



Puntos clave

- Las enfermedades lisosomales son enfermedades hereditarias, multisistémicas y progresivas.
- El diagnóstico precoz permite optimizar los tratamientos y proporcionar asesoramiento genético adecuado a las familias.
- Las enfermedades lisosomales precisan un abordaje multidisciplinario.
- Seis de la enfermedades lisosomales tienen actualmente tratamiento enzimático sustitutivo: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Pompe y mucopolisacaridosis (MPS) I, II y VI.
- El tratamiento enzimático sustitutivo instaurado precozmente ha demostrado ser eficaz. Suele alcanzar bien todos los tejidos excepto el sistema nervioso y tejidos menos vascularizados.
- El tratamiento enzimático sustitutivo tiene buena tolerancia. Los efectos adversos secundarios, generalmente de tipo alérgico, son fácilmente controlables.

Tratamiento enzimático sustitutivo en las enfermedades lisosomales

ENCARNA GUILLÉN-NAVARRO^a Y ROSARIO DOMINGO-JIMÉNEZ^b

^aUnidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^bSección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

guillen.encarna@gmail.com; mrosario.domingo@carm.es

Introducción

Las enfermedades lisosomales (EL) se producen por un defecto genético que altera la síntesis o función de una enzima lisosomal específica o de su proteína transportadora. Se genera un depósito intralisosomal de moléculas complejas con anomalías orgánicas y funcionales progresivas y graves. Su presentación clínica es muy variable y su pronóstico, sin tratamiento específico, suele ser malo. Hasta el momento se han descrito unas 50 entidades diferentes^{1,2}. De forma aislada son infrecuentes pero en conjunto su incidencia se estima en 1 por cada 5.000 o 7.000 recién nacidos^{3,4}. Son enfermedades raras, infradiagnosticadas, que se manifiestan a cualquier edad, por lo que el pediatra debe estar familiarizado con ellas. El reciente desarrollo de nuevas terapias, como el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) para algunas de ellas (Gaucher, Fabry, Pompe, mucopolisacaridosis [MPS] tipos I, II y VI), con demostrada eficacia y seguridad, subraya la necesidad del diagnóstico y tratamiento precoces de estos pacientes⁵.

Enfermedades lisosomales

Las EL se caracterizan por su afectación progresiva y multisistémica, dando lugar a fenotipos complejos con asociación de manifestaciones viscerales, esqueléticas y neurológicas. Se presentan a cualquier edad, desde la etapa

prenatal hasta la época de adulto, y su expresividad es muy variable.

El punto de partida más útil para el diagnóstico de una EL es su sospecha clínica. La presencia anormal de glucosaminoglucanos (GAG), oligosacáridos o ácido siálico en orina sugieren la mayoría de MPS, mucopolisacaridosis, enfermedades por almacenamiento de ácido siálico, galactosialidosis y de deficiencia múltiple de sulfatasas. La confirmación diagnóstica se basa en la identificación del déficit enzimático en plasma, leucocitos o fibroblastos. El estudio genético identifica el defecto molecular subyacente, permitiendo el cribado de portadores en la familia y su asesoramiento genético adecuado. La mayoría de estas enfermedades se heredan de forma autosómica recesiva, excepto Fabry y MPS II que lo hacen de forma ligada a X. En los casos con riesgo significativo para la recurrencia de la enfermedad, se puede ofrecer diagnóstico prenatal enzimático y sólo cuando el defecto genético está identificado en la familia es posible el estudio molecular prenatal y/o preimplantacional.

Tratamiento en las enfermedades lisosomales

Hasta hace poco sólo existía la posibilidad de tratamientos sintomáticos; sin embargo, en las últimas décadas se ha progresado mucho en el desarrollo de nuevas terapias como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el TES y la terapia de reducción de sustrato (TRS). Se

Tabla 1. Enfermedades lisosomales con tratamiento enzimático sustitutivo disponible

Enfermedad	Enzima deficiente	Herencia	Clínica y/o sistemas afectados	TES (nombre®)
Gaucher	β -Glucosidasa ácida (glucocerebrosidasa)	AR	Hepatosplenomegalia Anemia, trombocitopenia Afectación ósea Infiltración pulmonar Neurológica en 2 y 3	Imiglucerasa (Cerezyme®) 60 UI/kg cada 2 semanas Velaglucerasa (Vpriv®) 60 UI/kg cada 2 semanas
Fabry	α -Galactosidasa A	LX	Polineuropatía Hipohidrosis Gastrointestinal Fallo renal Hipertrofia cardíaca	Agalsidasa β (Fabrazyme®) 1 mg/kg cada 2 semanas Agalsidasa α (Replagal®) 0,2 mg/kg cada 2 semanas
Pompe	α -glucosidasa ácida	AR	Miopatía progresiva	Alglucosidasa α
Glucogenosis II	(maltasa ácida)		Debilidad Cardiopatía Deterioro respiratorio	(Myozyme®) 20 mg/kg cada 2 semanas
MPS I	α -Iduronidasa	AR	Hepatoesplenomegalia	Laronidasa
Hurler			Disostosis múltiple	(Aldurazyme®)
Scheie			Dismorfia Hipoacusia Cardiopulmonar Opacidades corneales Cognitivo afectado	0,58 mg/kg cada semana
MPS II	Iduronato-2-sulfatasa	LX	Similar a MPS I, sin afectación corneal	Idursulfasa
Hunter			Piel con pápulas	(Elapraxe®) 0,5 mg/kg cada semana
MPS VI	Arilsulfatasa B	AR	Disostosis múltiple	Galsulfasa
Maroteaux-Lamy	(N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa)		Hepatosplenomegalia Dismorfia Hipoacusia Afectación cardíaca Afectación corneal No cognitiva	(Naglazyme®) 1 mg/kg cada semana

