

QUE SON LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL?

CAROLINA RIVERA NIETO MD. MSc.

Medico Genetista

Especialista en Gerencia de la Calidad en Salud

Fundación CardiInfantil – Fundación Debra Colombia

Septiembre 15 de 2017



Introducción

- La enfermedad de Tay-Sachs fue la primera EDL descrita → 1881
- La enfermedad de Gaucher fue la segunda → 1882
- El primer hallazgo de la relación entre una deficiencia enzimática y una EDL (α -glucosidasa y Enfermedad de Pompe) → 1963
- Tratamiento efectivo para EDL (Gaucher) → 1990

Introducción

- Síntomas de algunas EDL fueron descritos en 1880.
- Muchas EDL se describieron y clasificaron antes de que se descubriera el lisosoma y se entendiera su base genética.
- La misma enfermedad recibe varios nombres, unos de los cuales son más descriptivos (Enfermedad de Gaucher, deficiencia de glucocerebrosidasa)

Introducción

- Hacia 1960 el papel de los lisosomas se comprendía adecuadamente.
- La enfermedad de Pompe se convirtió en la primera entidad formalmente reconocida como una EDL.
- Para 1970 se empezaron a clasificar los diferentes problemas enzimáticos.

Que son las EDL?

- Son un grupo heterogéneo de cerca de 50 enfermedades metabólicas hereditarias que comparten una alteración en la función de los lisosomas.
- Pueden afectar a cualquier parte del cuerpo.
- Se deben al déficit de la síntesis de una enzima lisosomal específica o hidrolasas.
- También pueden deberse a fallos en el procesamiento de las enzimas o a un déficit de proteínas activadoras o de transporte.

Qué es el lisosoma?

Sistema de Reciclaje



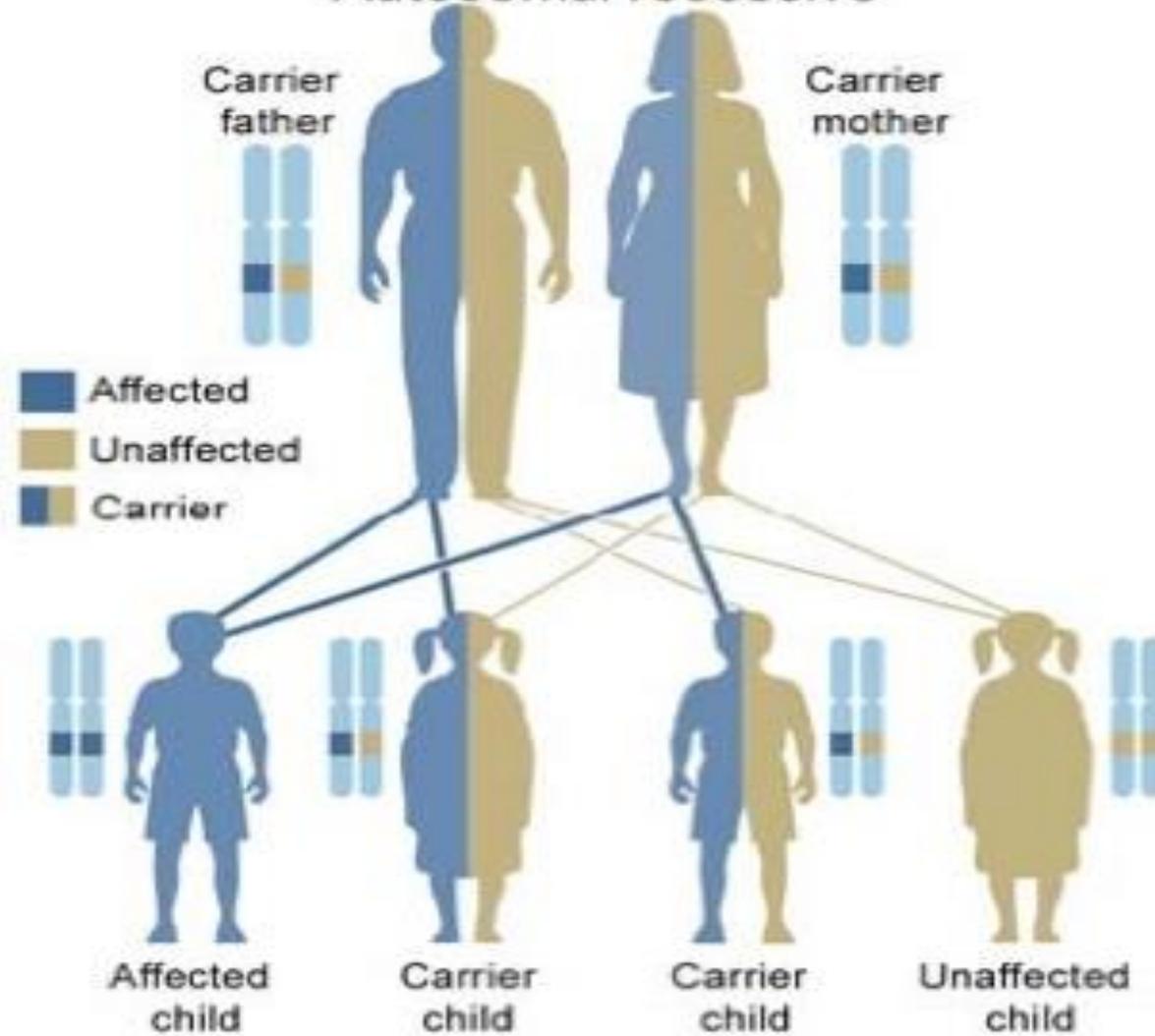
Depósito de sustrato en enfermedad lisosomal



