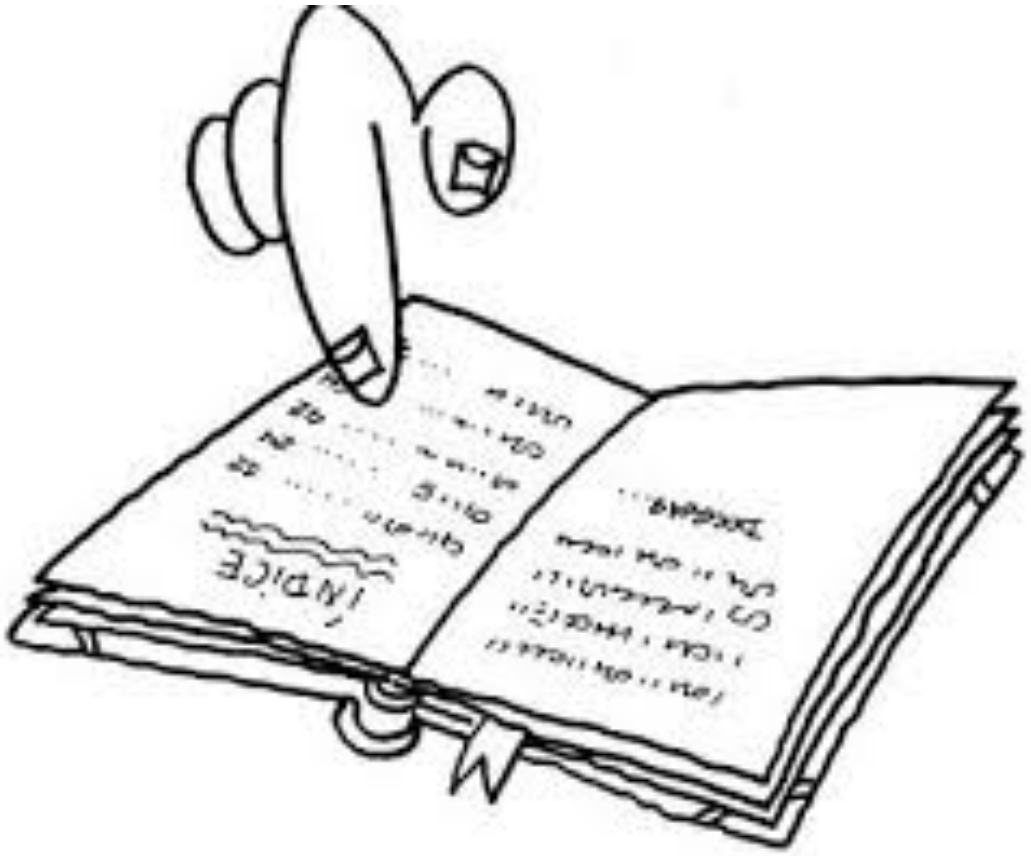
ENFERMEDADES POR DEPÓSTIO

ALEJANDRO BROCH PETIT R4 MEDICINA INTERNA CHGUV

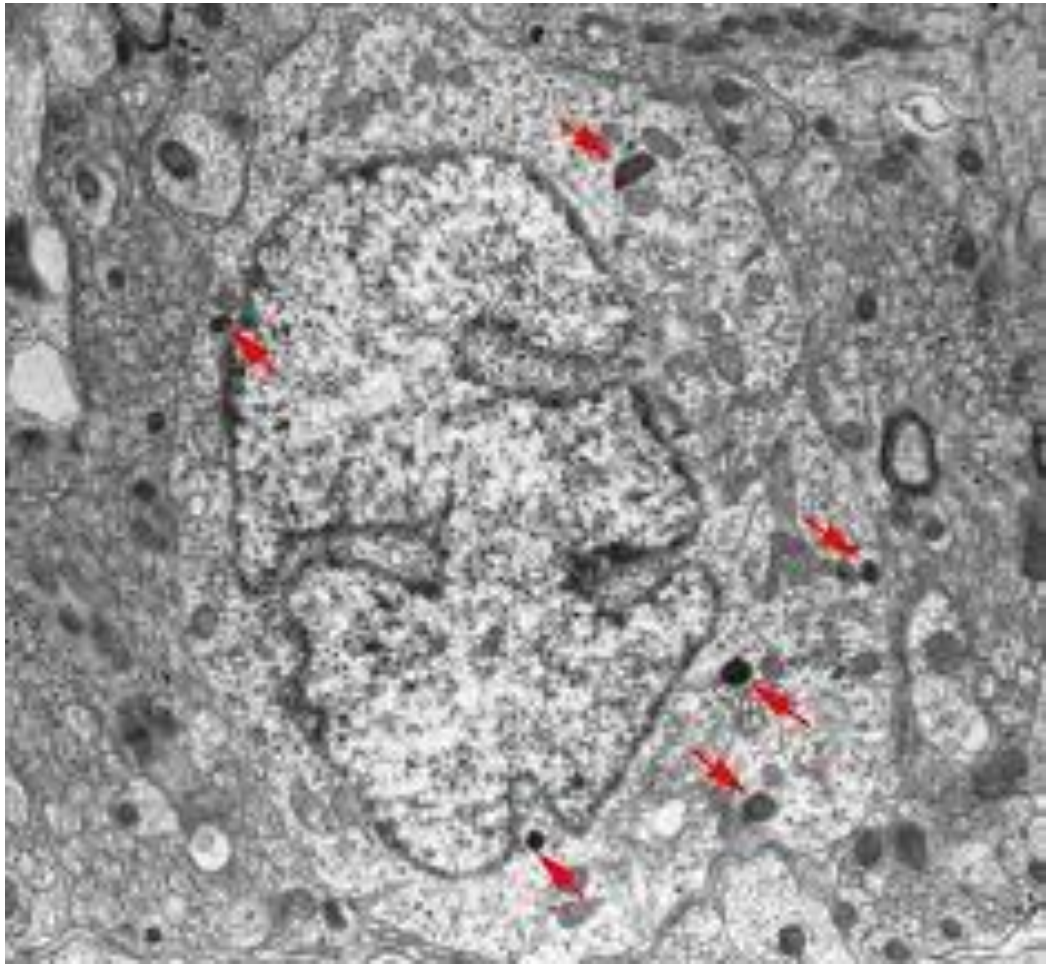
ÍNDICE

- Introducción
- Clasificación
- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Pompe
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo B
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Mucopolisacaridosis
- Diagnóstico diferencial
- Sospechas
- Bibliografía



INTRODUCCIÓN

- Alteraciones de enzimas lisosomales
- Autosómicos recesivos
- Acumulo de sustancias no metabolizadas en el lisosoma con alteración de la función y muerte celular.
- 50 enfermedades
- Clínica multisistémica. Predominio de clínica neurológica y psiquiátrica.



CLASIFICACIÓN

- Esfingolipidosis: **Gaucher**, **Niemann-Pick A y B**, **Fabry**, Farber, gangliosidosis, Sandhoff, Tay Sachs, leucodistrofia metacromática, Krabbe.
- **Mucopolicasacridosis**: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lammy, Sly.
- Enf por depósito de glucógeno tipo II: **Pompe**.
- Glucoproteinosis: manosidosis, fucosidosis, sialidosis, aspartilglucasaminuria, Schindler.

CLASIFICACIÓN

- Defectos múltiples de enzimas: deficiencia múltiple de sulfatasa, galactosialidosis, mucolipidosis.
- Defectos del trasporte liposomal: cistinosis, enf por depósito de ácido siálico
- Otras enfermedades debidas a defectos de proteínas lisosomales: Danon, deficiencia de hialuronidasa
- Otras lipidosis: **Niemann-Pick C**, Wolman, lipofucsinosis neuronal ceroide.

CASO CLÍNICO

Varón de 30 años remitido a ME18 desde CCEE de digestivo por dolor abdominal no filiado. Refiere:

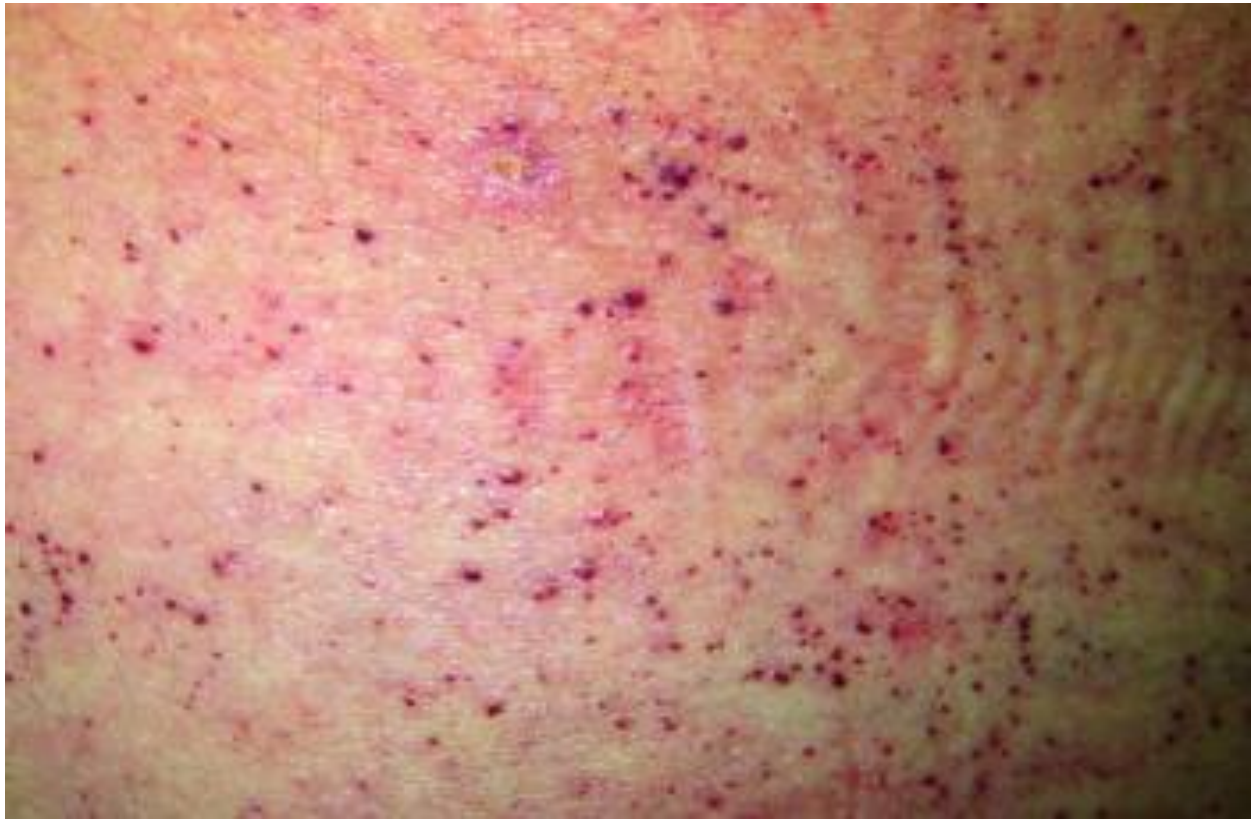
- Artralgias.
- Dolor abdominal.
- Diarrea y vómitos.

Pero a la valoración en CCEE ya está asintomático.

CASO CLÍNICO

Analíticamente destaca deterioro de la función renal con proteinuria.

A la exploración presenta:



CASO CLÍNICO

- Antecedentes:
  - Múltiples consultas a urgencias desde juventud por dolor abdominal inespecífico.
  - Episodio de fiebre aislada en mayo 2017.
  - Proteinuria de etiología no aclarada de 5 años de evolución.

CASO CLÍNICO

¿Qué sospechamos?

- Porfiria
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome autoinflamatorio
- Espondiloartropatía
- Enfermedad rara

CASO CLÍNICO

¿Qué sospechamos?

- Porfiria
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome autoinflamatorio
- Espondiloartropatía
- Enfermedad rara ✓

ENFERMEDAD DE FABRY

- Déficit de alfa-galactosidasa → acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3).
- Acúmulo en lisosomas de los vaso y prácticamente de todos los órganos.

- Neuropatía dolorosa: episodios paroxísticos de intenso dolor urente distal en extremidades.
- **Angioqueratomas**. Aumentan de tamaño y numero con la edad. Deposito de Gb3 en el endotelio. Predominio en parte inferior del tronco.
- Anhidrosis → intolerancia ambientes calurosos y ejercicio.