AR: autosómica recesiva; LX: ligada a X; MPS: mucopolisacaridosis; TES: tratamiento enzimático sustitutivo.

sigue investigando en otras posibles modalidades terapéuticas como el uso de fármacos antiinflamatorios y terapia génica, entre otras. El TPH se usó como tratamiento de una EL por primera vez en 1980, utilizando médula ósea en un paciente con síndrome de Hurler⁶. Se basa en

que las células del donante sustituyan a las células del paciente. Las células de la médula ósea pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), a diferencia del TES, y diferenciarse en células microgliales. Se ha empleado con éxito en la MPS tipo I, α -manosidosis, leucodistrofia metacromática y

Lectura rápida



Introducción

Las enfermedades lisosomales (EL) se producen por un defecto genético que altera una enzima lisosomal o su proteína transportadora. Se genera un depósito intralisosomal de moléculas complejas con anomalías orgánicas y funcionales progresivas y graves. Son enfermedades raras, hereditarias, la mayoría autosómicas recesivas. Se conocen más de 50 EL diferentes.

Enfermedades lisosomales

La clínica de las EL es muy variable y su inicio es frecuente en la edad pediátrica. Se caracterizan por su afectación progresiva y multisistémica, dando lugar a fenotipos complejos con asociación de manifestaciones viscerales, esqueléticas y neurológicas, entre otras. El diagnóstico de sospecha es clínico y algunos exámenes complementarios pueden ayudar a su orientación sindrómica. La confirmación diagnóstica se basa en la identificación del déficit enzimático en plasma, leucocitos o fibroblastos. El estudio genético identifica el defecto molecular subyacente, permitiendo el cribado de portadores en la familia y su asesoramiento genético adecuado.



Lectura rápida



Tratamiento en las enfermedades lisosomales

La atención del paciente con EL debe ser multidisciplinaria, incluyendo un tratamiento sintomático y específico con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Además se debe ofrecer asesoramiento genético a la familia. El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) ha demostrado su eficacia (mayor cuanto más precoz sea su instauración) y buena tolerancia en varias EL. Es el tratamiento específico de elección para: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, mucopolisacaridosis (MPS) I, II y VI y enfermedad de Pompe.

Enfermedades lisosomales con tratamiento enzimático sustitutivo

La enfermedad de Gaucher es la más prevalente, se hereda de forma autosómica recesiva. El tipo 1 es el más frecuente. La afectación visceral, hematológica y ósea es característica. La afectación neurológica sólo se da en las formas graves de presentación precoz (tipos 2 y 3). El TES corrige las anomalías viscerales y hematológicas rápidamente, mejora o normaliza el crecimiento y revierte la afectación de la médula ósea, reduciendo la frecuencia de crisis óseas y de fracturas. En general, no se modifica la evolución neurológica.



enfermedad de Krabbe, entre otras. Su realización precoz puede preservar la función neurológica. Sin embargo, el TPH presenta inconvenientes como su falta de efecto en algunas EL, en ciertas manifestaciones, en particular las esqueléticas, y su alta morbilidad y mortalidad (del 10-25%)^{5,7}.

El TES consiste en la administración periódica por vía intravenosa, de forma hospitalaria o domiciliaria, de la enzima deficitaria, sintetizada por ingeniería genética y marcada con una señal bioquímica. De esta forma, la enzima exógena penetra en las células a través de los receptores manosa-6-fosfato (M6P) y alcanza los lisosomas. En las últimas décadas, se han desarrollado varias enzimas para TES. Su tolerancia es buena aunque, en ocasiones, pueden presentar prurito, fiebre o escalofríos, que suelen responder a la premedicación (antihistamínicos, corticoides y antitérmicos) y a la reducción de la velocidad de perfusión.

