

Enfermedades por depósito lisosomal y su relación con la Reumatología ¿Cuándo pensar en ellas?

María Silvia Larroudé

Médica Reumatóloga y Osteóloga. Unidad Asistencial por Más Salud Dr César Milstein. Centro TIEMPO Dra Zulema Man.

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) comprenden un grupo heterogéneo de casi 50 trastornos que son causados por defectos genéticos en una hidrolasa ácida lisosomal, el receptor activador de la proteína, la proteína de membrana, o el transportador, causando la acumulación lisosomal de los sustratos que son específicos para cada trastorno. La acumulación es progresiva y, en última instancia, causa el deterioro de la función celular y tisular. Muchos trastornos afectan al sistema nervioso central (SNC) y la mayoría de los pacientes tienen una disminución de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad.

Las EDL se clasifican de acuerdo al tipo de sustrato almacenado: mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis, gangliosidosis, etc.

El diagnóstico debe realizarse por la determinación de la enzima faltante específica y la mutación genética.

Si bien son enfermedades raras, su frecuencia es de 1 en 7000-8000 recién nacidos vivos.

La mayoría de las enfermedades lisosomales son autosómicas recesivas excepto la enfermedad de Fabry, la mucopolisacaridosis tipo II y enfermedad de Danon que son ligadas al X.

Las EDL requieren un enfoque multidisciplinario de tratamiento. En el manejo integral de la enfermedad por lo general se combinan tratamiento específico si está disponible con el sintomático.

Una vez que el diagnóstico se establece, el asesoramiento genético es esencial para proporcionar a los pacientes y sus familias una comprensión del modo de herencia, identificar a los miembros de la familia de riesgo, y discutir los riesgos de recurrencia¹.

Nos referiremos en forma esquemática a las EDL vinculadas con la Reumatología:

- Enfermedad de Pompe,
- Enfermedad de Fabry,
- Enfermedad de Gaucher, y
- Mucopolisacaridosis.

ENFERMEDAD DE POMPE (EP)

· **Alteración genética:**

Deficiencia de α glucosidasa ácida generando acumulación de glucógeno

· **Características clínicas:**

Se genera un depósito progresivo de glucógeno intralisosomal en el músculo esquelético, miocardio y músculo liso con daño tisular y fracaso orgánico.

1- Forma de presentación infantil:

Miocardiopatía hipertrófica e hipotonía muscular generalizada

Muerte dentro del primer año de vida por insuficiencia cardiorrespiratoria

Macroglosia

Hepatoesplenomegalia

Dificultades deglutorias

2- Forma de presentación tardía joven-adulto:

Debilidad muscular proximal de miembros inferiores, músculos paraespinales

Compromiso temprano del diafragma

Compromiso de músculos respiratorios y accesorios

Insuficiencia respiratoria asociada a infecciones, ortopnea y apneas del sueño

Cefaleas matutinas

Diagnóstico:

Dosaje de actividad de la enzima α glucosidasa ácida me-

Correspondencia

E-mail: mariasilvia.larroude@gmail.com

dida en leucocitos o en gotas de sangre en papel de filtro.

CPK, transaminasas y LDH pueden estar aumentadas o normales.

Análisis molecular: existen 289 mutaciones de la α glucosidasa ácida.

Hallazgos sugestivos de EP

Test neurológicos	Patrón de debilidad, usualmente proximal más que distal
Electromiograma	Incremento de irritabilidad de la membrana muscular, descargas miotónicas típicas o atípicas en músculos paraespinales
Estudios de conducción nerviosa	Normal
CPK	Normal o elevada (hasta 15 veces el límite superior normal)

Tratamiento:

En la actualidad existe la alglucosidasa α recombinante para tratar esta enfermedad^{1,2,3}.

ENFERMEDAD DE FABRY

· Alteración genética:

Deficiencia de α galactosidasa A que compromete la degradación de membranas con glucoesfingolípidos ceramidas trihexosido.

· Características clínicas:

La edad de presentación en varones es de 6 a 8 años con síntomas agudos, crisis episódicas de dolor seguido de acroparestesias.