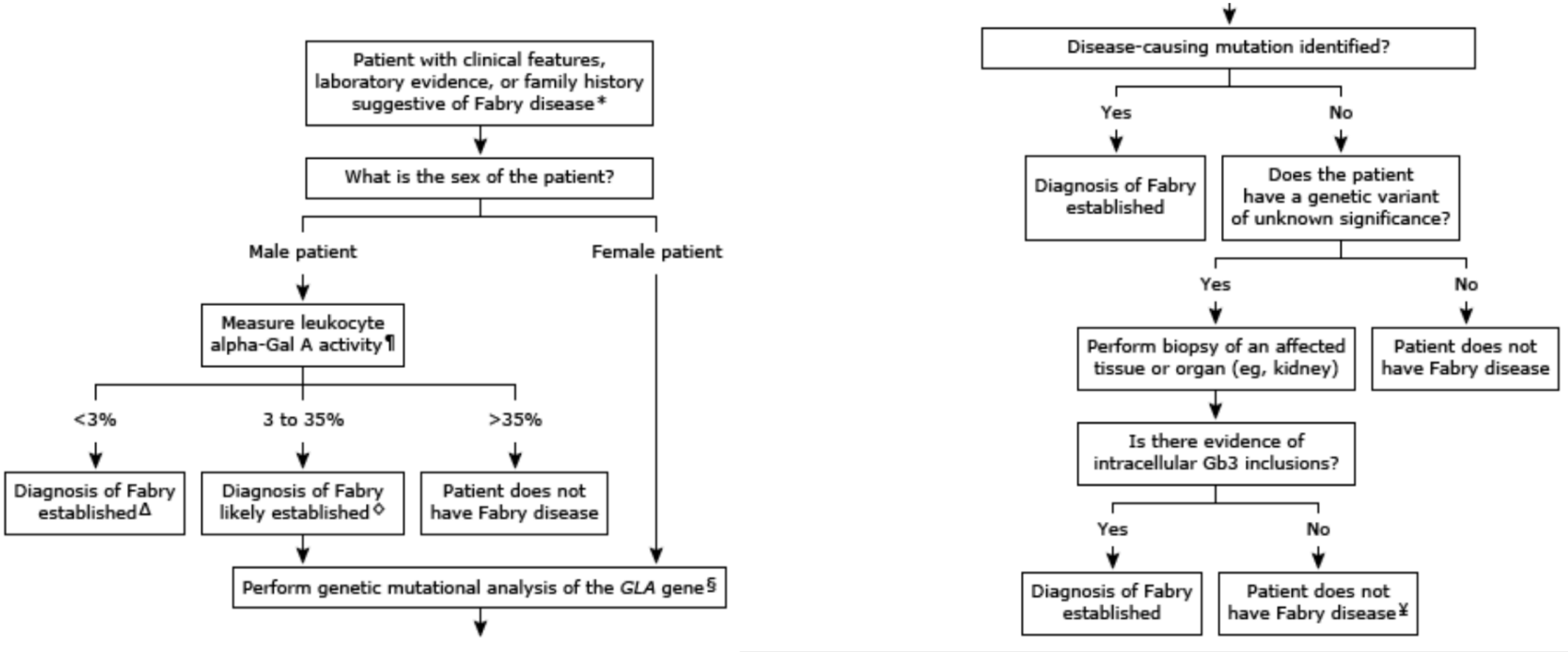
ENFERMEDAD DE FABRY

- Sedimento patológico→ diabetes insípida nefrogénica→ ERC terminal a los 30-50 años.
- Miocardiopatía hipertrófica. Puede haber arritmias x infiltración del tejido de conducción (1° acortamiento de intervalo PR).
- Ictus y AIT de territorios posteriores.
- Saciedad precoz, **dolor abdominal cólico**, nauseas, vómitos y despeños diarreicos.
- **Catatrata subcapsular posterior = PATOGNOMÓNICO**
- Calambres, mialgias, artropatía interfalángica distal.

ENFERMEDAD DE FABRY

- Diagnóstico:
  - Demostrar actividad deficiente de alfa-galactosidasa.
  - Secuenciación del gen GLA, s/t en mujeres, que pueden tener actividad enzimática normal.

ENFERMEDAD DE FABRY



ENFERMEDAD DE FABRY

- Tratamiento:
  - Crisis de dolor: antiepilépticos
  - Angioqueratomas: laser con argón
  - Síntomas gastrointestinales: primperan + ingestas frecuentes de poco volumen
  - Renal: control tensional estricto + IECA
  - Antiagregantes y estatinas para prevenir ictus.

ENFERMEDAD DE FABRY

- Terapia de sustitución enzimática: agalsidasa alfa 0.2mg/kg cada 2 semanas o agalsidasa beta 1mg/kg cada 2 semanas.
- Migalastrat: para estabilizar enzima y que no se agregue. Oral cada 2 días.

CASO CLÍNICO

- Varón de 50 años.
- Antecedentes de necrosis avascular de cabeza humeral y dolores óseas crónicos.
- Remiten a consultas externas por anemia y trombopenia.
- Solicitamos:
  - TAC: hepatoesplenomegalia con múltiples lesiones confluentes en bazo.
  - RMN ósea: fémur en matraz de Erlenmeyer.

