

# Mucopolisacaridosis

F. Feillet, P. Journeau, J. Straczek, M. Vidailhet

*Las mucopolisacaridosis (MPS) forman un grupo de enfermedades lisosomales causadas por una deficiencia de las enzimas que degradan los glucosaminoglucanos (GAG) o mucopolisacáridos. Dependiendo de la enzima que falte, se bloqueará, solo o de forma combinada, el catabolismo del dermatán sulfato, del heparán sulfato, del queratán sulfato, de los condroitín sulfatos o del ácido hialurónico. La acumulación de los GAG en los tejidos genera un síndrome de sobrecarga con disfunción tisular. Los GAG excretados en la orina hacen sospechar el diagnóstico, que luego se confirma mediante análisis enzimológicos y biomoleculares. Existen siete tipos de MPS (agrupadas según su presentación clínica), que se originan en 11 deficiencias enzimáticas diferentes. Desde el punto de vista clínico, se trata de afecciones progresivas, con organomegalia, disostosis múltiple y facies anormal. Según el tipo de MPS, el cuadro puede comprender también manifestaciones auditivas, oculares, cardiológicas y neurológicas. Todo ello supone un tratamiento sintomático complejo. El único tratamiento etiológico que existía hasta hace muy poco tiempo para algunas formas de MPS era el injerto de médula. Las MPS de tipo I y VI ya se tratan hoy en día por enzimoterapia sustitutiva, método que pronto se utilizará también en las de tipo II.*

© 2006 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras Clave:** Mucopolisacaridosis; Glucosaminoglucanos; Disostosis múltiple; Injerto de médula; Enzimoterapia

## Plan

■ <b>Introducción</b>	1
■ <b>Glucosaminoglucanos</b>	1
■ <b>Enzimas y biología molecular</b>	2
■ <b>Epidemiología</b>	2
■ <b>Clínica</b>	2
Deficiencia de $\alpha$ -L-iduronidasa o MPS I (MIM 607014)	2
MPS II: enfermedad de Hunter (MIM 309900)	6
MPS III: enfermedad de Sanfilippo	6
MPS IV: enfermedad de Morquio	6
MPS V	7
MPS VI: enfermedad de Maroteaux-Lamy (MIM 253200)	7
MPS VII: enfermedad de Sly (MIM 253220)	8
MPS VIII (MIM 253230)	8
MPS IX (MIM 601492)	9
■ <b>Tratamiento de la MPS</b>	9
Tratamiento sintomático	9
Tratamiento etiológico	9

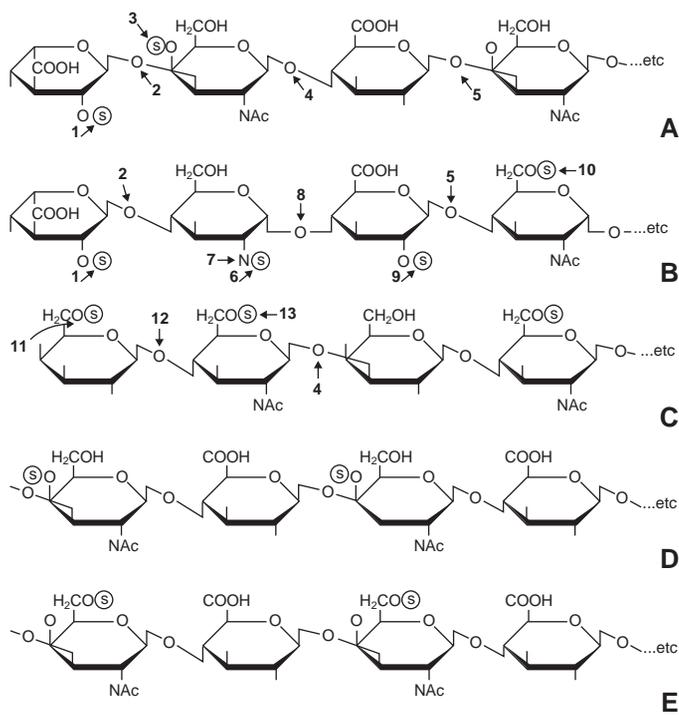
## ■ Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades de sobrecarga lisosomal causadas por deficiencias de las enzimas involucradas en la degradación de los glucosaminoglucanos (GAG) o mucopolisacáridos. Según la enzima responsable, pueden existir deficiencias, aisladas o combinadas, en el catabolismo del heparán sulfato, del dermatán sulfato, del queratán sulfato, de los condroitín-4 y -6 sulfatos y del ácido hialurónico. La acumulación de los GAG ocasiona una disfunción de las células y de los órganos afectados. Las MPS son