Las limitaciones del TES vienen determinadas por: *a*) las enzimas no atraviesan la BHE por su tamaño, por lo que no actúa en el sistema nervioso central; actualmente se están ensayando tratamientos intratecales; *b*) no penetra bien en los tejidos menos vascularizados como hueso, cartílago y válvulas cardíacas; *c*) origina anticuerpos que pueden influir en su eficacia, y *d*) su coste es muy alto^{1,2}. Sin embargo, su efecto beneficioso y su tolerancia le hace hoy en día ser el tratamiento específico de elección en 6 enfermedades lisosomales que vamos a revisar a continuación: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, MPS I, MPS II, MPS VI y enfermedad de Pompe (tabla 1).

Enfermedades lisosomales con tratamiento enzimático sustitutivo

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es la EL más prevalente (1/50.000-1/110.000 individuos en Europa occidental). Se origina por el déficit de la enzima β -glucosidasa ácida, que da lugar al cúmulo de glucosilceramida en los macrófagos (células de Gaucher) del hígado, bazo, médula ósea, pulmones y el resto del organismo⁷. Se hereda de forma autosómica recesiva. Se han descrito más de 300 mutaciones diferentes en el gen *GBA* (1q21-31), aunque las más frecuentes en la mayoría de poblaciones son *N370S* (asociada a un riesgo muy bajo de enfermedad neurológica) y *L444P* (ligada más frecuentemente a las formas neuropáticas de la enfermedad)⁸.

Aunque en la enfermedad de Gaucher se puede encontrar un «continuo» de síntomas, clínicamente es útil su clasificación, de menor a mayor a gravedad, en: tipo 1 o no neuropático, tipo 3 o neuropático crónico y tipo 2 o neuropático agudo.

La mayoría de pacientes (80-90%) presentan la forma tipo 1, que afecta al sistema reticulo-endotelial predominantemente, produciendo infiltración e insuficiencia de la médula ósea, hepatosplenomegalia y enfermedad ósea. En el 70% de los casos la enfermedad se manifiesta en la infancia y suele ser más grave y de progresión más rápida que en la edad adulta. En la primera infancia debe sospecharse ante signos de «enfermedad general», como palidez, astenia, anorexia, retraso del crecimiento, hepatosplenomegalia, con trastornos hematológicos (anemia, trombopenia, leucocitopenia) o alteraciones esqueléticas (dolor, deformidades óseas, necrosis asépticas, fracturas espontáneas). Los primeros síntomas en la adolescencia pueden ser únicamente retraso del crecimiento o de la pubertad.

Los tipos 2 y 3 son casi exclusivos de la infancia, con una frecuencia mucho menor (1/100.000 recién nacidos). La forma tipo 2 o forma neurológica aguda infantil se inicia precozmente. La hepatosplenomegalia suele aparecer sobre los 3 meses con cuadro simultáneo de regresión psicomotora, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello y afectación bulbar. El deterioro suele ser muy rápido y la supervivencia media es de 2 años⁹. Existen variantes de la enfermedad de Gaucher tipo 2 que se inician en la etapa fetal (*hydrops foetalis*) o en la etapa neonatal (como bebé colodión o ictiosis congénita). La enfermedad de Gaucher tipo 3 presenta una gran variabilidad clínica.

El TES ha transformado la historia natural de la enfermedad de Gaucher tipo 1, y en los tipos 2 y 3 se utiliza sólo para frenar la evolución o mejorar la calidad de vida. El TPH puede considerarse en formas tipo 3.

La enfermedad de Gaucher tipo 1 fue la primera EL para la que se utilizó TES¹⁰. La imiglucerasa (Cerezyme®, Genzyme Corporation) ha mostrado su seguridad y eficacia, corrige las anomalías viscerales y hematológicas rápidamente, mejora o normaliza el crecimiento y revierte la afectación de la médula ósea en muchos pacientes pediátricos, reduciendo la frecuencia de crisis óseas y de fracturas¹¹⁻¹³. Para la mejoría de las complicaciones óseas se requiere TES a dosis más altas y durante más tiempo¹⁴. No se debe retirar el TES en la infancia ya que se han observado recaídas.

El objetivo del tratamiento en el niño es recuperar al paciente y prevenir manifestaciones futuras. Es muy importante asegurar un estado nutricional adecuado, las medidas de rehabili-

tación y atención temprana y el tratamiento de las alteraciones esqueléticas.

Recientemente se ha aprobado otra glucocebreosidasa recombinante, velaglucerasa alfa (Vpriv[®], Shire HGT) y está en proceso la taliglucerasa alfa (Protalix[®]). La disponibilidad de diferentes enzimas para el tratamiento permitirá reevaluar indicaciones, el manejo de los no respondedores y el coste-beneficio de la terapia¹⁵.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética ligada a X que se origina por una actividad deficiente de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, lo que ocasiona el cúmulo de glucoesfingolípidos, predominantemente globotriosilcerámico (Gb3). Es la segunda EL más frecuente, con una prevalencia estimada de 1:117.000, aunque un estudio reciente de cribado neonatal sugiere 1/3.100 recién nacidos varones¹⁶. Los depósitos de glucoesfingolípidos en los lisosomas afectan mayoritariamente a las células endoteliales vasculares y al músculo liso, dando lugar a isquemia e infarto en el riñón, corazón y cerebro. La afectación de estos órganos mayores se desarrolla a lo largo de la vida, y se manifiesta clínicamente entre la tercera y quinta década de la vida en pacientes no tratados, con insuficiencia renal, hipertrofia ventricular y afectación valvular y accidentes vasculares cerebrales precoces. Las mujeres suelen presentar un cuadro clínico más leve y de inicio más tardío que los varones en general, aunque parecen tener una incidencia mayor de proteinuria en la infancia¹⁷.

