



Glucogenosis, hiperoxalurias, aminoacidopatías e hiperlipidemias: manifestaciones osteoarticulares

G. Chalès, P. Guggenbuhl

Las glucogenosis (enfermedades de almacenamiento de glucógeno [EAG]) son enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo del glucógeno, que es anormal en cantidad y/o calidad. Las EAG hepáticas se manifiestan por lo general mediante hepatomegalia e hipoglucemia. Las EAG musculares lo hacen por calambres musculares, intolerabilidad al esfuerzo, cansancio muscular y debilidad progresiva. Las otras manifestaciones musculoesqueléticas son el retraso de crecimiento (EAG I, III, VI, VII, IX), la hiperuricemia y la gota (EAG I, III, V, VII) y la osteoporosis (EAG I, II, III). La hiperoxaluria u oxalosis primaria es una afección autosómica recesiva que ha sido clasificada en dos categorías: el tipo 1 por déficit de glioxilato aminotransferasa y el tipo 2 por déficit de D-glicerato deshidrogenasa/glioxilato reductasa. La superproducción de oxalato en relación con estos déficits enzimáticos provoca su acumulación tisular. La afectación renal, en forma de litiasis renal de oxalato de calcio y de nefrocalcinosis, causan insuficiencia renal progresiva y uremia, que pueden tratarse mediante hemodiálisis y trasplante renal. El déficit de fenilalanina hidroxilasa provoca una intolerabilidad al aporte dietético de fenilalanina y se expresa por un grupo de enfermedades que incluye la fenilcetonuria clásica y las hiperfenilalaninemias. La tirosinemia agrupa varias entidades, entre ellas la tirosinemia de tipo 1 (o hepatorenal), y se manifiesta sobre todo por alteraciones hepáticas, renales y de los nervios periféricos. La homocistinuria clásica es una enfermedad metabólica hereditaria provocada por un defecto de las vías de remetilación o de transulfuración del metabolismo de la homocisteína, que conduce a anomalías esqueléticas, retraso mental y aumento del riesgo de enfermedad vascular. La cistinosis es una enfermedad autosómica recesiva rara caracterizada por la extensión de los depósitos de cristales de cistina en los tejidos, que se manifiesta sobre todo en el riñón por una insuficiencia renal que puede tratarse con trasplante renal y cisteamina. La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por aumento del colesterol sérico, xantomas tendinosos, xantelasmas, arcos corneales y aterosclerosis precoz. Las manifestaciones reumatológicas asocian episodios agudos de poliartritis y de tendinitis. Los pacientes homocigotos para la hipercolesterolemia familiar tienen manifestaciones cardiovasculares y reumatológicas más frecuentes y más precoces que los pacientes heterocigotos. Se ha demostrado que la miopatía y la hepatotoxicidad son efectos adversos poco frecuentes de las estatinas.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Osteoporosis; Glucogenosis; Hiperuricemia; Gota; Enzimoterapia sustitutiva; Hiperoxaluria; Fenilcetonuria; Tirosinemia; Homocistinuria; Cistinosis; Hiperlipidemias; Hipercolesterolemia familiar; Estatinas

Plan

■ Introducción	2	■ Hiperoxaluria	4
■ Manifestaciones osteoarticulares de las glucogenosis	2	■ Aminoacidopatías	5
Disfunción energética muscular	2	Fenilcetonuria (FCU) (hiperfenilalaninemia [HFA])	5
Complicaciones metabólicas relacionadas con la hiperuricemia	3	Tirosinemias	6
Complicaciones óseas	4	Alcaptonuria	6
		Homocistinuria	6
		Cistinosis	6

■ Hiperlipidemias	6
Hiperlipidemias y xantomas	6
Hiperlipidemias y tendones	7
Hiperlipidemias y artropatías	7
Artritis por cristales de lípidos	8
Hiperlipidemia y gota	8
Hiperlipidemias y huesos	8
Estatinas y miopatías	8
Estatinas y tendinopatías	8

■ Introducción

La clasificación ORPHANET de las enfermedades metabólicas y genéticas raras (errores innatos del metabolismo) agrupa los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, que comprenden las enfermedades de almacenamiento de glucógeno (EAG) o glucogenosis y los trastornos del metabolismo del glicoxilato (hiperoxaluria primaria), los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y otros ácidos (aminoacidopatías) y los trastornos del metabolismo de los lípidos (hiperlipoproteinemias). También es posible clasificar a las enfermedades hereditarias del metabolismo en enfermedades por intoxicación (aminoacidopatías) o por carencia energética (EAG hepáticas y musculares) y en enfermedades del metabolismo de las moléculas complejas, a saber, la cistinosis (enfermedad de sobrecarga lisosómica por déficit de un transportador de la membrana lisosómica), la enfermedad de Pompe (EAG de tipo II, enfermedad de sobrecarga lisosómica por déficit de las hidrolasas lisosómicas) y las anomalías de síntesis del colesterol [1].

Se han producido adelantos significativos en genética, fisiopatología, diagnóstico, biología y terapéutica que permiten un diagnóstico más precoz y un tratamiento más adecuado. Estas enfermedades se manifiestan a cualquier edad, tanto en el período posnatal como en la infancia y la edad adulta si existe un déficit enzimático parcial. Sin embargo, debido a la infrecuencia de estas enfermedades y de su presentación a veces inusual en la edad adulta, rara vez se esgrime la hipótesis de un origen metabólico [2]. El reumatólogo puede guiarse por las manifestaciones osteoarticulares de estas enfermedades y no debe descartar un posible origen metabólico [3].