CASO CLÍNICO

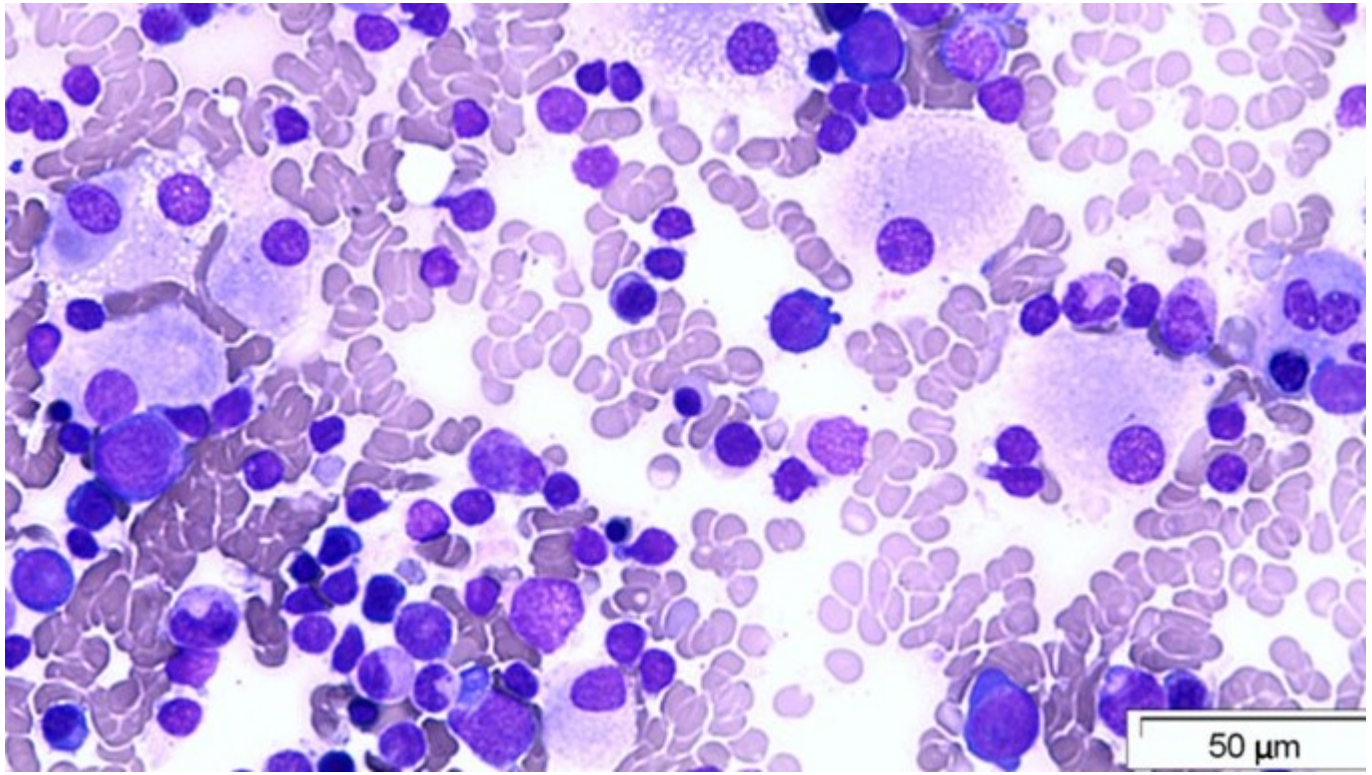
- Con estos datos, ¿qué procedimiento diagnóstico solicitaríamos?
  - Biopsia esplénica
  - Esplenectomía
  - Biopsia hepática
  - Biopsia de médula ósea

CASO CLÍNICO

- Con estos datos, ¿qué procedimiento diagnóstico solicitaríamos?
  - Biopsia esplénica
  - Esplenectomía
  - Biopsia hepática
  - Biopsia de médula ósea ✓

CASO CLÍNICO

- Se realiza biopsia de médula ósea y el patólogo nos describe la presencia de células con citoplasma en papel de seda arrugado…



CASO CLÍNICO

- ¿Qué entidad sospechamos?
  - Mioma Múltiple
  - Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
  - Linfoma de Burkitt
  - Enfermedad de Gaucher

ENFERMEDAD DE GAUCHER

- Déficit de glucocerebrosidasa → acúmulo de glucosilceramida.
- Acúmulo en lisosomas de macrófagos tisulares.
- Tipo I: 90% de los pacientes. Marcada variabilidad de la expresión fenotípica y a cualquier edad.
- Clínica:
  - **Dolor esquelético**, osteoporosis, fracturas patológicas, expansión medular del fémur, necrosis avascular… Altura baja.
  - **Hepatoesplenomegalia** → anemia + trombopenia. Incluso cirrosis con HTP.
  - **Invasión médula ósea** → anemia, trombopenia y/o anemia.
- NO AFECTACIÓN SNC, pero si algunos casos de parkinsonismo o polineuropatía periférica.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

- Investigar en: esplenomegalia + trombopenia + dolor óseo.
- Deberían de ser cribados los pacientes con:
  - Mieloma y gammapatía monoclonal
  - Parkinsonismo y enferemdad de cuerpos de Lewy
  - Elevación de ferritina con IST normal
  - Necrosis avascular de cadera o húmero en ausencia de tabaquismo, etilismo, anemia falciforme o toma de corticoides.
  - Esplenectomía con dudosa indicación
  - Cirrosis hepática criptogenétic

ENFERMEDAD DE GAUCHER

- El diagnóstico exige demostración de la deficiencia enzimática.
- Cribado con “test de gota seca”, que si es positivo se debe de confirmar con el ensayo convencional.
- Una actividad por debajo del 15% respecto a los controles sanos representa el “patrón oro” para el diagnostico. No distingue entre portadores sanos y pacientes.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

