del subtipo vascular, se aconseja ampliar el estudio con técnicas de MLPA 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 Tipo hiperlaxitud, los diagnósticos alternativos y las categorías diagnósticas incluyen, pero no se limitan a 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 Loews-Dietz, y resto de enfermedades tipo Marfan o relacionadas en pacientes con hábito marfanoide. La exclusión de estas consideraciones debe basarse en antecedentes, examen físico y / o pruebas genéticas moleculares, como se indica.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

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 EDS (4).

Recomendaciones asistenciales específicas a los pacientes con EDS 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. Clasico	1-9/100.000	130000	AD	COL5A1 COL1A1c.934C>T,p.(Arg312Cys)	Colágeno V Colágeno tipo I
2. Clasico-like	>1/1000000	606408	AR	TNXB	Tenascina XB
3. Cardiaco-valvular	>1/1000.000	225320	AR	COL1A2	Colágeno tipo 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 tipo I
5. Hipermovil	1-5/10.000	130020	AD	Desconocido	Desconocido
6. Artrocalasia	<1/1000.000	130060 /617821	AD	COL1A1 y COL1A2	Colágeno tipo I
7. Dermatoparaxis	<1/1000.000	225410	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
8. Cifoesciolótico	Desconocida	22540	AR	PLOD1 FKPD14	LH1 FKBP22
9. Cornea de Brittle	>1/1000.000	229200 / 614170	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10. Espondilodislásico	>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 oAD	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><u>Criterios mayores:</u></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><u>Criterios menores:</u></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 (pejequicondilitis, 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 diagnosticara 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>

BIBLIOGRAFÍA

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, Hypermobility Type. 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

Mora Luján JM
Riera-Mestre A

*Unidad de THH. 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*

Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna

INTRODUCCIÓN

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) ó Enfermedad de Rendu-Osler-Weber presenta una incidencia entre 1/5.000-8.000 habitantes y está catalogada como una Enfermedad Minoritaria (ORPHA:774). 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. Ambas son proteínas de la pared celular y forman parte de la Familia del Factor Transformante de crecimiento β (TGF- β), que interviene en las vías de señalización vascular, influyendo en la regulación de la angiogénesis. Así, alteraciones 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 multifásica, 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 justifiquen una clínica característica: comunicaciones entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas, entre la arteria hepática

y la vena porta y entre la vena porta y las venas suprahepáticas. La clínica que pueden ocasionar son la insuficiencia cardíaca (IC) con gasto cardíaco elevado o por hiperflujo, la colangitis isquémica (ambas sobretodo debidas a comunicaciones entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas) y la hipertensión portal (HTP) (sobretodo debida a comunicaciones entre la arteria hepática y la vena porta), que predominan a partir de la quinta década de la vida y en mujeres. 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.

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 anemización 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 hiperaflujo 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 colangiopancreatografía 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 Barzilay, 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 fístulas 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 1** se resume el manejo de las complicaciones vasculares pulmonares en la THH.

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 en telangiectasias de pacientes con THH, confirmándose 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 al 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.

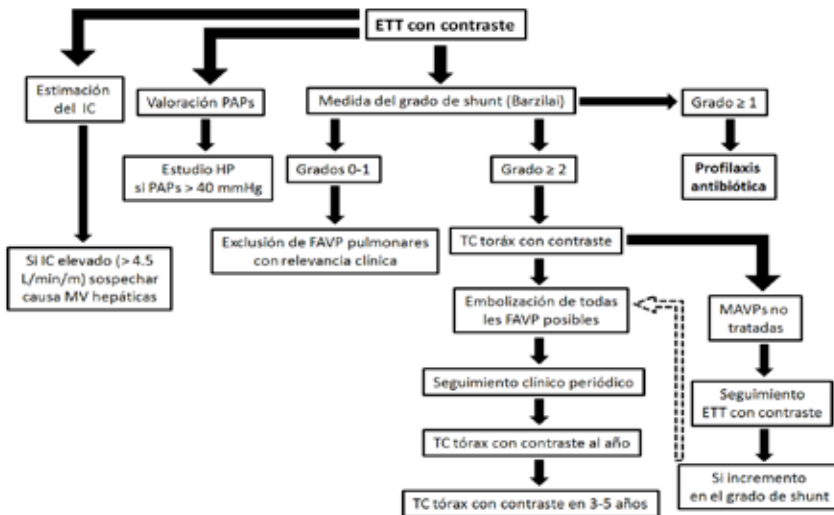
El tratamiento la HP post-capilar con gasto cardíaco elevado, incluye restricción de sal, diuréticos, corrección de la anemia y tratamiento de la fibrilación auricular. En pacientes refractarios al tratamiento médico puede considerarse la indicación de trasplante hepático. En pacientes bien caracterizados 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, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. *HHT Foundation International – Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia*. *J Med Genet* 2011;48:73–87.
3. 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; for

- the RiHHTa Investigators of the Minority Diseases Working Group from the Spanish Society of Internal Medicine. Computerized registry of patients with Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia (RiHHTa Registry) in Spain: objectives, methods, and preliminary results. *Rev Clin Esp* 2018 Sep 1. doi: 10.1016/j.rce.2018.07.002.
4. Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J. Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia in adult patients. *Med Clin* 2018 (en prensa)
 5. Alsina-Sanchis 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;38:1216-29.
 6. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagia telangiectasia. *Laryngoscope* 2010; 120:838-43.
 7. Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Goodenberger D. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 1991;68: 1507-10.
 8. 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.

FIGURA 1. Algoritmo para el cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las FAVP en la THH.



ETT: ecocardiografía transtorácica; HP: hipertensión pulmonar; IC: índice cardíaco; FAVP: fístulas arteriovenosas pulmonares; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TC: tomografía computarizada.

Adaptado de Riera-Mestre A, et al. Med Clin 2018

ESCLEROSIS TUBEROSA

Dra. Montserrat Morales

Servicio de Medicina Interna

CSUR de Errores Congénitos del Metabolismo

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La esclerosis Tuberosa (ET) o complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético, de carácter autosómico dominante, caracterizado por una predisposición para la formación de tumores benignos (hamartomas) en múltiples órganos, está clasificado dentro de los síndromes neurocutáneos. 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.

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.

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.

Alteraciones cognitivas, psiquiátricas y del neurodesarrollo: Para agrupar estas alteraciones actualmente se usa el acrónimo TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders). 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.

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.

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 sólo 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 puede unir varias formando las llamadas placas fibrosa cefálica.

- Placa de chagrín: en el 54% de los pacientes. Son placas sobre-elevadas, 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.

Manifestaciones pulmonares: El síntomas más frecuente es la linfangiomatosis pulmonar (LAM) que afecta exclusivamente a mujeres en edad adulta, entre la 3ª y 5ª décadas de vida. Lo padecen entre el 30-35% de las mujeres, raramente produce síntomas.

Manifestaciones cardiacas: presencia de rabiomiomas 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.

Oftalmológicas: hamartomas retinianos que pueden ser bilaterales y no suelen dar síntomas.