General	Alteración de la calidad de vida Retardo del crecimiento, pubertad retardada.
Sistema nervioso	Dolor quemante crónico en planta de pies, palma de manos, crisis de dolor, intolerancia al ejercicio Pérdida de audición, tinnitus Accidente isquémico transitorio, Accidente cerebrovascular temprano Trastornos psiquiátricos, depresión
Piel	Angiokeratomas Hipohidrosis/anhidrosis
Ocular	Opacidad corneal y lenticular Vasculopatía retinal, conjuntival
Tracto gastrointestinal	Distensión postprandial, dolor abdominal, saciedad temprana Náuseas, vómitos, diarrea
Renal	Microalbuminuria Proteinuria Reducción del filtrado glomerular Hipertensión Enfermedad renal terminal
Cardíaco	Arritmias Anormalidades electrocardiográficas Hipertrofia ventricular izquierda Enfermedad valvular (insuficiencia mitral)
Esquelético	Osteopenia y osteoporosis Artritis

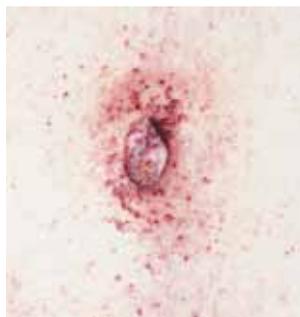


Figura 1. Angioqueratomas.



Figura 2. Cornea verticilata.



Figura 3. Dolor neuropático.

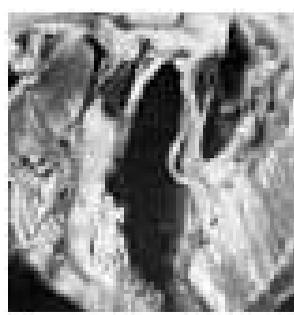


Figura 4. Hipertrofia cardíaca.

Diagnóstico:

Deficiencia de α galactosidasa en varones.
 Test genético para la mutación de Fabry en el sexo femenino.

Tratamiento:

Se encuentra en la actualidad la α y β galactosidasa A recombinante humana para el tratamiento^{1,4}.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

· Alteración genética:

Deficiencia de β glucosidasa ácida generando acumulación de glucocerebrósidos.

· Características clínicas:

Existen 3 variantes de la enfermedad:

- Tipo I no neuronopática, la más frecuente
- Tipo II: neuronopática aguda
- Tipo III: neuronopática crónica o subaguda

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
General	95% de los casos, inicio en la infancia y adultez	1% de los casos Inicio neonatal e infantil, progresivo y fatal	4% de los casos durante la infancia, subagudo lentamente progresivo
Visceral	Esplenomegalia Hepatomegalia Enfermedad pulmonar intersticial Hipertensión pulmonar	Hepato-esplenomegalia Hidrops fetal Enfermedad pulmonar intersticial	Esplenomegalia Hepatomegalia Enfermedad pulmonar intersticial
Hemato-lógico	Anemia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia
Ortopédico	Crisis de dolor óseo Osteopenia Necrosis aséptica de cabeza femoral, humeral Lesiones líticas óseas Infartos óseos Fracturas patológicas	Artrogriposis en casos severos Muerte antes de compromiso óseo	Crisis de dolor óseo Osteopenia Necrosis aséptica de cabeza femoral Lesiones líticas óseas Infartos óseos Fracturas patológicas
Neuro-lógico	No	Parálisis bulbar Hipertonicidad Movimientos oculares y alteraciones cognitivas	Apraxia oculomotora, epilepsia mioclónica generalizada, convulsiones tónico clónicas, alteraciones cognitivas

Diagnóstico:

Deficiencia de β glucosidasa ácida en leucocitos en sangre periférica o en gotas de sangre seca en papel de filtro.

Tratamiento:

En la actualidad, para tratamiento existe la imiglucerasa recombinante humana utilizada desde 1993 y la velaglucerasa α aprobada en 2010.

Una alternativa es la terapia de reducción de sustrato llamada miglustat para la EG tipo I^{1,5,6}.



Figura 5. Deformidad en matraz de Erlenmeyer: Niña de 13 años, diagnóstico de EG a los 5 años. En la radiografía se observa deformidad en matraz de Erlenmeyer en ambos fémures. Su enfermedad comienza con anemia, plaquetopenia e importante hepatoesplenomegalia. Posteriormente aparece el compromiso óseo.