- Terapia de sustitución enzimática: **imiglucerasa** y **velaglucerasa** → misma seguridad, eficacia y efectividad.
  - Enfermedad leve o situación estable: 15-60UI/Kg cada 2 semanas
  - Enfermedad moderada, grave, progresiva o comorbilidades: 60-120UI/Kg cada 4 semanas.
- Fármacos reductores de sustrato: **eliglustat**. Debe de tener la fenotipo CYP2D6 (90% de los pacientes)

ENFERMEDAD DE POMPE

- Déficit de maltasa ácida → acúmulo glucógeno s/t en tejido muscular esquelético y musculatura respiratoria.
- Clínica: muy variable en cuanto a edad de presentación como afectación orgánica, gravedad de la miopatía y ritmo de progresión.
  - **Debilidad muscular de predominio proximal** s/t en cintura pélvica. Típico: ptosis parpebral, afectación lingual y compromiso floxo-extensión del cuello.
  - Mialgias y calambres.
  - **Disnea**, s/t en decúbito por debilidad del diafragma.
  - Aneurismas cerebrales s/t arterias basilares.

ENFERMEDAD DE POMPE

- Sospechas si problemas respiratorios en ausencia de neumopatía + debilidad muscular.
- Diagnóstico:
  - Elevación inespecífica de CPK, aldolasa, LDH e incluso transaminasas.
  - PFR. Hay una diferencia >10% en CVF en sedestación y decúbito.
  - Biopsia muscular: acúmulos de glucógeno. OJO normal en el 30% de los casos. La actividad de la fosfatasa ácida (una tinción histológica) aumentada es altamente sugestiva de la EP.
  - Determinación de actividad enzimática en sangre seca como screening. Si positivo, se confirma con estudio de actividad enzimática en linfocitos y/o análisis molecular del gen de la alfa-glucosidasa.

ENFERMEDAD DE POMPE

- Tratamiento:
  - Terapia de sustitución enzimática: perfusiones de alfa-glucosidasa ácida humana recombinante 20mg/kg iv cada 2 semanas. Solo llega <1% del bolus administrado al músculo.
  - Dieta rica en proteínas y baja en HC + ejercicios aeróbicos submáximos

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO B

- Déficit de esfingomielinasa ácida → acumulación de esfingomielina en sistema reticuloendotelial y hepatocitos.
- Clínica:
  - Espelnomegalia, que puede ser masiva. Produce citopenias.
  - Hepatomegalia: el 13% cirrosis.
  - Citopenias s/t trombopenia.
  - Patrón pulmonar restrictivo.
  - Dolor óseo, osteoporosis.
  - Elevación de LDL y VLDL con disminución de HDL.
  - Hipotonía, hiporreflexia y en algunos casos afectación motora y/o cognitiva grave. Afecta de forma más tardía.

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO B

- Halo macular o mancha rojo cereza en 1/3.
- Diagnóstico: sospechas en esplenomegalia con niveles bajos de HDL, patrón intersticial pulmonar y/o fracturas patológicas.
- Tan parecido a Gaucher, que se debe de testar a la vez para ambas.