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	3/1	Lesiones cutáneas en confetti Fibromas intraorales Muecas en el esmalte dental	2 2 3
	Máculas hipomelanóticas	3, >5mm		
	Placas de chagrin	1		
	Fibroma ungueal	2		
Ojos	Hamartomas retinianos	2	Parches acrómicos retinianos	1
Cerebro	Displasias corticales *	3		
	Nódulos subependimarios (SEN).	3		
	Astrocitoma de células gigantes subependimario (SEGA)	1		
Riñón	Angiomiolipomas†	2	Múltiples quistes renales	
Corazón	Rabdomioma	1		
Pulmón	Linfangioleiomiomatosis†	1		

*Si aparecen tuberidades 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 no hay cambios en la clínica. 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, y en función de las lesiones y su tamaño decidirse por eco abdominal, resonancia o TC abdominal.

Seguimiento neumológico. Necesario en mujeres mayores de 18 años por la posible presencia de LAM. 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 susceptible 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 las 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 angioliomas renales asintomáticos con un crecimiento mayor a 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 embolígenos o de resección quirúrgica que en ciertos casos pueden estar indicados. En el caso de hemorragia aguda se debe realizar embolectomía.

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 en función de resto de comorbilidades.

Afectación cutánea: No hay evidencia suficiente para recomendar excisión, 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 asociada a ET. Es importante que el manejo de estos fármacos sea por médicos acostumbrados a su uso, dadas 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

Dra. Cecilia Muñoz Delgado

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Marc Moltó Abad

Servicio de Genética Clínica

Unidad de Enfermedades Minoritarias

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno genético neurocutáneo, clínicamente heterogéneo y causado por mutaciones en un gen supresor de tumores llamado neurofibromina 1, que está situado en la región cromosómica 17q11.2. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa. Hasta en un 50% de los casos se produce por mutaciones de novo. Su prevalencia estimada es de 1/3.000 nacidos vivos. Afecta a varones y mujeres por igual.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de múltiples manchas de café con leche, pecas axilares e inguinales, neurofibromas cutáneos y hamartomas del iris (nódulos de Lisch). Alrededor de la mitad de las personas con NF1 tienen neurofibromas plexiformes. 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.

Entre sus manifestaciones también se encuentran los tumores intracraneales y el desarrollo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Por lo general, el desarrollo intelectual en estos pacientes no está gravemente afectado pero hasta en el 50% de los casos tienen dificultades del aprendizaje. Además el riesgo global de desarrollar cáncer es más elevado que en la población general.

FISIOPATOLOGÍA

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, se trata una enfermedad hereditaria, con patrón de herencia autosómico dominante, pero hasta en el 50% de los casos se dan mutaciones de novo. Está causada por mutaciones en el gen supresor de tumores NF1. Este gen NF1 está localizado en el cromosoma 17q11.2 y codifica a una proteína denominada neurofibromina. Esta proteína funciona, en parte, como un regulador negativo del proto-oncogen Ras, que es 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). Esta mutación tiene una penetrancia completa.

Hay que destacar que la enfermedad tiene una gran variabilidad clínica, incluso en miembros de una misma familia, lo que condiciona que clínicamente haya muchas diferencias entre unos pacientes y otros (esto va a condicionar que al establecer el diagnóstico prenatal no se pueda predecir la gravedad de la enfermedad). Esta variabilidad se cree que es el resultado de una combinación de factores genéticos, no genéticos y azar; todo ello dificulta la realización de una correlación genotipo-fenotipo.

A pesar de lo anteriormente descrito, se han demostrado varias asociaciones, como un fenotipo más leve con afectación pigmentaria en los pacientes con la mutación c.2970-2972 del AAT (p.M990del); 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; mutaciones missense que afecten al codón Arg1809 en el exón 29 del gen NF1 presentan ausencia de neurofibromas, pero con presencia de problemas del aprendizaje, talla corta, numerosas manchas café con leche con múltiples y estenosis pulmonar. 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.

CLÍNICA

	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 xantjuvenil 	0-2 a. 5-8 a. Adolescencia-adultos
Manifestaciones oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Pecas coroides. • Gliomas del nervio óptico. • Hamartomas del iris (Nódulos de Lisch) à visibles en casi todos los adultos 	Cualquier edad (> prevalencia con la edad) Menores de 7 a. 5-10 a.
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, en relación con tumores cerebrales). Dolor (relación con neurofibromas plexiformes à primer signo de transformación maligna).	2-10 a. Cualquier edad
Manifestaciones músculoesqueléticas	<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. 	Congénita 0-2 a. 6-10 a.
Afectación vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión (puede ser esencial o secundaria a estenosis de a.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 telangiectásicos/SD. Moya Moya 	Cualquier edad.
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromas cutáneos y subcutáneos (descritos arriba) • Neurofibromas plexiformes (50% de los pacientes); crecimiento en infancia y adolescencia, estabilidad en edad adulta. • Tumores malignos de la vaina del n.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 n.óptico (descrito arriba). • Tumores cerebrales (gliomas del tallo cerebral y cerebelosos tienen curso menos agresivos 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 no NF1), cáncer de mama en mujeres menores de 50 a (mayor mortalidad). 	Niños o adolescentes
Afectación cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis válvula pulmonar. • Defectos cardiacos congénitos (más en la delección completa del gen NF1). 	
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha descrito en casos muy raros compromiso de la vía aéreas por neurofibromas mediastínicos, casos de hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar bullosa. 	

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de la enfermedad, 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:

- Seis o más manchas “café con leche”, iguales o mayores de 5 mm en pacientes pediátricos y de 15 mm de diámetro en pacientes adultos.
- Dos o más neurofibromas cutáneos/subcutáneos o un neurofibroma plexiforme.
- Presencia de efélides o pecas en regiones axilar o inguinal.
- Glioma del nervio óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
- Lesión ósea definida como displasia del esfenoideas o adelgazamiento de la región cortical de los huesos largos con presencia o ausencia de pseudoartrosis.
- Un familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) diagnosticado de NF1.

De forma rutinaria no es necesario realizar el estudio genético para el diagnóstico de la enfermedad. En algunos casos este estudio genético si estaría indicado, como en el caso de personas en las que se sospecha NF1, pero que todavía no cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de la misma; en niños con tumor grave, en el que el diagnóstico podría condicionar el manejo del paciente o de cara al estudio prenatal o preimplantacional.

En cuanto al diagnóstico diferencial, habría que realizarlo, entre otras, con las siguientes patologías:

- Sd. Legius.
- Neurofibromatosis tipo 2.
- Schwannomatosis.
- SD. múltiples manchas de “café con leche” de herencia autosómica dominante (con diagnóstico negativo de NF1).
- Sd. Noonan con léntigos múltiples/Sd. Noonan.
- Síndrome McCune-Albright.
- Síndrome de Proteus.
- Piebaldismo.
- Miofibromatosis infantil.

TRATAMIENTO

Una vez que se disponga del diagnóstico de la enfermedad (clínico, genético o ambos), se podrá plantear la realización de pruebas complementarias dirigidas a la clínica que presente cada paciente (no hay claro consenso en la realización de pruebas de imagen de screening en pacientes asintomáticos).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, va dirigido a la afectación que presente el paciente. Si el paciente presenta déficits cognitivos o del aprendizaje deben estimularse dichas áreas mediante ayudas académicas, terapia ocupacional... 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, obteniendo buenos resultados en este campo el láser.

