



# Otras enfermedades metabólicas

M.T. Bergoglio<sup>a</sup>, A. Jover Fernández<sup>a</sup>, S. Veses Martín<sup>a</sup> y E. Solá Izquierdo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. <sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

## Palabras Clave:

- Enfermedad de Wilson
- Enfermedades de los lisosomas
- Mucopolisacaridosis
- Esfingolipidosis

## Keywords:

- Wilson disease
- Lysosomal storage disease
- Mucopolysaccharidoses
- Sphingomyelin-cholesterol lipidosis

## Resumen

La enfermedad de Wilson es una patología autosómica recesiva debida a una alteración en el metabolismo del cobre que cursa con una reducción de la excreción biliar del mismo y, consecuente, una acumulación en el hígado y otros tejidos. Los síntomas y signos principales son fallo hepático y manifestaciones neuropsiquiátricas, aunque con mucha frecuencia también existe compromiso hemático y renal. El diagnóstico se realiza demostrando una cupruria aumentada, aunque la técnica *gold standard* es la biopsia hepática. El tratamiento se realiza con quelantes de cobre.

La mucopolisacaridosis se caracteriza por un déficit de las enzimas que metabolizan los glucosaminoglucanos con acumulación de metabolitos intermedios responsables de la clínica característica (organomegalia, rasgos faciales toscos, compromiso óseo, manifestaciones neurológicas, etc.). El diagnóstico se realiza mediante la medición urinaria de los glucosaminoglucanos y el análisis enzimático en sangre periférica. El tratamiento disponible es la terapia de sustitución enzimática y el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La esfingolipidosis la produce un déficit de las enzimas que metabolizan los esfingolípidos. Presentan manifestaciones neurológicas y organomegalias, entre otras. El diagnóstico se hace mediante la valoración de la actividad enzimática y el tratamiento con TSE si es posible.

## Abstract

### Other metabolic diseases

Wilson disease is an autosomal recessive defect due to an impairment cellular copper metabolism, leading to the accumulation of copper in the liver and other tissues. Clinical manifestations consists of liver failure and neuropsychiatric symptoms, although hematologic and renal impairment is also very frequent. The diagnosis can be made with an elevated 24 hours urinary copper excretion, but the gold standard method is liver biopsy. Treatment consists of administration of potent chelators.

Mucopolysaccharidoses disease is caused by the impairment or deficiency of enzymes required for the metabolism of glycosaminoglycans. These condition leads to accumulation of metabolites in the lysosomes, resulting in cellular dysfunction and clinical abnormalities (organomegaly, coarse facial features, neurologic symptoms) Diagnosis is made by measuring the concentration of glycosaminoglycans in urine and enzyme analysis. There are specific therapies, such as hematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement.

Sphingomyelin-cholesterol lipidosis is disorder cause by deficiency of the enzyme that metabolize sphingomyelin. The classic clinical manifestations are: neurologic symptoms and organomegaly. Diagnosis is made by is confirmed by fibroblast cell culture enzyme activity analysis. Treatment: enzyme replacement if possible.

## Enfermedad de Wilson

### Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es una patología autosómica recesiva, caracterizada por un defecto en el transporte celular del cobre que origina una acumulación de este oligoelemento en el hígado y, posteriormente, en otros órganos, especialmente núcleos basales y córnea, lo que da lugar a las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad. La prevalencia aproximada de esta patología es de unos 10-30 casos por cada millón de habitantes y la frecuencia de portadores de la mutación cercana al 1%<sup>1,2</sup>.

### Genética

La mutación responsable de la EW se localiza en la región q 14.3 del cromosoma 13, y afecta al gen *ATP7B* que codifica a una proteína con función ATPasa. Este defecto repercute en dos puntos diferentes del metabolismo del cobre: por un lado hay una disminución de la unión del cobre a la ceruloplasmina (proteína transportadora del mismo) y, por otro, una reducción de la excreción biliar del mismo. Hasta el momento hay descritas más de 400 mutaciones del gen *ATP7B*. La mayoría de estas mutaciones son diferentes en los 2 alelos del gen, ocasionando pacientes de tipo heterocigoto compuesto<sup>3,4</sup>.