En la infancia, los afectados de enfermedad de Fabry pueden iniciar su sintomatología en la primera década de la vida en forma de episodios de dolor neuropático, acroparestesias, manifestaciones gastrointestinales y trastornos de la sudoración. Las acroparestesias o dolor neuropático intenso en cualquier localización que se exacerba con el ejercicio o los cambios de temperatura es el síntoma inicial más frecuente. Puede aparecer dolor abdominal posprandial, vómitos o diarrea, e incluso confundirse con una apendicitis o cólico nefrítico. En los estudios retrospectivos, el dolor neuropático se ha descrito en el 63% de los niños y el 46% de las niñas; y las molestias gastrointestinales en el 33% de los niños y el 19% de las niñas. En la adolescencia suelen aparecer lesiones cutáneas en forma de angiomas superficiales, telangiectasias o angioqueratomas. Tienen tendencia a agruparse de forma bilateral y simétrica, en la zona baja del abdomen, genitales y nalgas (distribución «en bañador»). La hipohidrosis es otra manifestación característica, presentando escasa tolerancia al calor y al ejercicio. Las anomalías oculares suelen ser constantes, en forma de opacidades corneales (*cornea verticillata*) y cataratas

de la cápsula posterior (típicas de enfermedad de Fabry). Las alteraciones auditivas como acúfenos e hipoacusia son también frecuentes. En la adolescencia pueden observarse ciertos rasgos faciales, como engrosamiento labial y de los pliegues nasolabiales (50% de los casos). Otras manifestaciones son retraso puberal o talla baja y, ocasionalmente, afectación de órganos mayores con disminución de la tasa de filtración glomerular, proteinuria, hipertrofia ventricular izquierda y anomalías vasculares cerebrales¹⁶⁻¹⁸.

Para el diagnóstico en mujeres es obligatorio realizar el estudio molecular ya que la actividad enzimática puede tener valores normales al ser heterocigotas.

Actualmente existen 2 preparados comercializados para TES: α -galactosidasa A: agalsidasa α (Replagal[®], Shire), y agalsidasa β (Fabrazyme[®], Genzyme). Ambos tratamientos han mostrado una eficacia similar para detener y/o enlentecer la progresión de la enfermedad a largo plazo: mejora en las puntuaciones de dolor y calidad de vida, mejoría de la sintomatología gastrointestinal, de la audición, estabilización de la función renal en pacientes con disfunción renal leve-moderada al inicio, reducción de la masa del ventrículo izquierdo hipertrofiado y reversión de la respuesta vascular cerebral anormal. El TES se recomienda en cuanto se ha realizado el diagnóstico en adultos varones y en mujeres y niños, actualmente, ante la presencia de manifestaciones clínicas significativas o signos de afectación orgánica mayor^{18,19}.

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe, o glucogenosis II, es una enfermedad neuromuscular progresiva originada por una deficiencia de la enzima α -glucosidasa ácida (GAA), que produce un cúmulo de glucógeno en los tejidos originando la sintomatología²⁰. Se hereda de forma autosómica recesiva. Hasta ahora se han descrito más de 200 mutaciones en el gen *GAA* (17q25). La mutación c32-13T>G es la más frecuente y se asocia a formas de inicio más tardío²¹, pero la correlación genotipo-fenotipo no es completa. La incidencia en población caucásica es de 1/100.000 nacidos. En Israel o Taiwán es más frecuente (1/40.000 nacidos); y más frecuentes las formas de inicio tardío²². Aunque clínicamente la enfermedad de Pompe puede considerarse también como un espectro continuo, sigue siendo útil su clasificación en la forma infantil precoz (subdividida en clásica y atípica) y forma de inicio tardío, a partir del año de vida (subdividida en juvenil y del adulto). Todas presentan una miopatía progresiva. Cuando la actividad enzimática es inferior al 1% la alteración de la función muscular es tan rápida e intensa que produce una enfermedad de inicio

Lectura rápida



La enfermedad de Fabry es la segunda EL más prevalente, se hereda de forma ligada a X. La sintomatología deriva de la afectación de las células endoteliales vasculares y el músculo liso, dando lugar a isquemia e infarto en el riñón, corazón y cerebro, y otros sistemas. En la infancia, puede iniciarse la sintomatología en la primera década en forma de episodios de dolor neuropático, acroparestesias, manifestaciones gastrointestinales e hipohidrosis. El TES mejora el dolor, la calidad de vida, la sintomatología gastrointestinal, la audición, estabiliza la función renal en pacientes con disfunción renal leve-moderada al inicio, reduce de la masa del ventrículo izquierdo hipertrofiado y revierte la respuesta vascular cerebral anormal.