Si se trata de neurofibromas plexiformes, la extirpación quirúrgica es muy compleja y los resultados no suelen ser satisfactorios, debido a la relación íntima del neurofibroma con el nervio. A este respecto, dadas las limitaciones terapéuticas disponibles hasta el momento, hay varios ensayos clínicos en curso, el más prometedor con Selumetinib. También se ha ensayado con Imatinib e interferón pegilado.

Con respecto a los gliomas del nervio óptico, laprimera opción terapéutica es la quimioterapia. La cirugía se reserva para aquellos pacientes que hayan perdido la visión, principalmente con fines estéticos. La radioterapia no está indicada por la posible inducción de SD. Moya Moya vs otras secuelas.

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.

El tratamiento de los tumores malignos de la vaina del nervio periférico consiste en la resección quirúrgica con márgenes libres, asociando radioterapia adyuvante. El uso de la quimioterapia para TMVNP de alto grado no reseca también está bajo investigación.

Hay controversia con respecto al tratamiento de las manifestaciones óseas; se ha descrito que los bifosfonatos pueden ser beneficiosos, pero de forma poco notable. El tratamiento con calcio y vitamina D por sí solos, no parecen aumentar la densidad ósea estos pacientes.

A destacar que durante el embarazo los neurofibromas pueden aumentar en número y tamaño, debido a la influencia hormonal, por lo que las pacientes gestantes deben recibir un seguimiento estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angela C. Hirbe, David H. Gutmann. *Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol* 2014; 13: 834–43.
2. JM Friedman. *Neurofibromatosis 1. GeneReviews® [Internet]. Initial Posting: October 2, 1998; Last Revision: May 17, 2018. Available form: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/?report=classic>.*
3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet [Internet]. 2006;44(2):81–8. Available from: <http://jmg.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jmg.2006.045906>*
4. Orphanet: *Neurofibromatosis tipo 1 [Internet]. [cited may 2018]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=636.*

5. *Neurofibromatosis type 1 (NF1): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis- UpToDate [Internet]. [cited may 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?csi=c4da3697-81bc-433c-a103-751ae628c6e2&source=contentShare>*
6. *Neurofibromatosis type 1 (NF1): Management and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited may 2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis?source=search_result&search=neurofibromatosis tipo 1&selectedTitle=2~125](https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis?source=search_result&search=neurofibromatosis%20tipo%201&selectedTitle=2~125)*
7. Terry AR, Barker FG, Leffert L, Bateman BT, Souter I, Plotkin SR. *Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: A population-based study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2013;209(1):46.e1-46.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.029>*

ALCAPTONURIA

Dra. Cecilia Muñoz Delgado

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 uno de las principales enfermedades englobadas dentro de ese término.

Resulta del déficit de la enzima homogentisato dioxigenasa (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 hereda con un patrón de herencia autosómico recesivo. El gen que codifica la proteína deficitaria (HGD) se encuentra en el cromosoma 3q13-q33. 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 de ácido homogentísico a ácido maleilacetoacético. Cuando se produce el déficit enzimático, se produce acumulación de ácido homogentísico (HGA) en 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 sacroilíaca.➤ 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 o 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, colocación oscura de la orina o de zonas como la esclera y pabellón auricular, y artrosis.

El diagnóstico de alcaptonuria se basa en la detección de una cantidad significativa de HGA en una muestra de orina por cromatografía de gases-análisis de espectrometría de masas. La cantidad de HGA excretada por día en personas con alcaptonuria suele ser de entre uno y ocho gramos (una muestra de orina normal de 24 horas 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 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.

TRATAMIENTO

Inicialmente antes del tratamiento se recomienda realizar diferentes estudios para objetivar la extensión de la enfermedad. De esta forma, se recomienda la realización de 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 esta, se valorará solicitar las pruebas complementarias que correspondan); prueba de imagen dirigida a la búsqueda de cálculos en la vía urinaria y ECG + ETT 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 estrictión 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 95%, si bien es cierto que no se han demostrados los beneficios clínicos derivados de este descenso (sí enlentecimiento del daño valvular cardiaco, pero no mejoría de funcionalidad musculoesquelética). Por el momento se desconoce si el tratamiento precoz previo al desarrollo de los síntomas musculoesqueléticos sería beneficioso.

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 (incluido el trabajo manual pesado o los deportes de alto impacto).

- En cuanto a la afectación cardíaca, la valvulopatía puede requerir reemplazo valvular.
- El tratamiento de los cálculos en la vía urinaria se trata 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://www.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]: 30 mayo 2018. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=411&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=alcaptonuria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Alcaptonuria&title=Alcaptonuria&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=411&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=alcaptonuria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Alcaptonuria&title=Alcaptonuria&search=Disease_Search_Simple)*

5. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT et al. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Annals of the rheumatic disease*. 2016 Feb;75(2):362-7
6. Milan AM, Hughes AT, Davison AS, et al. The effect of nitisinone on homogentisic acid and tyrosine: a two-year survey of patients attending the National Alkaptonuria Centre, Liverpool. *Annals of clinical biochemistry*. 2017 May;54(3):323-330.
7. Jeannette L. Usher, David B. Ascher, Douglas E. V. Pires, 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; 24: 3–11.

ENFERMEDAD DE LESCH NYHAN Y FORMAS VARIANTES

Dra. R. Torres Jiménez

Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz (FIBHULP), IdiPaz, Madrid, y CIBERER, ISCIII

Dr. J. García Puig

Unidad Metabólico-Vascular. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La deficiencia congénita de la actividad del enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) ocasiona hiperuricemia e hiperuricosuria acompañadas de un espectro continuo de manifestaciones neurológicas, que dependen de la gravedad del defecto enzimático. Estas manifestaciones van desde la clásica enfermedad de Lesch-Nyhan, caracterizada por severa distonía generalizada de acción, coreatetosis y balismo, déficit cognitivo y de atención, automutilación y macrocitosia, hasta variantes parciales en las que la sintomatología neurológica puede estar ausente. El enzima HPRT interviene en el metabolismo de las purinas reciclando las bases púricas hipoxantina y guanina para, con la adición de el esqueleto fosforribosil-pirofosfato (PRPP), dar lugar a inosina monofosfato (IMP) o guanosina monofosfato (GMP). La prevalencia de la enfermedad se ha estimado en 1/235.000 nacidos vivos en España.

