

ENFERMEDADES METABÓLICAS LISOSOMALES. MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES

MJ Rua Elorduy

Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya

Rua Elorduy MJ. Enfermedades metabólicas lisosomales. Manifestaciones osteoarticulares. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:231-9

INTRODUCCIÓN

La patología articular no inflamatoria o con escasos signos de inflamación obliga a plantear un amplio diagnóstico diferencial. En este campo se encuentran incluidas alteraciones producidas por defectos específicos enzimáticos, como son las enfermedades por depósito lisosomal. Estas enfermedades producen un daño crónico progresivo y multiorgánico donde el sistema esquelético se ve implicado de forma importante y especialmente preferente en las formas atenuadas.

Desde el campo de la Reumatología intentamos evitar falsos diagnósticos de enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria, dado que algunas enfermedades lisosomales inician los síntomas con artropatías fácilmente confundibles con una artritis idiopática juvenil u otra enfermedad reumatológica.

Es importante conocer también los síntomas extraarticulares que representan una buena guía en la búsqueda de esta patología.

ETIOLOGÍA

Las enfermedades lisosomales (EL) se producen por el déficit de enzimas específicas intralisosomales o del sistema de proteínas transportadoras, del núcleo al citoplasma, encargadas de la hidrólisis ácida de macromoléculas situadas en el interior de los lisosomas. Este defecto enzimático produce un acúmulo progresivo del sustrato correspondiente en diferentes tejidos, lo que conduce a una enfermedad crónica y multiorgánica¹.

El reconocimiento de los genes que codifican las hidrolasas facilita el diagnóstico precoz de estas alteraciones, lo que es importante para establecer el tratamiento enzimático sustitutivo para aquellos casos en que este se encuentra disponible.

La herencia es autosómica recesiva en todas, excepto en la enfermedad de Fabry, la mucopolisacaridosis (MPS) tipo II o la enfermedad de Hunter, y la más recientemente descrita enfermedad de Danon, ligadas al cromosoma X.

En la **Tabla 1** se muestran las enfermedades más frecuentes y/o asociadas a síntomas reumatológicos, con el déficit enzimático correspondiente y el sustrato acumulado.

CLÍNICA

Todas las EL son heterogéneas, pero en sus formas completas se manifiestan por fenotipos típicos con características físicas que las identifican. Aunque la alteración neurológica y hematológica

y la visceromegalia son signos destacables, no ocurre lo mismo en las formas leves².

Los fenotipos atenuados desarrollan un cuadro clínico con alteraciones osteoarticulares preferentes, por lo que debemos considerar algunas EL en el diagnóstico diferencial de artropatías y síndromes dolorosos que pueden simular una enfermedad reumatológica.

Las manifestaciones osteoarticulares más frecuentes son dolores óseos, retraso de creci-

Tabla 1. Enfermedades lisosomales con manifestaciones osteoarticulares

Tipo	Nombre	Sustrato	Déficit enzimático
MPS I	Hurler, Hurler-Scheie y Scheie	Dermatan y Heparan sulfato	Alfa-1-Iduronidasa
MPS II	Hunter	Dermatan y Heparan sulfato	Iduronato sulfatasa
MPS III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	Heparan sulfato para todos los subtipos	Heparán sulfato sulfatasa N Ac. Alfa.DGlucosaminidasa Ac CoA: Alfa glucosaminidasa N-acetiltrasnferasa N Ac Glucosamina 6 sulfatasa
MPS IV	Morquio A Morquio B	Queratán sulfato Condroitin-sulfato	Galactosa 6 sulfatasa β Galactosidasa
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Dermatan sulfato	Ariilsulfatasa Δ
MPS VII	Sly	Heparan sulfato y Condroitin 4/6 sulfato	β Glucuronidasa
ML-I ML-II ML-III	Sialidosis II Leroy Seudo-Hurler	Sialoglicosacáridos Oligosacáridos	N-acetil neuraminidasa UDP-N acetilglucosamina 1 fosfotransferasa
GlicPr	Fucosidosis	Glicoproteínas	α Fucosidasa
GlicPr	Δ Manosidosis	Glicoproteínas	α-manosidasa
ESL	Fabry	Glucosfingolípidos	α-Galactosidasa
ESL	Gaucher	Glucosilcerámica	Glucosidasa β-ácida
ESL	Farber	Carárido	Carárido ácido
ESL	Niemann-Pick	Esfingomielinasa	Esfingomielina
GlucG	Pompe Danon	Glucógeno Glucógeno	Glucosidasa Δ Acida LAMP-2