Lectura rápida



La enfermedad de Pompe se hereda de forma autosómica recesiva. Presenta una afectación neuromuscular progresiva. Los niños con EP clásica presentan hipotonía con ausencia de reflejos osteotendinosos, cardiomegalia y alteración de la conducción cardíaca. El aumento de creatinfosfocinasa (CPK) y de las transaminasas, junto con el electromiograma (EMG) orientan al diagnóstico. El TES aumenta la supervivencia y mejora las funciones cardíaca, respiratoria y motora.

Las mucopolisacaridosis (MPS) I y VI se heredan de forma autosómica recesiva y la MPS II de forma ligada a X. Presentan un espectro continuo de síntomas desde formas graves a leves. Suelen ser asintomáticos al nacimiento, con aparición progresiva de la clínica.

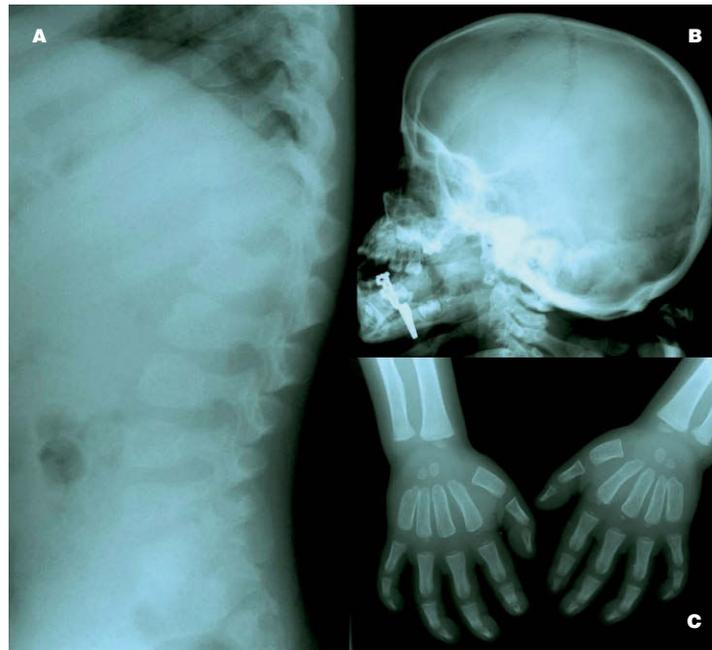


Figura 1. Signos radiológicos de disostosis múltiple en MPS. A) Deformidades de vértebras lumbares en forma de gancho y cifoescoliosis; B) engrosamiento de huesos craneales y silla turca agrandada en forma de J; C) huesos de manos cortos y anchos.

rápido y agresivo, dando la forma clásica, la más frecuente, en donde además se afecta el músculo cardíaco produciendo a cardiomegalia.

Los niños con enfermedad de Pompe clásica presentan problemas de succión y alimentación desde el nacimiento dando lugar a escasa ganancia ponderal y a dificultades respiratorias que les predispone a infecciones respiratorias graves, antes de los 3-5 meses²³. Tienen hipotonía con ausencia de reflejos osteotendinosos. La mayoría de los casos tienen cardiomegalia antes de los 6 meses por una cardiomiopatía hipertrofica, y alteración de la conducción cardíaca con complejos QRS grandes y PR cortos típicos en el ECG. Más del 50% tienen macroglosia y hepatomegalia. Analíticamente se observa un aumento de la creatinincinasa (CPK) y de las transaminasas (alanino y aminotransferasa), por afectación muscular y hepática²⁰. La electromiografía (EMG) muestra patrón miopático y ocasionalmente puede aparecer patrón miotónico. La enfermedad de Pompe precoz atípica tiene una evolución más lenta, sin cardiopatía o con leve hipertrofia ventricular y con supervivencia hasta los dos años. La edad media para precisar ventilación mecánica, sin tratamiento, es a los 5,9 meses y el fallecimiento a una edad media de 8,7 meses; menos de 25% superan el año de vida y el 7,1% viven más de 2 años²⁴.

La forma juvenil de la enfermedad de Pompe, de inicio tardío, puede presentarse en cualquier momento tras el año de vida y se caracteriza por retraso motor, hipotonía y debilidad muscular proximal. Los músculos respiratorios se afectan precozmente y la muerte se produce por fallo respiratorio en ausencia de miocardiopatía. La forma adulta, menos frecuente, se inicia entre la segunda y cuarta década de la vida (edad media

de inicio a los 24 años), incluso después de los 60 años y cursa como una miopatía lentamente progresiva. El fallo respiratorio suele también desencadenar la muerte en estos casos.