### Fisiopatología

El cobre es un mineral indispensable, ya que interviene en numerosas funciones vitales, su cantidad total en el organismo oscila entre 50 y 150 mg. Este oligoelemento tiene un papel esencial actuando como intermediario en la transferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial por la citocromo C oxidasa, en la protección frente a los radicales libres por la  $\text{Cu}^+/\text{Zn}^{2+}$  superóxido dismutasa, en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y elastina por la lisil oxidasa, en la síntesis del pigmento melanina por la tirosinasa, en la síntesis de catecolaminas por la dopamina- $\beta$ -hidrolasa, e interviene en la movilización del hierro<sup>5</sup>.

El aporte diario de cobre con la ingesta suele variar entre 0,6 a 3 mg, de los cuales se absorbe un 30-60% a nivel del intestino delgado proximal por el transportador CTR1. Desde el enterocito, el cobre pasa al torrente sanguíneo, donde se une a la albúmina que lo transporta al hígado y demás tejidos<sup>6</sup>.

En el hepatocito, tras ser incorporado vía CTR1, el cobre se une a diferentes ligandos de bajo peso molecular que lo almacenarán de forma transitoria hasta cederlo al transportador *ATP7B*. Esta proteína se encarga de unirlo a la apoceruloplasmina, formando la ceruloplasmina, glucoproteína que es vertida al plasma y representa el 90% del cobre circulante.

La EW se produce cuando la mutación en el gen *ATP7B* origina un déficit en la proteína transportadora, dando lugar

a que el cobre no se fije a la apoceruloplasmina ni se elimine su exceso a la vía biliar y, como consecuencia, haya una disminución de la síntesis de ceruloplasmina, junto a una acumulación de cobre que producirá efectos tóxicos por daño oxidativo principalmente.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos propios de la EW son muy variables pero, en general, la afectación hepática en estadios iniciales, y la neurológica en fases más avanzadas suelen estar presentes. La edad en la que se ponen de manifiesto los síntomas comprende un rango muy amplio, pudiendo presentarse desde la infancia (5 a 10 años) hasta la edad adulta (40-45 años), aunque con mayor frecuencia suelen aparecer en la adolescencia<sup>1,7</sup>. Hay que destacar que en la literatura hay algunos casos descritos en niños menores de 2 años<sup>8,9</sup>, así como en mayores de 70 años<sup>10</sup>.

### Afectación hepática

Los principales síntomas suelen ser hepáticos en las primeras fases de la enfermedad. Se puede manifestar de diferentes formas:

1. Elevación asintomática de las transaminasas: habitualmente al inicio.

2. Hepatitis crónica: aproximadamente un 40% de los pacientes suele expresar daño hepático crónico que es indistinguible de otras patologías (inflamación y fibrosis portal, infiltración de los hepatocitos).

3. Cirrosis hepática: cursa con esplenomegalia, pancitopenia y varices esofágicas secundarias a hipertensión portal.

4. Insuficiencia hepática aguda fulminante: ocurre hasta en un 3,5% de los casos, generalmente en niños y adultos jóvenes. Al contrario de lo que ocurre cuando son otras las causas de fallo hepático agudo, los niveles de fosfatasa alcalina están significativamente descendidos y los de bilirrubina más elevados. Es consecuencia de la necrosis hepatocelular que genera una liberación súbita del cobre a la circulación sobrecargando a los hematíes y produciendo una anemia hemolítica Coombs negativa. Tiene un pronóstico ominoso y es indicación de trasplante hepático urgente<sup>11</sup>.

### Manifestaciones neuropsiquiátricas

Los síntomas neurológicos suelen aparecer entre los 20 y los 30 años de edad y en un 35% de los casos, aproximadamente, se presentan en los estadios más avanzados, aunque en algunos casos el paciente puede consultar por síntomas neurológicos exclusivamente, por lo general se observa una lesión hepática concomitante.

Las manifestaciones más frecuentes son de tipo extrapiramidal como temblor en reposo, rigidez, discinesias, movimientos coreiformes y disartria.

Un 10-15% de los pacientes padecen trastornos conductuales o afectivos y disminución del rendimiento escolar.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3807119>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3807119>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)