ESL: esfingolípidosis; GlicPr: glicoproteinosis; GlucG: glucogenosis; ML: mucopolisidosis; MPS: mucopolisacaridosis.

miento, contracturas articulares, túnel carpiano, coxalgia recidivante, displasia de cadera y disostosis múltiples. Otras más específicas son las acroparestesias (enfermedad de Fabry) y los nódulos periarticulares (enfermedad de Farber) (Tabla 2).

Otros signos asociados son valvulopatía cardiaca, y alteraciones otorrinolaringológicas y oftalmológicas.

Mucopolisacaridosis (MPS)

Se producen por una deficiencia de las enzimas necesarias para la degradación de los mucopolisacáridos, glicosaminoglicanos (GAG), lo que origina un aumento de su eliminación en orina. El depósito en los ligamentos, tendones y cápsula articular da lugar a contracturas articulares. Las formas atenuadas se presentan con escasa sintomatología orgánica o incluso con expresión monosintomática articular.

Las mucopolisacaridosis más frecuentes son las MPS-I que comprenden tres subtipos (Tabla 1) La forma grave o Hurler presenta un fenotipo característico. Para nuestro objetivo, son relevantes la forma intermedia (enfermedad de Hurler-Scheie) y la forma leve (enfermedad de Scheie), que presentan inteligencia

normal y el aspecto físico normal o poco acentuado. Estas dos son las llamadas formas atenuadas de MPS-I. El inicio de los síntomas es alrededor de los tres años y de los cinco años, respectivamente.

Existen, menos frecuentemente descritas, formas leves con similares características para las otras MPS, especialmente MPS-II o Hunter y MPS-VI o enfermedad de Maroteaux-Lamy.

Síntomas osteoarticulares en las MPS

La manifestación más sugerente es la contractura articular sin signos inflamatorios. Es frecuente la afectación de manos: mano en garra y dedos en resorte, así como el síndrome del túnel carpiano. Alteraciones radiológicas: disostosis, anomalías vertebrales y displasia de cadera³⁻⁵.

Se pueden asociar hernia inguinal o umbilical, opacidad corneal, valvulopatía, infecciones de vías respiratorias y sordera, signos importantes para el diagnóstico.

El primer estudio es la determinación de glicosaminoglicanos en orina (GAG), requiriendo para su confirmación el estudio de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos.