FISIOPATOLOGÍA

La deficiencia enzimática se debe a mutaciones en el gen HPRT1 que codifica la síntesis de la proteína HPRT, y que está localizado en el brazo largo del cromosoma X. El trastorno se hereda ligado al cromosoma X y, por tanto, los pacientes son mayoritariamente varones. Sin embargo, se han descrito varios casos de niñas con la enfermedad de Lesch-Nyhan documentados genéticamente. La mayor parte de estos casos se deben a la coincidencia de una inactivación aleatoria del cromosoma X que no lleva la mutación del gen HPRT1. Hasta ahora se han descrito más de 600 mutaciones distintas en pacientes con deficiencia de HPRT. Dichas mutaciones son muy heterogéneas y se encuentran dispersas por todo el gen y, aunque hay algunas discrepancias, parece existir una cierta correlación genotipo-fenotipo.

de sujetar la cabeza ni sostenerse sentado. Al final del primer año aparecen los signos extrapiramidales. La distonía es generalizada, afectando a miembros superiores e inferiores e impidiendo la deambulación y acompañada de movimientos involuntarios tipo coreoatetosis y balismo, que son escasos en el reposo y suelen aparecer con el movimiento voluntario o el estrés, opistótonos y espasmos extensores del tronco. Aparecen disartria y disfagia y son frecuentes los vómitos y el reflujo gastroesofágico. En general, presentan un retraso mental entre leve y moderado con un acentuado déficit de atención. Además, presentan alteraciones del comportamiento, con conductas autolesiva y agresiva-destrucciona severas. La manifestación neurológica más llamativa de la enfermedad de Lesch-Nyhan es la tendencia compulsiva a la automutilación. La conducta agresiva hacia los demás es menos llamativa por su incapacidad motora pero también es frecuente. La automutilación no es patognomónica pero la autoagresión con pérdida tisular es bastante característica de la enfermedad de Lesch-Nyhan. Puede comenzar tan pronto aparecen los primeros dientes con la mordedura de labios y dedos. También pueden morderse la lengua y los carrillos, y golpearse la cabeza, piernas y brazos contra obstáculos. El comportamiento se puede dirigir a padres o cuidadores con lenguaje inadecuado, escupiendo o golpeando. Evoluciona con períodos de mayor y menor intensidad. La teoría más aceptada es que se trata de un comportamiento de tipo obsesivo-compulsivo. Las autolesiones resultan dolorosas para el paciente por lo que el propio enfermo solicita sujeciones que le impidan lesionarse y se siente aliviado cuando se le proporcionan. En la polisomnografía, el patrón de sueño suele estar alterado, pueden presentar apnea del sueño y, en ocasiones, muestra súbita

que se ha adscrito a un origen respiratorio. También se pueden presentar crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas. Los pacientes con formas variantes de la enfermedad de Lesch-Nyhan, o deficiencia parcial de HPRT, presentan una afectación neurológica muy variada. En las formas más severas, los enfermos evidencian un importante retraso psicomotor ya en el primer año de vida que hace muy difícil su diferenciación con la enfermedad de Lesch-Nyhan. En estos pacientes la distonía es severa y generalizada e impide la deambulación, sin embargo, no muestran tendencia a la automutilación, aunque pueden presentar alguna alteración en el comportamiento con ideas autodestructivas o compulsiones que les obligan a tirar objetos. En las formas variantes intermedias la distonía está presente en forma moderada o leve y se manifiestan en forma de marcha distónica y disartria, acompañadas de movimientos involuntarios. Aunque en ocasiones el déficit cognitivo no es aparente, los pacientes con formas variantes asociadas a manifestaciones neurológicas severas o intermedia, pueden presentar un retraso mental leve, con déficit de atención. En las formas variantes más leves las manifestaciones neurológicas motoras, cognitivas y de comportamiento son clínicamente inaparentes aunque puede detectarse ciertos defectos menores (déficit de atención, trastorno obsesivo, distonía desencadenada por el ejercicio extenuante etc.) con exámenes muy específicos.

Alteraciones hematológicas: La presencia de macrocitosis, acompañada en ocasiones de anemia leve, es característica de la enfermedad de Lesch Nyhan y aparece en etapas tempranas. Está también presente en las formas variantes severas o intermedias pero, sin embargo, está ausente en las formas variantes más leves.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista bioquímico, el déficit de HPRT se caracteriza por hiperuricemia por sobreproducción de ácido úrico, con un aumento de la excreción urinaria de urato. Esto la distingue de la mayoría de los enfermos con gota primaria que suelen ser infraexcretores. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de una actividad HPRT descendida o ausente en hemolisado acompañada de un incremento de la actividad APRT. El diagnóstico molecular pretende hallar la mutación responsable del defecto enzimático en cada caso particular y nos será muy útil para poder realizar el diagnóstico de portadora y, en caso de embarazo, el diagnóstico prenatal.

Las mujeres portadoras de la deficiencia de HPRT suelen ser asintomáticas, y, contrariamente al 50% que cabría esperar, su actividad enzimática HPRT en hemolisado es normal. El diagnóstico debe realizarse preferentemente mediante métodos genéticos. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante la determinación enzimática o el diagnóstico genético en vellosidad corial o en células del líquido amniótico.

TRATAMIENTO

Sobreproducción de ácido úrico: El aumento de ácido úrico se trata con fármacos hipouricemiantes del tipo de los inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol o febuxostat). Los hiperuricosúricos están contraindicados porque aumentan el riesgo de litiasis renal. También se debe alcalinizar la orina con bicarbonato o citrato sódico para disminuir la precipitación de ácido úrico. La inhibición

de la síntesis de ácido úrico se acompaña en estos enfermos de un gran aumento de los niveles de xantina en orina y este compuesto, muy insoluble, puede precipitar ocasionando litiasis renal. Por ello, deben realizarse determinaciones periódicas de los niveles de xantina en orina y adecuar la dosis del hipouricemiente según su concentración. Este tratamiento consigue controlar la artritis gotosa y la nefropatía por ácido úrico, las dos únicas manifestaciones clínicas subsidiarias de un tratamiento eficaz. En algunos enfermos con fracaso renal agudo obstructivo o con mal control se puede emplear rasburicasa, una uricasa purificada del hongo *Aspergillus flavus*, que transforma el ácido úrico en alantoína, un compuesto muy soluble. Su uso permite descender de forma dramática las concentraciones de ácido úrico sin incrementar las concentraciones de xantina. Sin embargo, la aparición de anticuerpos, su administración intravenosa y su corta vida media (18 h) son un inconveniente para el tratamiento crónico.

Manifestaciones neurológicas: De entre los fármacos antidistónicos, los que han resultado más útiles, en nuestra experiencia, son los inhibidores del ácido gamma amino butírico, como el baclofén, y las benzodiazepinas, aunque su efecto es limitado. En algunos casos con grave espasticidad ha sido útil el uso de baclofén intratecal. El tratamiento es fundamentalmente rehabilitador y debe incluir el manejo de la disartria y la disfagia. En ocasiones, la disfagia puede ser tan severa que obligue a la alimentación mediante gastrostomía. Las alteraciones del comportamiento deben ser tratadas con una combinación de restricciones físicas, tratamiento farmacológico y conductual. La risperidona o la gabapentina pueden ser útiles para atenuar las manifestaciones autolesivas. El

estrés aumenta las conductas autolesivas por lo que se debe evitar cualquier situación que aumente la ansiedad y no deben emplearse las terapias aversivas. Sin embargo, el tratamiento principal de esta conducta son las restricciones físicas para proteger a los pacientes de sí mismos. Por ejemplo, las férulas que limitan la movilidad del codo impiden la posibilidad de morderse los dedos y las guardas dentales impiden la mordedura de labios y encías. Los pacientes piden las restricciones y se muestran inquietos y nerviosos si se las retiran. La inyección de toxina botulínica también se está mostrando eficaz para evitar las mordeduras y, en los casos más resistentes, está indicada la extracción de todos los dientes para evitar la destrucción de la lengua y los labios. Aunque, en algunas publicaciones se han mostrado resultados positivos con la técnica de la estimulación cerebral profunda, en nuestra experiencia los resultados no han sido satisfactorios. No se puede descartar que los trastornos motores impidan un adecuado aprendizaje que influya sobre la evaluación de su nivel intelectual, por lo que no debe descuidarse la enseñanza en estos pacientes (lectura, sumas, manejo de ordenadores etc.) que favorezcan su desarrollo personal y su integración social.