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO B

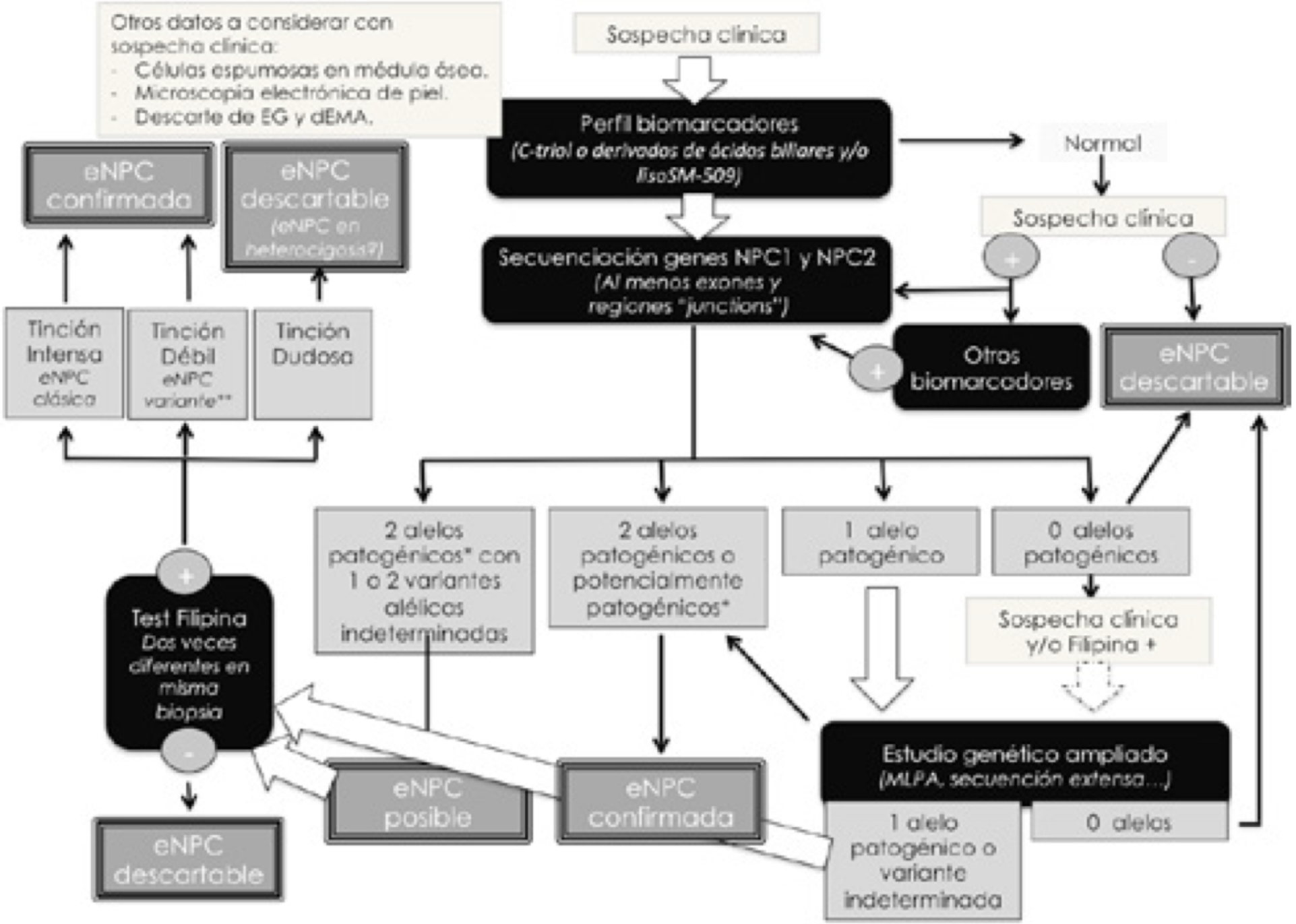
- Tratamiento:
  - Tratamiento hipolipemiante y broncodilatador. Oxigenoterapia según gasometría arterial.
  - Trasfusiones según necesidades.
  - Aporte de calcio y vitamina D
  - No alcohol por hepatopatía
  - Esplenectomía CONTRAINDICADA. Aumenta deposito de esfingomielina en hígado y pulmones.
  - NO existe terapia sustitutiva enzimática.

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C

- Déficit de NPC1 (95% casos) y NPC2 → acúmulo de LDL + glucoesfingolípidos y esfingosina.
- Clínica:
  - Visceromegalia, s/t esplenomegalia.
  - Afectación del SNC: ataxia, oftalmoplejía supranuclear vertical, deterioro cognitivo y demencia, temblor, ataxia, distonia, discinesia, disartria, **disfagia**… muerte por broncoaspiraciones entre los 10 y 25 años.
  - Síntomas psiquiátricos: psicosis, esquizofrenia, depresión…

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C

- Diagnóstico: sospechas si espelnomegalia + HDL bajo
  - La exploración (visceromegalia?) y la analítica (trombopenia? Colestasis?) suelen ser normales. Si se puede ver descenso de HDL y LDL con aumento de triglicéridos.
  - Aumento de C-triol (elevada S) y 7-cetocolesterol.
  - AP de médula ósea o hepática (**diagnóstico accidnetal**): células espumosas e histiocitos azul marino con núcleo y citoplasma habitualmente llenos de partículas lipídicas que se tiñen de azul con el Sudán negro B y Oil red.
  - Estudio genético


Otros datos a considerar con sospecha clínica:
- Células espumosas en médula ósea.
- Microscopia electrónica de piel.
- Descarte de EG y dEMA.
Sospecha clínica
Perfil biomarcadores
(C-triol o derivados de ácidos biliares y/o lisoSM-509)
Normal
Sospecha clínica
+
-
Secuenciación genes NPC1 y NPC2
(Al menos exones y regiones "junctions")
+
Otros biomarcadores
eNPC descartable
eNPC confirmada
eNPC descartable
(eNPC en heterocigosis?)
Tinción Intensa
eNPC clásica
Tinción Débil
eNPC variante**
Tinción Dudosa
2 alelos patogénicos* con 1 o 2 variantes alélicas indeterminadas
2 alelos patogénicos o potencialmente patogénicos*
1 alelo patogénico
0 alelos patogénicos
Sospecha clínica y/o Filipina +
+
Test Filipina
Dos veces diferentes en misma biopsia
-
Estudio genético ampliado
(MLPA, secuención extensa…)
eNPC descartable
eNPC posible
eNPC confirmada
1 alelo patogénico o variante indeterminada
0 alelos

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C

- Tratamiento:
  - Tratamiento sintomático: 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.
  - Miglustat 200mg/8h
  - N-butyldeoxynojirimycin

MUCOPOLISACARIDOSIS

- Conjunto heterogéneo de de enfermedades (11). Defecto enzimático lisosomal → acúmulo de glucosaminoglicanos (GAGs) (mucopolisacáridos).