Tabla 2. Manifestaciones musculoesqueléticas en enfermedades lisosomales

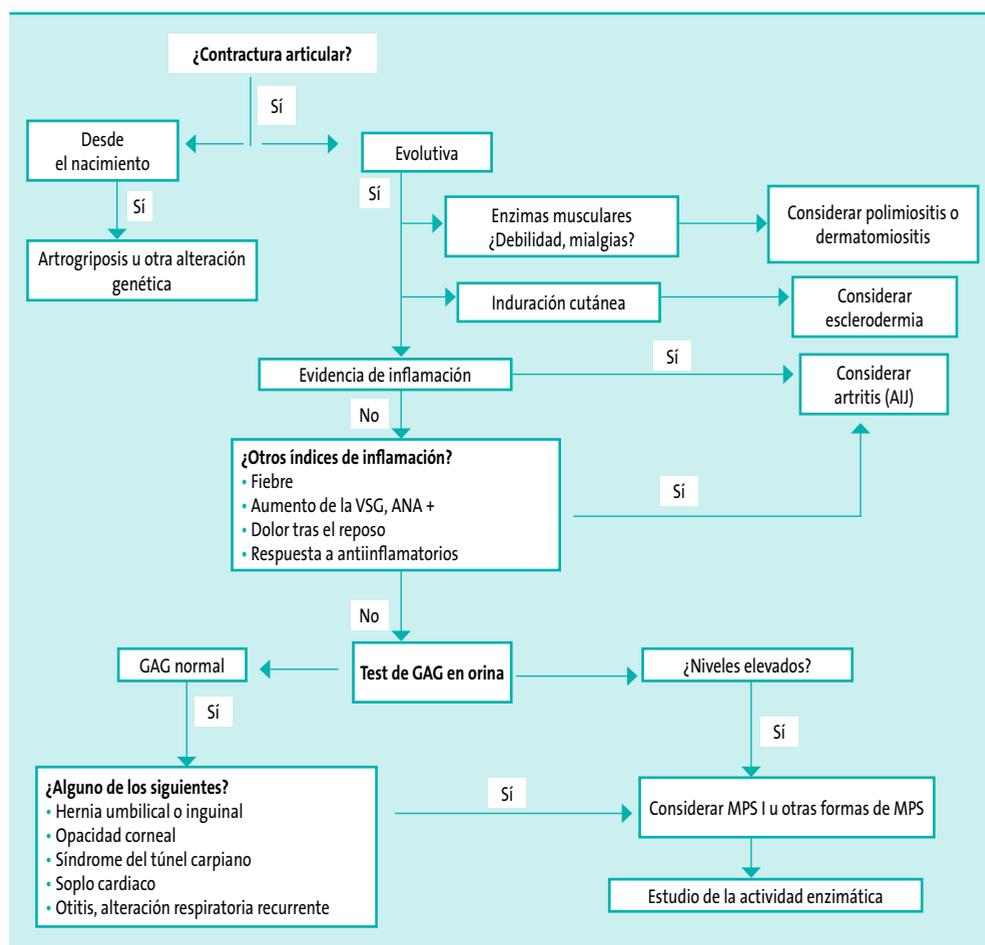
Signos clínicos	Enfermedad	Signos clínicos	Enfermedad
Contracturas articulares	Mucopolisacaridosis Mucopolipidosis	Debilidad muscular	Enfermedad de Pompe Enfermedad de Danon
Síndrome del túnel carpiano	Mucopolisacaridosis Mucopolipidosis	Nódulos Acroparestesias	Enfermedad de Farber Enfermedad de Fabry
Disostosis óseas	Mucopolisacaridosis Mucopolipidosis Glicoproteínosis	Dolores óseos	Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann Pick Enfermedad de Fabry

En la **Figura 1** se muestra el algoritmo de estudio para MPS partiendo del síntoma guía de contractura articular. La asociación de los signos no articulares supone un mayor riesgo de padecer MPS, por lo que se recomienda el estudio enzimático aún en caso, poco probable en la edad infantil, de eliminación normal de GAG en orina.

Mucopolipidosis III

El fenotipo de la mucopolipidosis tipo III es poco llamativo. A diferencia de las formas I y II, no presentan retraso mental o es leve. Las alteraciones esqueléticas son comunes con las MPS I/II, por lo que esta enfermedad ha sido denominada pseudo-Hurler: rigidez de hombros y

Figura 1. Visitas de seguimiento, respecto positividad de anticuerpos antinucleares y años de seguimiento



AIJ: artritis idiopática juvenil; ANA: anticuerpos antinucleares; GAG: glicosaminoglicanos; MPS: mucopolisacaridosis; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: Cimaz R. et al.⁸

codos, artropatía de manos, deterioro de la articulación coxofemoral, disostosis múltiple, túnel carpiano y estatura corta. Se puede también asociar alteración de la válvula aórtica. Algunos pacientes han sido diagnosticados durante muchos años de artritis reumatoide. Se detectan altas concentraciones de oligosacáridos en orina con eliminación normal de mucopolisacáridos^{6,7}.

Glicoproteinosis

Existe una alteración en la glicosilación de proteínas. Las formas infantiles presentan deterioro neurológico progresivo. Sin embargo, las formas tardías o juveniles de fucosidosis y de mannosidosis son más leves y se producen disostosis óseas. Es fundamental el estudio radiológico de la columna lumbosacra para el diagnóstico que se orienta también por la presencia de linfocitos vacuolados en sangre y excreción elevada de los oligosacáridos en orina. Se confirma por estudio enzimático.