Alteraciones hematológicas: La anemia suele ser leve y no responde a los suplementos de fólico o vitamina B12. Los pacientes con enfermedad de Lesch Nyhan presentan con frecuencia deficiencia de hierro a causa de sus problemas alimenticios. Esta ferropenia puede enmascarar la presencia de macrocitosis y debe ser investigada y tratada con suplementos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, Ramos TH, Arcas JM, Buno AS, O'Neill P. *The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 102-112.*
2. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, Gonzalez-Alegre P, Neychev V, Torres RJ, Dulac O, Desguerres I, Schretlen DJ, Robey KL, Barabas G, Bloem BR, Nyhan W, De Kremer R, Edey GE, Puig JG, Reich SG; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. *Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. Brain. 2006; 129: 1201-17.*
3. Torres RJ, Puig JG: *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch Nyhan Syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:48.*
4. Torres RJ, Prior C, Puig JG: *Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. Metabolism 2007; 56: 1179-1186.*
5. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A, Laróvere LE, Chen CJ, Cossu A, Wu CH, Sampat R, Chang SJ, de Kremer RD, Nyhan W, Harris JC, Reich SG, Puig JG; *for the Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. Brain. 2010; 133: 671-89.*
6. Cakmakli HF, Torres RJ, Menendez A, Yalcin-Cakmakli G, Porter CC, Puig JG, Jinnah HA. *Macrocytic Anemia In Lesch-Nyhan Disease and its Variants. Genet Med 2018 (in press).*

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Dr. 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. Una revisión más moderna no es tan taxativa, 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”, especialmente 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-). La mayoría de estas entidades tienen un sustrato genético (monogénicas), pero existen algunas enfermedades no hereditarias que comparten un similar sustrato inmunopatogénico y manifestaciones clínicas, 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 asquenazis, 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 criopirino patías o CAPS engloba a tres enfermedades: el síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular (CINCA o NOMID), el síndrome de Mucke-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.

La mayoría de pacientes debutarán en edad infantil, pero en torno 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, y la secreción de citoquinas (sobre todo IL1 β , pero también IL18 y TNF), a través un complejo multiproteico denominado inflamasoma.

Los síndromes autoinflamatorios hereditarios son consecuencia de mutaciones en proteínas que participan en la regulación de la producción de IL1 β , que acabarán induciendo un aumento de la secreción de esta potente citoquina con actividad proinflamatoria y pirogénica.

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. Dichos brotes, siempre se acompañan de una respuesta inflamatoria en las pruebas de laboratorio, con neutrofilia, aumento de la proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación globular.

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 si no 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 hacer una búsqueda básica, pero activa, de esta complicación en las revisiones de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

En la página web de Infevers pueden consultarse las mutaciones de las EAI conocidas que tienen un gen identificado (<http://fmf.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 Génova, 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).

Se debe evitar 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). Desde que Goldfinger usó la colchicina, en 1972, para tratar a pacientes con FMF, se ha convertido en la primera línea para prevenir los brotes, si bien no fue aprobada por la FDA para ello hasta el 2009. 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 pueden 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, en el caso de 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. En un ensayo clínico reciente, canakinumab fue 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 en el futuro.

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, 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 Abdominal Meninges Oído interno	Cutánea Oftálmica Articular Abdominal Meninges Oído interno Osea	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?

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR MUTACIÓN DE LA TRANSTIRRETINA

Dra. Cristina Borrachero Garro

Dr. 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/600 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”).

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 Val 50 Met) 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 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 fase avanzadas son evidentes la malabsorción y la desnutrición de los pacientes.
- 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 amiloideo 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.

- 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.

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, déficits 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 complementan el estudio más específico de otros.
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 a 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 duloxetina, 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 limitar la producción de TTR mutada y su depósito en los tejidos. Desde los años 90, la única opción de tratamiento de estos pacientes había sido el trasplante hepático ortotópico (THO), órgano responsable de más del 95% de la TTR sintetizada.

Este tratamiento se reservaba para pacientes estadio I y casos seleccionados de estadio II. Ha demostrado aumentar la supervivencia y frenar la progresión enfermedad en más de dos tercios de los pacientes, con una morbimortalidad periprocedimiento no desdeñable. A partir de 2010 se han puesto en marcha ensayos clínicos de tratamiento médico y ya en 2012 la Agencia Europea del Medicamento aprobó Tafamidis para el tratamiento en pacientes estadio I. (medicamento oral que actúa como estabilizador del tetrámero de la TTR). Se estima que un 66% de los pacientes responden controlando el avance de la enfermedad. Su indicación actual es la polineuropatía, pero se esperan resultados favorables en un ensayo clínico en cardiopatía. Otra vía terapéutica es la terapia con ARN mensajero interferente, que inhibe la síntesis hepática de TTR de forma selectiva (ya ha sido aprobado en 2018 Patisirán, de administración intravenosa) y se espera cercana la aprobación de inotersén (oligonucleótido antisentido), de administración subcutánea. Se beneficiarían pacientes con estadios I y II. Paralelamente existen ya ensayos con otras moléculas similares. De todo lo anterior se puede deducir que los pacientes en estadio III sólo se benefician de tratamiento paliativo. Otros estudios exploran otras moléculas destinadas a eliminar los depósitos tisulares ya establecidos de amiloide, como anticuerpos monoclonales o la combinación de sales biliares y doxiciclina (TUDCA-doxiciclina), con resultados esperables a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams, David, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine* 379.1 (2018): 11-21.
2. Planté-Bordeneuve, Violaine, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of neurology* 264.2 (2017): 268-276.
3. Plante-Bordeneuve, Violaine. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *Journal of neurology* 265.4 (2018): 976-983.
4. González-López, Esther, Ángela López-Sainz, and Pablo García-Pavía. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. *Progreso y esperanza. Revista Española de Cardiología* 70.11 (2017): 991-1004.
5. Adams, David, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology* 29.Suppl 1 (2016): S14.
6. Waddington Cruz, Márcia, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 23.3 (2016): 178-183.
7. Pavía, Pablo García, Francisco Muñoz-Beamud, and Carlos Casasnovas. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina. *Medicina clínica* 145.5 (2015): 211-217.
8. Ando, Yukio, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases* 8.1 (2013): 31.
9. Coelho, Teresa, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy A randomized, controlled trial. *Neurology* 79.8 (2012): 785-792.
10. Munar-Qués, M. Polineuropatía amiloidótica familiar o enfermedad de Corino Andrade. *JANO* 68.1.559 (2005): 1134.