Precisa un abordaje multidisciplinario para el tratamiento, con especial atención en este caso al tratamiento sintomático respiratorio, cardiológico, dietético y fisioterápico²⁵. En 2006 fue aprobado el uso comercial de la enzima recombinante (Myozyme®, Genzyme Corporation) en Europa y EE.UU. En la actualidad hay más de 300 casos tratados en el mundo. Se ha mostrado eficaz en el aumento de la supervivencia y la mejora de las funciones cardíaca, respiratoria y motora^{26,27}; se reduce el riesgo de ventilación invasiva en un 58% y el riesgo de muerte en un 79%²⁸. Se sugiere en un estudio reciente que los resultados observados no son tan buenos a largo plazo si el inicio del tratamiento es tardío y la situación clínica de los pacientes es más grave²⁹.

Mucopolisacaridosis tipo I

La MPS I es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva originada por el déficit de la enzima α -iduronidasa que ocasiona la acumulación progresiva de GAG, dermatán y heparán sulfato³⁰. Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en el gen responsable (4p16). Las mutaciones *W402X*, *Q70X* y *P533R* son responsables de la mitad de los alelos en la población de origen europeo³¹. Su prevalencia general se estima en 1,07/100.000 nacimientos³², aunque la incidencia en Irlanda es mucho mayor y la más alta conocida hasta la fecha, 1/26.206 recién nacidos³³. Clásicamente se describen 3 formas clínicas. La forma clínica más grave, de progresión más rápida, o síndrome de Hurler (MPS IH); la atenuada,



Figura 2. Rasgos clínicos de MPS II: hirsutismo y cifosis lumbar.

Figura 3. Aspecto general de MPS II: rasgos toscos, actitud cifótica, ensanchamiento y bloqueo en flexión de las articulaciones.

de progresión más lenta, o síndrome de Scheie (MPS IS) y la intermedia denominada síndrome de Hurler-Scheie (MPS IHS). Hoy día se prefiere clasificarla en 2 grupos, la forma grave (IH) y la forma atenuada (IS y IHS)³⁴.

Los niños con MPS IH suelen ser asintomáticos al nacimiento y progresivamente va apareciendo hepatosplenomegalia, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, displasia esquelética (disostosis múltiple), baja talla, hipoacusia, retraso mental progresivo, afectación cardíaca (hipertrofia septal y valvulopatía) y fallo cardiorrespiratorio progresivo. Su crecimiento se va enteldecando a partir del primer año de vida, y su retraso psicomotor es evidente durante el segundo año de vida, con regresión motora y prácticamente ausencia del lenguaje. La disostosis múltiple característica se constata radiológicamente (fig. 1) por engrosamiento de huesos craneales, silla turca agrandada en forma de J, deformidades de vértebras lumbares en forma de gancho, cifoescoliosis, acortamiento de huesos largos, pelvis hipoplásicas con cabezas femorales pequeñas y huesos de manos y pies acortados y de forma trapezoidal³⁰. Sin tratamiento, los pacientes con MPS IH tienen una supervivencia de 6,8 años³². Las formas más leves (atenuada e intermedia) pueden no desarrollar síntomas hasta los 3-10 años, se caracterizan por rigidez articular, valvulopatía aórtica y opacidad corneal, pero la inteligencia y la talla suelen ser normales y pueden sobrevivir hasta la adolescencia o edad adulta.

Desde la década de los años 1980 algunos pacientes con MPS I han recibido TPH, sobre todo alogénico de médula ósea. Un trasplante con éxito puede preservar, si se realiza muy precozmente (por debajo de los 2 años), las funciones neurocognitivas y mejorar algunos aspectos de

la enfermedad somática (hepatosplenomegalia, fenotipo facial, rigidez articular, enfermedad cardíaca y apnea del sueño), aunque tiene muy poco impacto en la enfermedad ósea y un efecto muy variable a nivel ocular. Se han publicado algunos trabajos en los que el uso previo de TES mejora las tasas de supervivencia y de implante³⁵. El TES con laronidasa (Aldurayme®; Genzyme Corporation) fue aprobado en 2003 y más de 100 pacientes han sido tratados hasta la fecha. Sus beneficios clínicos incluyen disminución de la hepatomegalia, mejoría de la función respiratoria, mejoría de la deambulación, aumento de la amplitud de los movimientos articulares, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la excreción urinaria de GAG; además de una muy buena tolerancia³⁶⁻⁴⁰.

