

Mucopolisacaridosis

Mukopolisakaridosis

P. Sanjurjo, F. Andrade, L. Aldámiz-Echevarría

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya.

Correspondencia: Dr. Pablo Sanjurjo. Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario de Cruces. 48903 Barakaldo, Bizkaia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios caracterizados por el acúmulo de sustancias de depósito en los lisosomas debido a un trastorno en la actividad de una hidrolasa o proteína necesaria para el normal funcionamiento de los lisosomas. Dentro de este tipo de enfermedades se encuentran las mucopolisacaridosis (MPS), que son trastornos de depósito lisosomal crónicos, multisistémicos y progresivos, causados por deficiencia de las enzimas que degradan los mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAG) (dermatán sulfato, heparán sulfato o queratán sulfato). Los niños afectados son generalmente normales al nacer y la enfermedad se diagnostica cuando el fenotipo progresa con el tiempo. En general, las MPS presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto físicas como mentales:

- 1) Síndrome dismórfico en forma de un "fenotipo Hurler" (aspecto facial tosco, con prominencia frontal, cejas pobladas, nariz corta con raíz nasal hundida y narinas antevertidas, labios gruesos y lengua prominente); así, por ejemplo, MPS I, MPS II y MPS VI.
- 2) Dificultades de aprendizaje, trastornos de comportamiento y demencia (MPS III).
- 3) Displasia ósea grave (MPS IV) (Wraith JE, 2006).

Hay un continuo fenotípico en cada uno de los tipos descritos de MPS. La aproximación diagnóstica en las MPS se basa en la sospecha clínica, los exámenes radiológicos y la determinación de GAG en la orina. El diagnóstico se confirma midiendo la actividad enzimática en leucocitos y fibroblastos y mediante estudios moleculares. La prevalencia de las MPS en conjunto se estima en 1/22.500 individuos, cifra procedente de un estudio epidemiológico retrospectivo realizado en Australia durante las décadas de los 80 y 90 (Muenzer J, 2004).

Actualmente se acepta la existencia de siete tipos de MPS de los cuales tres presentan varios subtipos clínicos, y en todos ellos se conoce el enzima deficitario en cada enfermedad y, por tanto, el tipo de GAG acumulado (Tabla I).

CLÍNICA GENERAL

Las características clínicas comunes que comparten los diferentes tipos de MPS permiten aproximaciones diagnósticas, que se concretarán posteriormente con determinaciones analíticas y/o genéticas. Una degeneración crónica y progresiva sin exacerbaciones ni remisiones es la característica principal de la clínica de las MPS, que son enfermedades difíciles de detectar en el recién nacido, salvo que existan antecedentes familiares.

Respecto a la herencia, todos los subtipos se transmiten de forma autonómica recesiva con un riesgo de recurrencia del 25%, excepto la MPS II que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X, por lo que afecta generalmente a varones, siendo las mujeres portadoras sanas (Spranger J, 2002).

Las manifestaciones clínicas suelen ser multisistémicas, con afectación del sistema nervioso central (deficiencia mental), sistema esquelético (baja talla, disostosis múltiple), cardiovascular (miocardiopatía, hipertensión arterial), digestivo (hepatomegalia), ocular (opacidad corneal, pérdida de visión) y piel (infiltración dérmica de los productos acumulados), que provoca la tosquedad de los rasgos faciales en los individuos afectados (Sanjurjo P, 2005).

DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica en las MPS se basa en la sospecha clínica, los exámenes radiológicos y la determinación de GAG en la orina.

El primer paso para confirmar el diagnóstico clínico de una MPS es el análisis cuantitativo de GAGs en orina (que son muy estables a temperatura ambiente), lo que no permite incluir a cada paciente en los distintos subgrupos de cada enfermedad. Los test rápidos con orina son baratos y muy útiles como análisis inicial, aunque finalmente es necesario el estudio enzimático específico de cada forma de MPS, utilizando tejidos como piel (fibroblastos), o sangre (plasma o suero y leucocitos).

En la Tabla II se puede observar un resumen de los GAGs acumulados según el tipo

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LAS MPS EN FUNCIÓN DEL ENZIMA DEFICITARIO Y EL GAG ACUMULADO.