Esfingolipidosis

Enfermedad de Farber

En las formas completas, los pacientes presentan alteraciones neurológicas graves. En las formas con actividad enzimática parcial los afectados son neurológicamente normales o el deterioro es leve. Los síntomas dolorosos están en relación con una inflamación granulomatosa progresiva que forma nódulos lipídicos, eritematosos, en zonas periarticulares que producen inflamación secundaria y afectación funcional. El acúmulo de cerámica se puede demostrar por biopsia de los nódulos^{9,10}.

Enfermedad de Fabry

La deficiencia de alfa galactosidasa da lugar al depósito de glucoesfingolípidos en el endotelio, corazón, riñón y sistema nervioso periférico. Se producen dolores difusos y sensación de quemazón en pies y manos o parestesias que se agravan con el calor y el ejercicio. Son frecuentes los episodios de fiebre recurrente y en edades posteriores se desarrolla un progresivo deterioro del endotelio vascular con afectación del riñón, corazón y sistema nervioso. La presencia de angioqueratomas es una característica importante para el diagnóstico. Se asocian pliegues nasolabiales marcados, prognatismo y alteraciones oculares típicas (cornea verticillata y catarata subcapsular posterior).

Esta enfermedad debe ser considerada en casos de proteinuria no filiada, ya que el tratamiento sustitutivo puede evitar el deterioro progresivo¹¹⁻¹³.

Enfermedad de Gaucher

El hueso es la segunda estructura más afectada, con osteopenia, deformidad ósea y remodelamiento en matraz de Erlenmeyer pero el diagnóstico clínico será guiado por la presencia de esplenomegalia (en el 95% de los casos), hiperesplenismo, hepatomegalia y alteraciones hematológica. Se producen crisis dolorosas óseas con fiebre por osteonecrosis y fatigabilidad intensa. Hay que tener en cuenta que existen formas con escasa sintomatología y en un 10% se detectan al realizar el estudio familiar. Algunos de estos pacientes refieren cansancio y adinamia. La anemia y la trombocitopenia están en relación con la infiltración de la médula ósea y el secuestro esplénico de plaquetas.

El diagnóstico se realiza por la presencia de células espumosas de Gaucher que infiltran los tejidos afectados. El método de elección es la determinación de la actividad de la β -glucosidasa ácida en leucocitos o fibroblastos^{14,15}.

Enfermedad de Niemann-Pick

Enfermedad con predominio de síntomas neurológicos que dirigen el diagnóstico, excepto en el subtipo B. Los síntomas esqueléticos, dolores óseos, debidos al depósito de lípidos en médula ósea, se combinan con la afectación multiorgánica, hepatoesplenomegalia, alteración ocular, pulmonar y cardiopatía¹⁶.

Glucogenosis

Enfermedad de Pompe

La forma infantil es la más grave. En la juvenil los síntomas son de debilidad muscular en cinturas escapular y pélvica con alteración miopática en el electromiograma y elevación de creatinfosfocinasa. El acúmulo de glucógeno en tejidos se demuestra por biopsia muscular. La confirmación se puede realizar con el estudio enzimático en leucocitos o fibroblastos demostrando la deficiencia de glucosidasa ácida¹⁷.

Enfermedad de Danon

Es extremadamente rara. Se diagnostica ante las características de una enfermedad de Pompe sin el déficit enzimático de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Las EL atenuadas han sido mal diagnosticadas durante años o tratadas como una enfermedad reumatológica. A diferencia de los pacientes con artritis idiopática juvenil, las articulaciones en los pacientes no presentan tumefacción, no hay derrame articular, parámetros analíticos de inflamación ni respuesta autoinmunitaria.

La primera fase de estudio para el diagnóstico puede ser la determinación del sustrato en orina o el depósito en tejidos afectados (**Tabla 3**).

Los GAG se mantienen estables en orina a temperatura ambiente durante diez días¹⁸, lo que permite su envío fácil a un centro de referencia.

En todas ellas, el diagnóstico de certeza se realiza por estudio de la actividad enzimática correspondiente (**Tabla 1**) en leucocitos o fibroblastos.