LIPODISTROFIAS

Dr. José Salvador García Morillo

Médico Adjunto de Medicina Interna

Coordinador de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Sistémicas y Minoritarias

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Dr. Francisco Javier Nieto García

Médico Residente de Medicina Interna

Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Sistémicas y Minoritarias

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 correcto 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 mucho 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 va 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 reguladoras 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 graso 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:

- **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, sólo 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.

- **Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA) o Enfermedad de Lawrence:** el inicio de la pérdida de grasa subcutánea en pacientes con LGA 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, pero en algunos de ellos, algunas áreas del cuerpo, como la grasa intraabdominal y de la médula ósea, se libran. 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.

- **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) 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, la pubertad o más tarde. 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.

- **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 craneo-caudal). Las complicaciones metabólicas generalmente no se ven. 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.

Además las lipodistrofias pueden formar parte del espectro clínico de otros síndromes o entidades, que es importante 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, el Dr. Torrelo) y el síndrome de Nakajo-Nishimura: se caracterizan por lesiones similares a las de la perniosis 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 lipodistrofia relacionada con HAART son más comunes, y hay que interrogar a los pacientes en este sentido.

ETIOPATOGENIA Y GENETICA

AUTOSÓMICAS RECESIVAS		
Tipo	Subtipo (gen)	Base molecular
Lipodistrofia congenita generalizada (LCG)	CGL1 (AGPAT2) CGL2 (BSCL2) CGL3 (CAV1) CGL4 (PTRF)	Los AGPAT son enzimas clave requeridas para la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos
Displasia mandíbulo-acral (MAD)	Tipo A (LMNA) Tipo B (ZMPSTE24)	Mutaciones de LMNA pueden alterar la función nuclear y provocarla muerte celular prematura en muchos tejidos.
Síndromes Autoinflamatorios	JMP (PSMB8) CANDLE (Desconocida)	Alteraciones mediadas por el inmuno-protesoma.
Lipodistrofia parcial familiar (FPL)	(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.
Síndrome de SHORT	(Desconocida)	Se observa una pérdida variable de grasa sc.

AUTOSÓMICAS DOMINANTES		
Tipo	Subtipo (gen)	Base molecular
Lipodistrofia parcial familiar (FPL)	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. PPAR γ 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.
Síndrome Progeroide Atípico	(LMNA)	Diferentes mutaciones heterocigóticas mayormente de novo en LMNA causan disfunción nuclear.
Progeria Hutchinson-Gilford	(LMNA)	Mutaciones específicas de novo de LMNA inducen empalmes y acumulaciones anormales de prelaminafarnesilada truncada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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: deben ser considerados en las formas genéticas hereditarias, sobre todo en familias con mutaciones específicas LMNA asociadas con cardiomiopatía y arritmias.

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. Partiendo de ese punto, las medidas destinadas al tratamiento incluyen la dieta, ejercicio, metreleptina, control de comorbilidades...

- **Dieta:** la mayoría de pacientes se benefician de una dieta a base de macronutrientes, con restricción calórica (disminuir anomalías metabólicas) 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. Un punto a tener en cuenta es que 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 siendo de preferencia 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 la actividad física, puesto que disminuye las complicaciones metabólicas. Deben monitorizarse los pacientes con cardiomiopatía.
- **Metreleptina:** la metreleptina (metionil-leptina recombinante humana) es el único fármaco aprobado para las lipodistrofias. Es de uso indicado en EEUU y Japón, pero en Europa solo se acepta el uso compasivo. No hay límite de edad, pudiendo iniciarse desde los 6 meses de vida.
- **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 (requiere monitorizar por riesgo de hipoglucemia). También disminuye los triglicéridos hasta un 60% en el primer año, junto con la disminución de colesterol LDL (no interfiere en HDL). A nivel clínico disminuye esteatosis hepática, la hipertransaminasemia y su abandono se asocia 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, la regulación de la menstruación y reduciendo la infertilidad. En hombres aumenta la secreción de testosterona.
- **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 en uso compasivo.

Tratamiento de comorbilidades:

- 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.
- 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.
- Hipertensión: los IECAs son de primera elección cuando existe diabetes asociada, junto con los ARA-II.
- Enfermedad hepática: los ácidos cólicos no reducen la esteatosis, en cambio si han demostrado beneficios la dieta, ejercicio, vitamina E y las pioglitazonas.
- 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.

INMUNODEFICIENCIAS

Dr. Santiago Rodríguez Suárez

Dr. Víctor Manuel Sáñez Montagut

Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias

Unidad de Gestión Clínica de Atención Médica Integral (UCAMI)

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos hereditarios (mayoritariamente de carácter autosómicos recesivos) que ocasionan un defecto del desarrollo o una disfunción del sistema inmunológico. Puesto que la función primordial de éste es defendernos de los antígenos que no son propios (principalmente los infecciosos) mediante la diferenciación entre los antígenos propios y lo que no lo son, aunque desde el punto de vista clínico se van a caracterizar por las infecciones, también encontraremos autoinflamación, autoinmunidad, alergias y neoplasias.

Las IDP ocurren en más de 1/2000 recién nacidos vivos, con una gran variabilidad entre las diferentes entidades. Así, mientras el déficit selectivo de IgA puede afectar a 1/500 en población caucásica, el grupo de las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) aparecen en alrededor 1/50.000 recién nacidos vivos. De todos modos, se asume que es un grupo de patología ampliamente infradiagnosticada (ciertas revisiones indican que sólo se diagnostican un 10% de las IDP existentes).

Dentro de las IDP, las deficiencias predominantes de anticuerpos suponen más de la mitad de los casos, siendo el siguiente grupo más frecuente las inmunodeficiencias combinadas de células T y B. Afectan más a hombres (por estar muchas de ellas ligadas al cromosoma X) y, aunque pueden presentarse a cualquier edad, lo más frecuente es durante la infancia (el 55% del total de casos), pudiendo hacerlo igualmente en la edad adulta, principalmente en el caso de la inmunodeficiencia común variable (87% de los casos en adultos).

FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

En la actualidad se han descrito más de 250 IDP, de las cuales más de 120 se conoce el defecto genético. Se han propuesto diversas clasificaciones de las IDP. Una de las más representativas fue la propuesta por expertos de la Unión Internacional de la Sociedad de Inmunología (IUIS, International Union of Immunological Societies) en el año 2015, que se basa en el tipo de defecto presente. Ésta divide las IDP en 9 grupos:

1. Inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad humoral y celular.
2. Inmunodeficiencia combinada con asociaciones o características sindrómicas.
3. Deficiencia predominantemente de anticuerpos.
4. Enfermedades de disregulación inmune.
5. Defectos congénitos de fagocitos (en número, en función o ambos).
6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.
7. Síndromes autoinflamatorios.
8. Deficiencia del complemento.
9. Fenocopia de la inmunodeficiencia primaria.