Tipo	Nº OMIM	Proteína	GAG acumulado
MPS I H	607014	α -1-iduronidasa	DS, HS
MPS I S	607016	α -1-iduronidasa	DS, HS
MPS I HS	607015	α -1-iduronidasa	DS, HS
MPS II	309900	Iduronato-2-sulfatasa	DS, HS
MPS III-A	252900	Heparán sulfato-sulfatasa	HS
MPS III-B	252920	N-acetil-glucosaminidasa	HS
MPS III-C	252930	Ac-CoA: α -glucosaminidasa N-acetiltransferasa	HS
MPS III-D	252940	N-acetil-glucosamina 6-sulfatasa	HS
MPS IV-A	253000	Galactosamina-6-sulfato-sulfatasa	KS, C6S
MPS IV-B	253010	β -galactosidasa	KS
MPS VI	253200	Arilsulfatasa B	DS
MPS VII	253220	β -glucuronidasa	DS, HS, C46S
MPS IX	601492	Hialuronidasa I	Hialuronano

DS: dermatán sulfato; HS: heparán sulfato; KS: keratán sulfato; C6S: condroitín 6-sulfato; C46S: condroitín 4,6-sulfato.

TABLA II. GAGS EXCRETADOS SEGÚN LA MPS.

Tipo	I Hurler	II Hunter	III Sanfilippo	IV Morquio	VI Maroteaux	VII Sly	Clínica
Dermatán	X	X			X	X	Alt óseas/órganos
Heparán	X	X	X			X	Retraso mental
Keratán				X			Alt óseas
Condroitín				(X)		X	

de MPS que padezca el paciente, así como las características clínicas predominantes.

El diagnóstico prenatal es posible en todas las formas de MPS. El método aplicado a las células del líquido amniótico es similar al utilizado con fibroblastos. El largo tiempo empleado en cultivar y analizar las células amnióticas ha movido a los investigadores a desarrollar técnicas diagnósticas más rápidas. Así, la cuantificación de la actividad de la enzima iduronato-sulfatasa en líquido amniótico sin células se emplea en el diagnóstico prenatal de la enfermedad de Hunter. El estudio de las vellosidades coriales también permite el diagnóstico prenatal aunque éste es más complicado porque algunos enzimas tienen unos niveles normales muy bajos en el corion.

En el caso de la enfermedad de Hunter, de herencia recesiva ligada al X, se presenta el problema de mosaicismo en mujeres heterocigotas, que tendrán células con el gen IDS normal o mutado. Como resultado del proceso de inactivación sesgada o selección, en fetos femeninos la actividad del enzima iduronato-sulfatasa puede ser en algunos casos tan baja como en fetos masculinos. Por lo tanto, para el diagnóstico prenatal de la enfermedad de Hunter es necesaria la determinación previa del sexo fetal.

Actualmente, el análisis mutacional es fundamental para la detección de portadores, ya que la naturaleza y tipo de mutación puede a veces tener un valor predictivo sobre el grado de afectación del feto. A causa de la hete-

rogenidad de las mutaciones en cada MPS, es necesario identificar el alelo mutado en la familia antes de proceder a la identificación de portadores.

TRATAMIENTO

A principios de los años 70 se iniciaron los intentos terapéuticos que se basaron en la infusión de grandes cantidades de plasma, leucocitos o trasplante de tejidos (piel) en pacientes con MPS I y MPS II. Inicialmente los resultados fueron favorables, pero se comprobó que los efectos no duraban mucho. En 1981 se demostró en un lactante de 1 año con MPS I que el trasplante de médula ósea era una solución para la mejora física y bioquímica. Desde entonces, cerca de 200 pacientes con MPS (principalmente MPS I) se han beneficiado del trasplante alogénico de médula ósea o, más recientemente, de células pluripotenciales. Los pacientes tratados adquieren una apariencia menos tosca, las córneas se aclaran, mejora la audición, se incrementa la movilidad articular y las visceromegalias desaparecen. Pero las anomalías esqueléticas y oftalmológicas persisten a pesar del tratamiento y no hay datos concluyentes de que éste mejore la función intelectual (Neufeld EF, 2001). En otros tipos de MPS como MPS II y MPS VII, los resultados del trasplante de médula ósea no han sido tan prometedores.

Cabe destacar que la edad recomendada para la práctica del trasplante es antes de que exista afectación grave, tanto somática como intelectual (Muenzer J, 2004). Pero aunque el trasplante de médula ósea es el único tratamiento efectivo universalmente aceptado, en los últimos años se han realizado ensayos con enzimas sustitutorios recombinantes que han mostrado resultados prometedores en la MPS I, II y VI (Wraith EJ, 2005) y, además, los tratamientos para las MPS III y IV se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico. Se dice que la terapia óptima es la combinación de tratamiento específico de la enfermedad (instaurado lo más rápidamente posible antes de que existan daños irreversibles) y sintomático no específico.