MUCOPOLISACARIDOSIS

Nombre	Gen	Enzima	GAG
MPS I Hurler	*IDUA*	α-L-iduronidasa	Heparán sulfato, dermatán sulfato
MPS II Hunter	*IDS*	Iduronato-2-sulfatasa	Heparán sulfato, dermatán sulfato
MPS III Sanfilippo			
MPS IIIA	*SGSH*	Heparán-N-sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IIIB	*NAGLU*	α-N-acetyglucosaminidasa	Heparán sulfato
MPS IIIC	*HGSNAT*	α-glucosaminidasa-acetyltransferasa	Heparán sulfato
MPS IIID	*GNS*	N-acetylglucosamin-6-sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IV Morquio			
MPS IVA	*GALNS*	N-acetylglucosamina-6-sulfato sulfatasa	Keratán sulfato, condroitin-6-sulfato
MPS IVB	*GLB1*	β-galactosidasa	Keratán sulfato
MPS VI Maroteaux-Lamy	*ARSB*	N-acetylgalactosamina-4-sulfatasa	Dermatán sulfato, condroitin-4-sulfato
MPS VII Sly	*GUSB*	β-glucuronidasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato, condroitin-4-sulfato, condroitin-6-sulfato
MPS IX Natowicz	*HYAL1*	Hyaluronidasa 1	Ácido hialurónico

MUCOPOLISACARIDOSIS

- Clínica general: afectación esquelética, hepatoesplenomegalia, cardiomegalia, afectación ocular y afectación neurológica variable.
- MPS III: afectación neurológica grave con retraso psicomotor, trastorno del espectro autista, problemas de comportamiento y del sueño.
- MPS IV = Sd Morquio. Nula afectación neurológica y grave esquelética (cifoescoliosis, talla baja, desviación ulnar de las muñecas, pectus carinatum → afectación pulmonar secundaria, hiperlaxitud, y estenosis cervical con hipoplasia de odontoides → compresión medular con afectación neurológica secundaria. Infecciones óticas y pulmonares de repetición, afectación ocular e hipoacusia

MUCOPOLISACARIDOSIS

- Diagnóstico: sospechar ante manifestaciones esqueléticas como disostosis múltiple +/- manifestaciones sistémicas.
- Ante sospecha medir GAGs en orina. Según el GAG que se eleve, se debe de realizar posteriormente el estudio enzimático de la hidrolasa ácida de sospecha. Si actividad baja → análisis genético.

MUCOPOLISACARIDOSIS

- Tratamiento:
  - Trasplante de médula ósea: contraindicado en >3 años.
  - Terapia de sustitución enzimática: infusiones semanales de la enzima carente. Ha demostrado mejoría parcial de la sintomatología no neurológica, aunque no revierte el fenotipo. Administración intratecal en el futuro?

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	ACV	AIT	PNP	parkinsonismo	Distonía	Corea	Mioclonias	Espilepsia	Retresa mental
Fabry	+	+	acroparestesias						
Gaucher				+	+		+	+	
NP C				+	+	+	+	+	
Mucopolisacaridosis									San filipo
Pompe	+	+							

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.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Enfermedad de Niemann Pick tipo B
- Gaucher
- Déficit de lipasa ácida
- Mucopolisacaridosis

SOSPECHAS

- Enfermedad de Fabry: neuropatía, ictus… sospechas si angioqueratomas. Catatrata subcapsular posterior = patognomónico.
- Enfermedad de Gaucher: esplenomegalia + trombopenia + dolor óseo/necrosis avascular.
- Enfermedad de Pompe: Debilidad muscular de predominio proximal + disnea.
- Enfermedad de Niemann Pick tipo B: esplenomegalia con niveles bajos de HDL, patrón intersticial pulmonar y/o fracturas patológicas.
- Enfermedad de Niemann Pick tipo C: esplenomegalia + HDL bajo + disfagia.

BIBLIOGRAFÍA

- Michael Mauer, MD. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Sihoun Hahn, MD. Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- ENFERMEDADES MINORITARIAS EN EL ADULTO (2a Edición). Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI). Antoni Riera Mestre.
- Enfermedad de Fabry en el adulto. CUESTIONES CLAVE. Documento ibérico multidisciplinar.
- Marc C Patterson. Overview of Niemann-Pick disease. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

¡Gracias!