enfermedades progresivas y degenerativas que afectan a numerosos órganos. Todas ellas presentan, en diverso grado, organomegalia, disostosis múltiples y facies tosca. Por lo general, existen anomalías de la audición, de la visión, de la función cardiovascular y de todo el esqueleto óseo. Salvo la enfermedad de Hunter (MPS II), que es recesiva ligada al cromosoma X, estas enfermedades se transmiten según la modalidad autosómica recesiva. Durante mucho tiempo, los tratamientos fueron sintomáticos, hasta que el injerto de médula, y luego la enzimoterapia sustitutiva, aportaron un tratamiento etiológico para algunos tipos (MPS I, II y VI). Gracias a la intervención de equipos multidisciplinarios capaces de responder a todos los desafíos que plantean estos enfermos, la duración y la calidad de vida han mejorado sustancialmente desde hace unos diez años.

## ■ Glucosaminoglucanos

Los GAG o mucopolisacáridos son productos de degradación de los proteoglucanos (sustancias macromoleculares de la matriz extracelular). Existen cinco GAG (Fig. 1): dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato, condroitín-4 sulfato y condroitín-6 sulfato. En la descripción de la MPS IX (un caso) se menciona una acumulación de ácido hialurónico. El catabolismo de estos GAG necesita numerosas enzimas, algunas específicas de un GAG, otras imprescindibles para la degradación de varios de ellos (Fig. 1). La  $\beta$ -galactosidasa es absolutamente necesaria para el catabolismo del queratán sulfato y también para la del gangliósido GM1. La deficiencia de esta enzima puede ocasionar una gangliosidosis GM1 o una MPS IVB. Ante una sospecha clínica, practicando el análisis de los GAG se puede llegar al diagnóstico de MPS (Fig. 2).



**Figura 1.** Los diferentes glucosaminoglicanos y las enzimas de su catabolismo.

**A.** Dermató sulfato: 1. iduronato sulfatasa; 2.  $\alpha$ -L-iduronidasa; 3. N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa B; 4.  $\beta$ -hexosaminidasa; 5.  $\beta$ -glucuronidasa.  
**B.** Heparán sulfato: 1. iduronato sulfatasa; 2.  $\alpha$ -L-iduronidasa; 6. heparán-N- sulfatasa; 7. acetil CoA-acetiltransferasa; 8.  $\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa; 9. glucuronato sulfatasa (no se conoce ninguna deficiencia); 5- $\beta$ -glucuronidasa; 10. N-acetilglucosamina-6-sulfatasa.  
**C.** Queratán sulfato: 11. galactosa-6-sulfatasa; 12.  $\beta$ -galactosidasa; 13. N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa; 14.  $\beta$ -hexosaminidasa.  
**D, E.** Los condroitín 4 y 6 sulfatos se degradan a oligosacáridos por efecto de la hialuronidasa; de manera secundaria, los oligosacáridos se degradan mediante la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa o 6-sulfatasa, la  $\beta$ -hexosaminidasa y la  $\beta$ -glucuronidasa.

## ■ Enzimas y biología molecular

El Cuadro I resume las enzimas y los genes que intervienen en las MPS. Algunas enzimas participan en la degradación de varios GAG, por lo que en las MPS I y II se encuentra un exceso de heparán sulfato y de dermatán sulfato. Se han determinado todas las actividades enzimáticas de las MPS, incluida la última (MPS IX), originada en una deficiencia de hialuronidasa. También se conocen todos los genes, salvo los de la MPS IIIC (deficiencia de  $\alpha$ -glucosamina N-acetiltransferasa), para la que todavía faltan datos de biología molecular. En todos estos trastornos es posible practicar el diagnóstico prenatal por determinación enzimática o, cuando se conocen las mutaciones del caso índice, por biología molecular.