En este apartado recomendamos la consulta del artículo completo: Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. Capucine Picard et al. J Clin Immunol. 2015 Nov;35(8):696-726

CLÍNICA

Las IDP se manifiestan principalmente por infecciones, las cuales pueden presentar una serie de características. Éstas son: la recurrencia, la mayor gravedad (o rápida progresión de cuadros banales), el poder ser producidas por gérmenes oportunistas (micobacterias, nocardia, aspergillus, etc), la cronicidad, una menor respuesta a antimicrobianos y las reacciones adversas a vacunas (infección con vacunas de microorganismos atenuados). El foco u origen de la infección es muy variable, resultando muy interesante la posibilidad de enfocar el posible defecto subyacente en función del tipo de infección que padece el/la paciente (ver tabla 1).

Además de las infecciones hay otra serie de características clínicas que hemos de tener en cuenta, como el patrón familiar (suele existir algún antecedente en la familia), que puede acompañarse de bajo peso y/o talla baja, la posibilidad de tener ausencia del tejido linfoide (ausencia de amígdalas y ganglios en agammaglobulinemias o ausencia de timo en la inmunodeficiencia combinada severa o síndrome de DiGeorge), que pueden presentar un fenotipo clínico característico que puede ayudar a orientar el diagnóstico, que puede asociarse a fenómenos de autoinmunidad (anemia hemolítica, plaquetopenia, vitíligo, lupus eritematoso sistémico o anemia perniciosa) y, en determinados casos, puede existir un mayor riesgo de neoplasia (ver tabla 1).

DIAGNÓSTICO POR NIVELES.

Hemos de realizar una anamnesis completa, incluyendo los antecedentes personales y antecedentes familiares, especialmente de déficits inmunitarios o infecciones de repetición, pero también sobre enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Existen una serie de signos de alarma que nos harán sospechar el diagnóstico de una IDP (ver tabla 2).

Igualmente debemos realizar una exploración minuciosa con objetivo de buscar estigmas de infecciones previas (auscultación pulmonar, alteraciones de la caja torácica, acropaquias, cicatrices timpánicas, aftas, muguet, caries, lesiones cutáneas, etc).

Las pruebas complementarias se deben solicitar de una forma reglada y secuencial, por niveles:

- **Nivel 1.** Estudio básico. Incluiremos un hemograma completo (se recomienda comprobación manual del recuento); inmunoglobulinas; bioquímica con perfiles generales, hepático, renal y lipídico; estudio por imagen, que debe dirigirse a la sospecha clínica y a la búsqueda de secuelas de infecciones pasadas; revisión de cultivos y estudios microbiológicos previos; estudios dirigidos a evidenciar inmunodeficiencias secundarias o adquiridas (virus de la inmunodeficiencia humana, malabsorción-maladigestión, etc).
- En caso de anomalía en las pruebas de nivel 1 o normalidad de las mismas pero alta sospecha diagnóstica, pasaremos al siguiente nivel.

- **Nivel 2.** Se pretende definir analíticamente el tipo de inmunodeficiencia, enfocando los hallazgos anteriores. También es el momento de valorar enfermedades asociadas propias de las IDP.

Alteración del recuento de neutrófilos: en caso de neutropenia (menos de $1.5 \times 10^9/L$) pensar en neutropenia cíclica, tóxica, infecciosa o neutropenia congénita grave (primaria o adquirida) y en caso de neutrofilia absoluta (generalmente mayor a $20 \times 10^9/L$) pensar en déficits funcionales leucocitarios (problemas de adhesión, defectos de función fagocitaria).

Inmunoglobulinas normales o bajas asociadas a infecciones recurrentes por microorganismos encapsulados: medir inmunoglobulinas específicas (antiantígenos proteicos, como antitétanos; antivíricos, como antirubeola o antisarampión; anticuerpos naturales, en especial los antiisohemaglutininas del sistema ABO; antipolisacáridos, como antineumococo) ante sospecha de déficits humoral, realizar estudio de subclases de inmunoglobulinas que permitirá el diagnóstico de déficits humorales específicos (déficit de IgA, déficit de IgG o de sus subclases, hipergammaglobulinemia M), estudiar subpoblaciones linfocitarias y pruebas de autoinmunidad.

- **Nivel 3.** Si alteraciones de los neutrófilos hacer un estudio de la capacidad oxidativa del neutrófilo (citometría de flujo con dihidrorrodamina nitroazul de tetrazolio), estudio de mieloperoxidasa, estudio de adhesión leucocitaria y estudio morfológicos (Chediak-Higashi) y, en caso de sospecha de déficits linfocitarios, estudio de estimulación linfocitaria con mitógenos o antígenos. Si todo lo anterior es normal y estamos

ante infecciones recurrentes o graves por encapsulados, especialmente por *Neisseriae* de serotipos poco frecuentes, podremos sospechar un déficit de complemento. El estudio de C3, C4 y CH50 es el primer paso para su diagnóstico. Si es normal, quedaría sospechar un déficit de C2. Por último, en determinados casos se puede plantear estudio anatomopatológico (biopsia de piel, ganglios, intestino o médula ósea).

- **Nivel 4.** Estudios extremadamente dirigidos. Estudio genético (incluyendo consejo genético y estudio prenatal) y estudios de investigación.

TRATAMIENTO

Es fundamental e imprescindible en todas las inmunodeficiencias el diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones. Generalmente son necesarios tratamientos más prolongados que en los sujetos inmunocompetentes. En casos de IDP grave, el tratamiento definitivo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Profilaxis con antimicrobianos: Dado que no hay estudios de suficiente entidad como para recomendar una forma determinada de profilaxis, debe realizarse una valoración individualizada en cada caso, cobrando especial relevancia las localizaciones y gérmenes pasados. Como orientaciones generales, hemos de tener en cuenta: 1) La necesidad de profilaxis puede variar en función del ambiente (requerir tratamiento durante algunos como invierno, por ejemplo, o durante algunos años); 2) Las inmunodeficiencias moderadas y graves requieren profilaxis antibacteriana, pero

también, en determinados casos, antivírica (Virus Herpes Simplex en casos de defectos de las células NK o de la señalización Toll-like), antifúngica, contra *Pneumocystis jirovecii* (en inmunodeficiencia combinada grave, hipergammaglobulinemia M e IDP graves) y frente a micobacterias. Generalmente puede hacerse con mitad de dosis de la que se usa para el tratamiento “completo” (bien la mitad de cantidad, bien la mitad de tomas). Los fármacos más usados son amoxicilina, trimetoprima-sulfometoxazol, azitromicina y doxiciclina. Se debe rotar con una frecuencia de mensual a semestral los fármacos para evitar resistencias.