Mucopolisacaridosis II (MPS II) o síndrome de Hunter

La MPS II se produce por un déficit de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S) ocasionado por mutaciones en el gen *IDS* (Xq28). Más de 300 mutaciones se han descrito hasta la fecha. Es la única MPS que se transmite con un patrón ligado a X y su prevalencia estimada en los recién nacidos varones es de 1/170.000; también se ha descrito MPS II en algunas mujeres heterocigotas⁴¹. Actualmente la clasificación clínica en forma grave y leve o atenuada se considera muy simplista y es mejor considerarla como un espectro continuo de fenotipos entre los dos extremos. Sus rasgos clínicos son muy parecidos a la MPS I, con tosquedad facial, macrocefalia, hirsutismo, cifoescoliosis, hepatosplenomegalia, hernias abdominales y/o inguinales y talla baja (figs. 2 y 3). Presenta pápulas cutáneas características, además de afectación cardíaca (sobre

Lectura rápida



En la MPS I y II aparece hepatosplenomegalia, rasgos faciales toscos, displasia esquelética (disostosis múltiple), baja talla, hipoacusia, retraso mental progresivo, afectación cardíaca (hipertrofia septal y valvulopatía) y fallo cardiorrespiratorio progresivo. Los beneficios del TES incluyen disminución de la excreción de glucosaminoglucanos, reducción de la hepatomegalia, aumento de la capacidad vital forzada respiratoria, mejora de la deambulación y reducción de la masa ventricular izquierda.

En la MPS VI clínicamente destaca la dismorfia y la displasia esquelética con talla corta y degeneración articular, sin deficiencia intelectual. El TES mejora el crecimiento, el desarrollo puberal y la función pulmonar.



Bibliografía recomendada

Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, and the International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics*. 2009;123:19-29.

Revisión actualizada, realizada por un grupo internacional de expertos, de la MPS I, incluyendo una guía consensuada de tratamiento.

Pascual Pascual SI, Albajara Velasco L. Enfermedad de Pompe. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 909-19.

Revisión actualizada en español, realizada por un grupo de expertos, de las características clínicas, el diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe.

Rodríguez-Palmero Seuma A, Esteban Oliva D, Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 848-58.

Revisión actualizada en español, realizada por un grupo de expertos, de las características clínicas, el diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Fabry.

todo valvular), esquelética, respiratoria y neurológica progresivas⁴²⁻⁴⁴. Sin tratamiento, la muerte suele ocurrir en torno a la adolescencia en la forma más grave de la enfermedad, mientras que las formas leves, sin afectación neurológica, pueden sobrevivir hasta la época adulta⁴⁴. El TES con I2S recombinante (Elaprase®, Shire HGT) fue comercializado en Europa en 2007, tras comprobarse su eficacia y seguridad en los ensayos clínicos previos⁴⁴. De forma prospectiva y desde entonces también se ha confirmado su beneficio a través del Hunter Outcome Survey (HOS), registro multicéntrico e internacional de datos de MPS II iniciado en 2005 para mejorar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y vigilar la seguridad y eficacia del TES. Hasta enero de 2010 se han seguido 259 pacientes europeos con TES, en los que se ha observado de forma significativa disminución de la excreción de GAG, reducción de la hepatomegalia, aumento de la capacidad vital forzada respiratoria, mejora de la deambulación y reducción de la masa ventricular izquierda⁴⁵. Recientemente se ha publicado una seguridad y eficacia similar del TES en niños españoles menores de 5 años tratados precozmente⁴⁶.

Mucopolisacaridosis VI o síndrome de Maroteaux-Lamy

La mucopolisacaridosis VI (MPS VI) es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen de la arilsulfatasa B (*ARSB*) localizado en 5q13-14. La prevalencia media de MPS VI es de 1/238.000 nacidos. En la población inmigrante turca en Alemania es mucho más frecuente (1/43.261 nacidos)⁴⁷.

La sintomatología más llamativa está determinada por la dismorfia y la displasia esquelética características que incluyen talla corta, disostosis múltiple y degeneración articular. Las formas rápidamente progresivas pueden tener inicio desde el nacimiento y la muerte puede ocurrir antes de la segunda década. Las formas más lentamente progresivas pueden tener desarrollo normal en los primeros meses y los pacientes vivir hasta la quinta década. Otros problemas frecuentes son: afectación de las válvulas cardíacas, alteración de la función pulmonar, hepatosplenomegalia, sinusitis, otitis media, pérdida auditiva, apneas del sueño, opacidades corneales, síndrome del túnel carpiano y hernias inguinales y umbilicales. En general, no hay deficiencia intelectual, pero puede haber otros problemas neurológicos por compresión medular, inestabilidad de la columna cervical, engrosamiento meníngeo o estenosis óseas, hidrocefalia comunicante, atrofia del nervio óptico y ceguera⁴⁸.