## ■ Epidemiología

La prevalencia de estas enfermedades varía mucho según las poblaciones estudiadas. Los escasos datos que existen provienen de los pocos países en que se han realizado estudios epidemiológicos: Australia, Irlanda del Norte e Israel [3-6]. La MPS I tiene una prevalencia semejante en varios países industrializados (Francia: cerca de 1/100.000; Australia: 1/88.000; Irlanda del Norte: 1/100.000-144.000 según los estudios). Sin embargo, en Irlanda del Norte, la forma más benigna de MPS I (enfermedad de Scheie) es mucho menos frecuente: 1/600.000. La prevalencia de la MPS II es bastante constante en los distintos estudios (en torno a 1/130.000), aunque uno de ellos muestra una frecuencia especial en la población israelí [6]. En Australia, las MPS IIIA y

IIIB tienen una prevalencia de 1/114.000 y 1/211.000 respectivamente, mientras que las MPS IIIC y IIID son mucho más inusuales [4]. Las MPS IV, VI y VII tienen, respectivamente, las siguientes prevalencias: 1/169.000, 1/235.000 y 1/2.000.000. Es probable que se haya subestimado este último valor al no tener en cuenta las muertes in utero por anasarca fetoplacentaria [7].

## ■ Clínica

### Deficiencia de $\alpha$ -L-iduronidasa o MPS I (MIM 607014)

#### Enfermedad de Hurler (MPS IH)

El cuadro característico de las MPS se observa en la enfermedad de Hurler o MPS IH. Los signos clínicos más precoces aparecen durante los primeros meses de vida, pero a veces el diagnóstico sólo se establece durante el segundo año. El dato que lo confirma es el aumento de los GAG urinarios (heparán y dermatán sulfatos). El cuadro comprende una sobrecarga visceral y una dismorfia [8, 9].

#### Dismorfia

Los rasgos faciales se vuelven toscos por engrosamiento de los labios, las orejas, la lengua y las encías, con narinas anchas y abiertas hacia adelante. El sistema piloso está muy desarrollado, con cabello grueso y lacio, y cejas enmarañadas (Fig. 3).

#### Sobrecarga visceral

Existe hepatoesplenomegalia, hipertrofia gingival y obstrucción de las vías respiratorias superiores. Las hernias inguinales y umbilicales se explican por la protrusión abdominal secundaria a la esplanomegalia y a la hipotonía.

#### Disostosis múltiple

Las lesiones óseas constituyen la principal manifestación de la disostosis múltiple observada en las MPS [10]. La rigidez articular progresiva por infiltración sinoviocapsular y por deformación más o menos pronunciada de las superficies articulares afecta a los hombros, los codos, las caderas y los dedos, estos últimos flexionados en forma de garra (Fig. 4). Se observa una cifosis dorsolumbar de radio corto. La hipoplasia de la parte anterosuperior de los cuerpos de las últimas vértebras dorsales y las primeras lumbares provoca una cifosis toracolumbar progresiva, con la característica vértebra en forma de cuña o de martillo (Fig. 5). Las costillas están ensanchadas. Las alas ilíacas son pequeñas y cuadradas, los cótilos hipoplásicos suponen un riesgo de displasia de cadera [11] (Fig. 6). Los huesos largos tienen diáfisis breves, anchas y epífisis poco desarrolladas. Las falanges y los metacarpianos son cortos, trapezoidales, con extremidades proximales cónicas (Fig. 7). El cráneo, de volumen excesivo, es escafocefalo. La silla turca es alargada en forma de «J». El síndrome del túnel carpiano [12], extremadamente frecuente, se instala de modo insidioso y con frecuencia es paucisintomático. Hay que buscarlo en cada control clínico, así como mediante un electromiograma anual. El nervio mediano suele lesionarse por efecto de la compresión, a menudo muy intensa (Fig. 8). El retraso estatural se instala a los 6-18 meses y va en aumento, por lo que, en las formas más graves, la estatura definitiva no supera los 110 cm.

#### Compromiso sensorial

Se desarrollan opacidades corneales. De manera secundaria aparece una retinopatía y, con frecuencia, un glaucoma. La sordera, de tipo mixto, contribuye a limitar las capacidades verbales de estos niños.

#### Compromiso neurológico

El deterioro mental resulta evidente a partir del segundo año (el cociente intelectual máximo no supera el de 2-4 años). Se debe buscar sistemática y periódicamente un síndrome piramidal. Si existe, éste llevará a sospechar una compresión medular,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4132048>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4132048>

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