Tabla 3. Estudio diagnóstico ante sospecha clínica de enfermedad lisosomal

Enfermedad	Orina	Plasma/sangre	Tejido
Mucopolisacaridosis	Glucosaminoglicanos	–	–
Glicoproteínosis Mucopolipidosis	Oligosacáridos	Linfocitos vacuolados	–
Glucogenosis	–	–	Biopsia muscular
Glucogenosis	–	–	Aspirado medular
Enfermedad de Farber	–	–	Biopsia de nódulo

La mutación molecular permite conocer la alteración en los heterocigotos, la identificación de casos familiares, el diagnóstico precoz y el diagnóstico prenatal. La espectrometría de tándem masas en gota de sangre seca puede facilitar un cribado neonatal, lo que permitiría identificar nuevos casos en la población y el tratamiento enzimático sustitutivo, de algunas EL.

TRATAMIENTO

El tratamiento enzimático sustitutivo permite frenar la progresión de la enfermedad, mejorar el acúmulo tisular del sustrato y la sintomatología presente (Tabla 4)¹⁹⁻²³.

La confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe ser llevado en una unidad de metabolismo. Se requiere una atención multidisciplinar en todos los casos.

Tabla 4. Tratamiento enzimático sustitutivo

Enfermedad	Tratamiento enzimático
MPS-I (enfermedad de Hurler, síndrome de Herler-Scheie, síndrome de Scheie)	Laronidasa [Aldurazyme®]
MPS-II (enfermedad de Hunter)	Idursulfasa [Elaprase®]
MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)	Galsulfasa [Naglazyme®]
Enfermedad de Gaucher	Imiglucerasa [Cerezyme®]
Enfermedad de Fabry	Agalsidasab [Fabrazyme®] y Agalsidasa a [Replagal®]
Enfermedad de Pompe	Alglucosidasa a [Myozyme®]

BIBLIOGRAFÍA

- Vellodi A. Lysosomal storage disorders (review). Br J Haematol. 2005;128:413-31.
- Hopkin RJ, Grabowski GA. Enfermedades por almacenamiento lisosómico. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison. Principios de Medicina Interna, 16.^a ed. México: McGrawHill; 2005. p. 2548-52.
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. J Pediatr. 2004;144: S27-S34.
- Schmidt H, Ullrich K, von Lengerke HJ, Kleine M, Bramswig J. Radiological findings in patients with mucopolysaccharidosis I H/S (Hurler-Scheie syndrome). Pediatr Radiol. 1987;17:409-14.

5. Vijay S. Clinical presentation and follow up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005;94:872-7.
6. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:576-82.
7. Brik R, Mandel H, Aizin A, Goldscher D, Ziegler M, Bialik V, *et al.* Mucopolipidosis III presenting as a rheumatological disorder. *J Rheumatol.* 1993;20:133-6.
8. Cimaz R, Coppa G, Koné-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, *et al.* Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:18.
9. Sana Ch, Larbi E, Samir A, Abdelhak B, Mustapha H. Farber Disease in a Newborn. *Pediatric Dermatology.* 2009;26:44-6.
10. Bar J, Linke T, Ferlinz K, Neumann U, Schuchman EH, Sandhoff K. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease. *Hum Mutat.* 2001;17:199-209.
11. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, *et al.* Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8:539-48.
12. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 2007;146:425-33.
13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, *et al.* High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31-40.
14. Pastores GM, Meer PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I) *Curr Opin Rheumatol.* 2004;17:70-8.
15. Weizman Z, Tennenbaum A, Yatziv S. Interphalangeal joint involvement in Gaucher's disease, type I, resembling juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1982;25:706-7.
16. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, *et al.* The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 2004;114:672-7.
17. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, *et al.* The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005;252:875-84.
18. Andrade F, Prieto JA, Elorz J, Martin S, Sanjurjo P, Aldamiz-Echevarria L. Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Clin Chim Acta.* 2008;388:73-7.
19. 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;144:581-8.
20. Muenzer J, Calicoglu M, Conway AM, Kimura A. The longterm experience of enzyme replacement for Hunter syndrome (MPS II). *J Inher Metab Dis.* 2005;28 suppl1:S188.
21. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, *et al.* Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, manage-

- ment, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138:338-46.
22. 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.
23. Nicolino M, Byrne B, Wraith J, Leslie N, Mandel H, Freyer D, *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11:210-9.