Hasta hace poco, el tratamiento sintomático y el TPH eran los únicos tratamientos disponibles. El TES se realiza con galsufasa (Naglazyme®, Bio-

Marin), autorizada en Europa en 2006, y mejora el crecimiento, el desarrollo puberal y la función pulmonar⁴⁹. Su efectividad es mayor si se utiliza precozmente e incluso en estadios preclínicos⁵⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

- Baldellou Vazquez A, Sanjurjo Crespo P, del Toro Riera M. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 785-804.
- Gutiérrez-Solana LG. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia. *Rev Neurol*. 2006;43 Supl 1:S137-44.
- Meickle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
- Matern D. Newborn screening for lysosomal storage disease. *Acta Paediatr*. 2008;457:33-7.
- Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *Life*. 2010;62:33-40.
- Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barret AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1981;2:709-12.
- Villarrubia Espinosa J, Pérez Calvo JI, Torralba MA, Fernández de la Puebla R, Baldellou Vazquez A. *Enfermedad de Gaucher*. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 831-45.
- Lim-Melia ER, Kronn DF. Current enzyme replacement therapy for the treatment of lysosomal storage diseases. *Pediatr Ann*. 2009;448-55.
- Mignot C, Doummar D, Maire I, de Villemeur TB. French type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev*. 2006;28:39-48.
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1464-70.
- Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen JJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004;163:67-75.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144:112-20.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1,028 patients with type 1 Gaucher disease after 2-5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med*. 2002;113:112-9.
- Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics*. 1995;96:629-37.
- Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. *Ther Clin Risk Management*. 2010;6:315-23.
- Rodríguez-Palmero Seuma A, Esteban Oliva D, Pintos Morell G. *Enfermedad de Fabry*. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 848-58.
- Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr*. 2002;57:45-50.
- Pintos Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1355-63.
- Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJ Med*. 2010;103:641-59.

20. ●● Pascual Pascual SI, Albajara Velasco L. **Enfermedad de Pompe. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3.ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 909-19.**
21. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71 Suppl 2:S4-11.
22. Chien Y-H, Hwu W-L. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy*. 2007;1:195-201.
23. Marsden D. Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genet Med*. 2005;7:147-150.
24. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148:671-6.
25. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71(suppl 2):S12-S36.
26. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68:99-109.
27. Kishnani PS, Corzo D, Leslie N, Gruskin D, van der Ploeg A, Clancy JP. Early treatment with α -glucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009;66:329-35.
28. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR. Clinical outcomes after long-term treatment with α -glucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009;11:210-9.
29. Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with α -glucosidase alpha: the UK experience. *J Inher Metab Dis*. 2010;33:747-50.
30. Bueno Sánchez M, Ramos Fuentes FJ. **Mucopolisacaridosis. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3.ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 795-804.**
31. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009;155 (4 Suppl 2):S32-46.
32. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;16:24.
33. Murphy AM, Lambert D, Treacy EP, O'Meara A, Lynch SA. Incidence and prevalence of mucopolysaccharidosis type 1 in the Irish republic. *Arch Dis Child*. 2009;94:52-4.
34. ●● Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, and the International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. **Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. Pediatrics. 2009;123:19-29.**
35. Wynn RF, Mercer J, Page J, Carr TF, Jones S, Wraith JE. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr*. 2009;154:135-9.
36. Giuliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LL, et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:257-77.
37. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123:229-40.
38. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144:561-2.
39. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:489-506.
40. Sifuentes M, Doroshov R, Hoff R, Mason G, Walot I, Diamen M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90:171-80.
41. Martín R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121:377-86.
42. Guillén Navarro E, Domingo Jiménez R, del Toro Riera M, Dalmáu Serra J, Munguira Aguado P, Gutierrez-Solana L, et al. Afectación cardíaca en pacientes con síndrome de Hunter en España. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67 Supl 1:S59.
43. Rodríguez González-Herrero B, Guillén-Navarro E, Domingo Jiménez R, del Toro M, González L, Munguira P, and Spanish HOS investigators. ENT manifestations in Hunter syndrome. 10th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. Pamplona, 5-8 junio, 2010.
44. ●● Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, de Meirleir L, Guffon N, et al. **Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008;167:267-77.**
45. Guillén-Navarro E, DeMeirleir L and HOS European Investigators. Effectiveness of idursulfase for hunter syndrome in European patients enrolled in the hunter outcome survey. *J Inher Metab Dis*. 2010;33 Suppl 1:S130.
46. Alcalde-Martín C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, Gutierrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Martí-Herrero M, et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet*. 2010.
47. ●● Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. **Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5.**
48. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007;120:405-18.
49. Harmatz P, Giugliani R, Schawartz IVD, Guffon N, Teles EL, Sá Miranda MC, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Gen Metab*. 2008;94:469-75.
50. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. *Clin Genet*. 2009;77:492-8.

Bibliografía recomendada

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. **Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5.**

Revisión actualizada de la MPS VI, incluyendo aspectos clínicos y terapéuticos y realizada por expertos internacionales en la enfermedad.

Villarrubia Espinosa J, Pérez Calvo JI, Torralba MA, Fernández de la Puebla R, Baldellou Vazquez A. **Enfermedad de Gaucher. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3.ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p. 831-45.**

Revisión actualizada en español, realizada por un grupo de expertos, de las características clínicas, el diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Gaucher.

Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, de Meirleir L, Guffon N, et al. **Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008;167:267-77.**

Revisión clínica actualizada, por un grupo internacional de expertos, de la MPS II, incluyendo las recomendaciones actuales del tratamiento.