■ Manifestaciones osteoarticulares de las glucogenosis

Las EAG agrupan más de 14 entidades clínicas heterogéneas de afecciones hereditarias debidas a anomalías de las enzimas que regulan la síntesis o la degradación del glucógeno y, por tanto, conducen a una acumulación intracelular de glucógeno. Se las ha clasificado con un número (EAG I a EAG XIV) en el orden cronológico de descubrimiento del déficit enzimático (Fig. 1) [4].

Es más útil clasificarlas en EAG hepáticas [5], más frecuentes en el niño, y en EAG musculares [6], más frecuentes en el adulto [7]. La frecuencia de las EAG en Europa es de una por cada 25.000 nacimientos. La mayoría de las EAG se transmite de forma autosómica recesiva, con excepción del déficit de fosfoglicerato y fosforilasa cinasa, que está ligado al sexo. Todos los genes que codifican las enzimas responsables están clonados y secuenciados (Cuadro 1), y la posibilidad de un diagnóstico molecular ha modificado de forma considerable la estrategia diagnóstica [8].

Las manifestaciones osteoarticulares y/o musculoesqueléticas de las EAG son de orden muscular (disfunción energética muscular en relación con el metabolismo glucídico), metabólico (hiperuricemia) y óseo.

Disfunción energética muscular

Sea cual sea la causa (metabolismo glucídico, metabolismo lipídico, cadena respiratoria mitocondrial), la disfunción energética muscular se manifiesta por dos síndromes:

- intolerabilidad al esfuerzo, mialgias y, a menudo, episodios recurrentes y reversibles de miólisis (rabdomiólisis, mioglobinuria);
- déficit muscular subagudo o crónico [9, 10].

Glucogenosis con síntomas musculares reversibles (intolerabilidad al esfuerzo, mialgias, mioglobinuria): EAG V (enfermedad de McArdle)

Es la más frecuente de las miopatías genéticas. El diagnóstico debe sospecharse si existe una intolerabilidad al esfuerzo desde la infancia, con o sin cansancio muscular excesivo, aunque las manifestaciones clínicas son variables. Se trata de una intolerabilidad al esfuerzo corto (ejercicio estático o dinámico intenso), con aparición de calambres o de contracturas dolorosas que se caracterizan porque pueden desaparecer si el esfuerzo prosigue (fenómeno de segundo aire) [11, 12], a veces asociados a debilidad muscular marcada (rabdomiólisis) y a episodios de mioglobinuria (un 50% de los pacientes tiene episodios recurrentes de emisión de orina de color negro) que puede causar una insuficiencia renal aguda. El comienzo es rara vez precoz, con hipotonía, debilidad muscular e insuficiencia respiratoria progresiva [7].

La enfermedad puede revelarse de forma tardía, después de los 50 años, por una intolerabilidad al esfuerzo o un déficit de las cinturas escapular y pélvica. La creatina cinasa [13] aumenta durante los episodios de rabdomiólisis o una prueba de esfuerzo, sin producción de ácido láctico durante el esfuerzo (prueba de la isquemia del antebrazo), pero rara vez es normal, incluso en reposo, y puede estar aumentada de forma permanente (crónica) fuera de los esfuerzos. El diagnóstico sólo puede confirmarse con una biopsia muscular orientada por la resonancia magnética (RM) (sobrecarga glucogénica, déficit de fosforilasa).

El beneficio de la terapia por el ejercicio ha sido demostrado en un gran número de ensayos clínicos [14], ilustrado con ejemplos de actividades físicas adecuadas (ejercicios aeróbicos de intensidad baja a moderada), de recomendaciones sobre la alimentación (ingestión de glucosa ajustada a los períodos de ejercicios y/o alimentación rica en glúcidos [65%] y pobre en grasas [20%]) y los ejercicios contraindicados (excéntricos, estáticos o concéntricos intensos, o demasiado rápidos) [15].

Hay que diferenciar la enfermedad de McArdle de las otras EAG (VII, IX) y de los otros déficits enzimáticos excepcionales.



Glucogenosis con miopatía progresiva y debilidad muscular persistente: EAG II (enfermedad de Pompe)

La enfermedad de Pompe pertenece al grupo de las enfermedades lisosómicas y las miopatías. Esta EAG es muy heterogénea desde el punto de vista clínico y biológico [16], desde una forma precoz en los primeros meses de vida (fallecimiento por insuficiencia cardiorrespiratoria en el primer año) hasta una forma del adulto. Sin embargo, algunas formas infantiles de tratamiento precoz (antes de los 6 meses) tienen una supervivencia notable (>5 años), con mejora de los parámetros cardíacos y de la función locomotriz [17].

La forma adulta [18] puede pasar a ser sintomática después de los 20 o 50 años en forma de miopatía progresiva, por una parte proximal (predominante en los miembros inferiores), responsable de displasia de cadera y de escápula alada, con contracturas de los flexores de la cadera y la rodilla, y por otra parte axial (asociada a un síndrome

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8737508>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8737508>

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