Terapia con inmunoglobulinas: Usamos las inmunoglobulinas policlonales purificadas en aquellas IDP que cursen con déficit de inmunidad humoral (inmunodeficiencias por alteración o déficit del linfocito B y de la producción de anticuerpos e inmunodeficiencias combinadas) que cursan con ID moderada o grave. Su objetivo es la prevención de la sepsis, de la neumonía y de otras infecciones graves. Suele hacerse de por vida, salvo en aquellos pacientes que se someten a trasplante de progenitores hematopoyéticos una vez se alcanza un buen nivel inmunitario. La dosis estándar es de 400 mg/Kg de peso del paciente en la modalidad intravenosa administrándolo cada 3-4 semanas o 100-200 mg/Kg de peso semanalmente por vía subcutánea. En pacientes no tratados, pueden alcanzarse niveles adecuados de inmunoglobulinas administrando 1 g/kg de peso o 100-200 mg/Kg de peso durante 4-5 días consecutivos, lo que logra los mismos niveles con menores efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? Schmidt RE1, Grimbacher B2, Witte T1. Nat Rev Rheumatol. 2017 Dec 19;14(1):7-18.*
2. *Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. Capucine Picard et al. J Clin Immunol. 2015 Nov;35(8):696-726.*
3. *Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. JM García Martínez, L Santos-Díez, L Dopazo. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:81-92.*
4. *Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. Rev Alerg Méx. 2016;63(2):180-189.*
5. *Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Perez EE et al. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46*
6. *Revisión sobre el manejo de las inmunodeficiencias primarias de uptodate. Primary immunodeficiency: Overview of management. Francisco A Bonilla, MD, PhD. <https://www.uptodate.com/contents/primary-immunodeficiency-overview-of-management>.*

Tabla 1. Relación entre tipo de infección o patología padecida y defecto subyacente.

Cuadro clínico	Defecto esperable
Infecciones pulmonares o de vías respiratorias de repetición.	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de anticuerpos. - Déficit del complemento (vía clásica, C3, factor I, etc.). - De modo menos específico, todas las IDP pueden presentarse con infecciones respiratorias recurrentes.
Retraso del desarrollo pondoestatural y/o diarrea crónica.	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) desde periodo neonatal - Inmunodeficiencia variable común (IDVC) en adolescente y adulto. - Inmunodeficiencias secundarias (infección por el VIH o rubeola congénita entre otras).
Abscesos cutáneos recurrentes/abscesos profundos (hígado, pulmón, hueso...)	Deficiencia fagocitosis (enfermedad granulomatosa crónica, déficit de adhesión leucocitaria, síndrome de hiper-IgE).
Infecciones oportunistas, o curso inusualmente grave de las infecciones (virus, hongos)	Inmunodeficiencia combinada grave.
Infecciones recurrentes por el mismo germen, o infecciones graves por determinados gérmenes	<ul style="list-style-type: none"> - Neisserias recurrentes: complejo de ataque de membrana del complemento (deficiencia de factores C5 a C8). - Neumococo (infecciones graves): defectos de señalización de los receptores de membrana TLR (TLR4: mutaciones en IRAK4, Myd88, NEMO). - Micobacterias/salmonella: defecto del eje IFNγ/IL12-23/receptores/STAT1. - Candidiasis mucocutánea crónica: múltiples entidades (deficiencia de IL17, de IL12/23, hiperIgE autosómico dominante y recesivo, déficit de CRD9, además de casos de etiología no conocida) - Virus de Epstein-Barr (EBV): síndrome linfoproliferativo ligado a X. - Herpes virus (meningoencefalitis herpética): defectos de señalización de TLR (TLR3: mutaciones en UNC93B1, TLR3 y TRAF). Hacer diagnóstico diferencial con problemas locales como fistulas de LCR o quiste epidermoides.
Enfermedades autoinmunes o inflamatoria crónica, linfoproliferación, defectos de la inflamación	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades autoinmunes (citopenias, LES, endocrinopatías): inmunodeficiencia variable común (IDVC), defecto de CD40 ligando (síndrome hiper IgM tipo 1), síndrome linfoproliferativo autoinmune, polliendocrinopatía autoinmune (APECED), inmunodisregulación poliendocrinopatía enteropatía ligado al X (IPEX). - Inflamación débil: caída de cordón retrasada, cicatrización lenta de heridas, fiebre escasa, marcadores de inflamación ausentes: defectos de inmunidad innata (TLR4) y de adhesión leucocitaria. - Fiebre recurrente: síndromes de fiebre periódica (enfermedad autoinflamatoria). - Procesos linfoproliferativos (y otros cánceres): se asocian a varias ID (IDVC, enfermedad de Bruton, síndrome de Wiskott Aldrich, ataxia-telangiectasia, IDCG). - Inflamación incontrolada: enfermedades por disrregulación (hemofagocitosis).
Combinación típica de hallazgos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Ataxia y Telangiectasias (ataxia-telangiectasia). - Cardiopatía, oreja implantación baja, micrognatia, hipertelorismo, úvula bífida, hipocalcemia (síndrome de Di George). - Eccema, petequias y trombocitopenia (síndrome de Wiskott-Aldrich). - Caída tardía del cordón umbilical (defectos de moléculas de adhesión). - Linfopenia (IDCG). - Linfocitosis (ID combinada con linfoproliferación oligo- o monoclonal). - Neutropenia (neutropenia congénita). - Neutrofilia (síndrome de adhesión leucocitaria). - Eosinofilia (síndrome de Omenn, síndrome de hiper IgE, síndrome de Wiskott Aldrich). - Ácido úrico disminuido o indetectable en plasma y orina (déficit de PNP). - Alfa feto proteína elevada (niños mayores de un año) (ataxia-telangiectasia). - Aumento de triglicéridos/disminución de fibrinógeno/citopenias (síndrome hemofagocítico). - Hiper gammaglobulinemia: secundaria a inflamación crónica. Puede presentarse en inmunodeficiencias con anticuerpos normales (de fagocito o de complemento), por lo que una hiper gammaglobulinemia no descarta una inmunodeficiencia

Tabla 2. Signos de alarma sugeridos por el Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires.

Signos clínicos que deben hacer pensar en una IDP en el adulto	Signos clínicos que deben hacer pensar en una IDP en el niño
<ol style="list-style-type: none"> 1. Más de 2 otitis por año. 2. Más de 2 sinusitis agudas o crónicas en un año. 3. Más de 2 meses de tratamiento con antibiótico o necesidad de tratamiento antibiótico por vía intravenosa. 4. 2 neumopatías al año. 5. Diarrea crónica con pérdida de peso. 6. Episodios de fiebre alta, inexplicable. 7. Micosis mucocutánea persistente. 8. Dos infecciones graves en un año. 9. Un caso de inmunodeficiencia ya conocido en la familia. 10. Manifestaciones autoinmunes o granulomas. 11. Infecciones virales de repetición o crónicas (herpes, verrugas, aftas, condilomas, infecciones genitales en la mujer). 12. Dilatación de bronquios y/o bronquitis de repetición sin una causa conocida 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y bajas. <ul style="list-style-type: none"> • Más de 8 otitis por año en menores de 4 años. • Más de 4 otitis por año en niños de más de 4 años de edad. 2. Más de 2 de neumonías o más de 2 sinusitis anualmente. 3. Infecciones severas con gérmenes de tipo neumococo, Haemophilus o Neisseria. Un solo evento de sepsis o meningitis debe ser motivo para sospechar la existencia de IDP. 4. Infecciones recurrentes con un mismo patógeno. 5. Infecciones habituales con evolución inusual (diarrea infecciosa persistente, algodoncillo o candidiasis cutánea recidivante). 6. Interrupción del incremento en el peso y la talla <ul style="list-style-type: none"> • Interrupción del incremento en el peso y la talla o diarrea persistente. 7. Antecedentes heredofamiliares de IDP o signos clínicos que la sugieran.