Figura 6. Fractura vertebral: Paciente de sexo femenino, de 43 años, con diagnóstico de osteomielitis a los 6 años y luego se le diagnóstica fiebre reumática. Por ello recibió tratamiento con penicilina durante 10 años. Cuando se constata anemia y hepatoesplenomegalia se realiza diagnóstico de EG. Presenta compromiso bilateral de ambas articulaciones coxofemorales y osteoporosis secundaria con fractura vertebral.



Figura 7. Osteoesclerosis: Paciente 38 de años, sexo masculino con diagnóstico de osteoporosis posterior a fractura, que presenta una crisis de dolor óseo, detectándose lesión lítica en fémur distal. Se realiza diagnóstico de EG, y comienza tratamiento con TRE.



Figura 9. Infiltración medular: En la Resonancia Magnética Nuclear de ambos fémures se observa la infiltración medular y regiones de infarto óseo. Corresponde a un paciente de 35 años con EG.



Figura 8. Lesiones líticas.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I (MPS I)

· Alteración genética:

Deficiencia de α -L-iduronidasa que participa en la degradación de heparan y dermatan sulfato generando acumulación glucosaminoglicanos.

· Características clínicas:

	Severo (Hurler)	Intermedio (Hurler-Scheie)	Atenuado (Scheie)
General	Inicio <12 meses, progresivo. Facie tosca. Hepatoesplenomegalia, hernia inguinal y umbilical recidivantes	Aparición de los síntomas entre los 3 y 8 años de edad. Hepatoesplenomegalia y hernias recidivantes. Baja talla	Inicio en la infancia. Expectativa de vida normal. Hepatoesplenomegalia moderada
Cognitiva	Retraso madurativo	Retraso madurativo moderado-leve.	No afectado
Neurológica	Hidrocefalia comunicante	Compresión médula espinal cervical. Inestabilidad cervical	
Ocular	Opacidad corneal y glaucoma de ángulo abierto	Opacidad corneal y glaucoma de ángulo abierto	Opacidad corneal, glaucoma de ángulo abierto y degeneración retinal
Otorrinolaringológica	Rinitis recurrente crónica, apneas del sueño obstructivas. Otitis media recurrente. Hipoacusia conductiva	Rinitis recurrente crónica. Otitis media recurrentes. Hipoacusia conductiva	Hipoacusia mixta

Cardíaca	Displasia valvular Cardiomiopatía (cor pulmonale) Miocardiopatía	Displasia valvular Cardiomiopatía (cor pulmonale)	Displasia valvular Coronariopatía
Ortopédica	Displasia vertebral Cifosis/giba lumbar Displasia/dislocación de cadera Disminución global de la movilidad articular Síndrome de túnel carpiano Baja estatura Osteopenia/ osteoporosis	Displasia vertebral Cifosis/giba lumbar Displasia/ dislocación de cadera Disminución global de la movilidad articular Síndrome de túnel carpiano Baja estatura Osteopenia/ osteoporosis	Espondiloliste- sis lumbar Compresión medular Rigidez articular Síndrome de túnel carpiano Estatura baja Osteopenia/ Osteoporosis

Diagnóstico:

Deficiente actividad de α -L-iduronidasa

Tratamiento:

Trasplante de médula ósea antes de los 2 años en Hurler.

Terapia de reemplazo enzimático con iduronidasa recombinante humana (laronidasa)^{1,7,8}.



Figura 10. Disostosis lumbar.



Figura 11. Disostosis de huesos metacarpianos.



Figura 12. Rigidez articular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang R, Bodamer O, Watson M, et al. Lysosomal storage disease: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med.* May 2011;13(5):457-84.
2. American association of neuromuscular electrodiagnostic medicine Diagnostic criteria for late onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009;40: 149-160.
3. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. The Pompe Disease Diagnostic Working Group. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008;93:275-281.
4. Cimaz R, Max GJ, Horneff H, et al Awareness of Fabry disease among rheumatologists—current status and perspectives. *Clin Rheumatol.* 2011;30:467-475.
5. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* Dec 2010; 160(23-24):609-24.
6. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* Jan 2011;90(1):52-60.
7. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* Oct 2009; 23:7-18.
8. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol.* Mar 2007;26(3):335-41.