Epidemiología

- Individualmente, son enfermedades de baja prevalencia, salvo alguna de ellas en ciertos grupos étnicos.
- En su conjunto, pueden aparecer en 1/5.000-7.000 nacidos vivos.
- Hereditarias → Autosómico recesivo, con la excepción de tres de ellas (enfermedad de Fabry, enfermedad de Hunter y enfermedad de Danon), cuya herencia está ligada al cromosoma X.

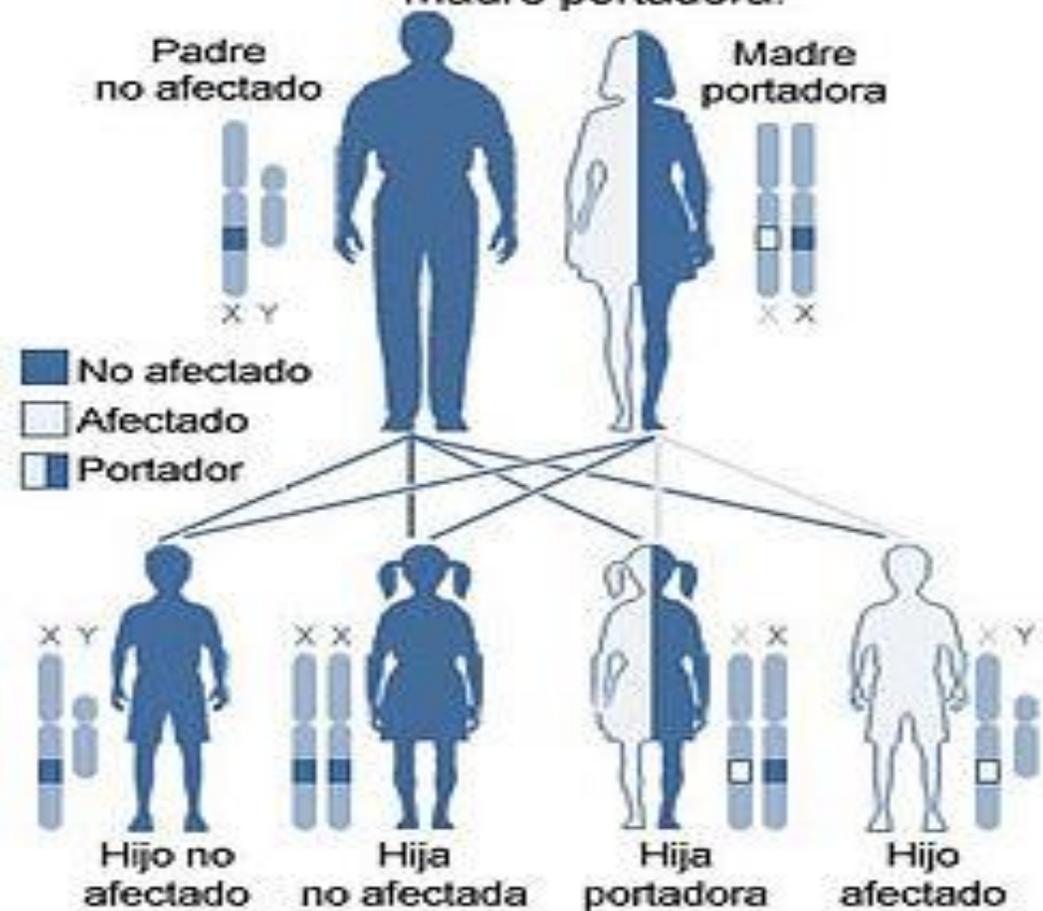
Autosomal recessive



U.S. National Library of Medicine

Autosómica recesiva

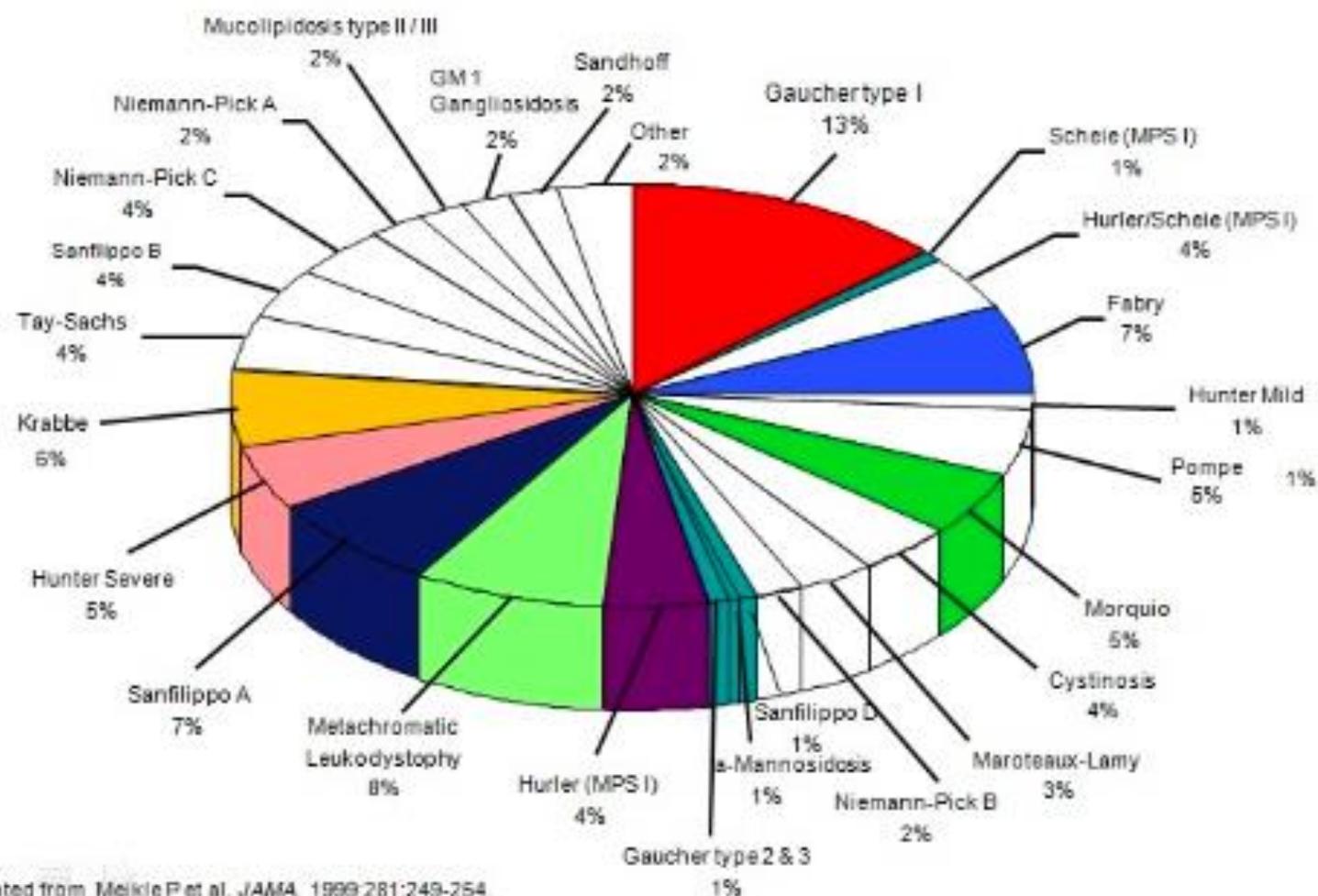
Herencia recesiva ligada al cromosoma X, madre portadora.



U.S. National Library of Medicine

Ligada a X recesiva

INCIDENCIA



Adapted from Melkie P et al. JAMA. 1999;281:249-254

CLASIFICACIÓN



I – Metabolismo defectuoso de los glicosaminoglicanos

Mucopolisacaridosis

Tipo I (síndrome de Hurler/Scheie)

Tipo II (síndrome de Hunter)

Tipo III (síndrome de Sanfilippo A, B, C y D)

Tipo IV (síndrome de Morquio A y B)

Tipo VI (síndrome de Maroteaux -Lamy)

Tipo VII (síndrome de Sly)

Tipo IX (síndrome de Natowicz)

II – Degradación defectuosa las glicoproteínas

Glucoproteinosis u oligosacaridosis

Manosidosis α y β

α -fucosidosis

Sialidosis tipo I y II (mucopolidosis tipo I)

Galactosialidosis tipos I y II

Aspartilglucosaminuria

Enfermedad de Schindler

III – Degradación defectuosa del glucógeno

Glucogenosis

Tipo II (enfermedad de Pompe)

Tipo IIb (enfermedad de Danon)

IV – Degradación defectuosa de los componentes de esfingolipidos

Esfingolipidosis

Enfermedad de Gaucher

Enfermedad de Fabry

Gangliosidosis GM1

Gangliosidosis GM2 tipo 1 (enfermedad de Tay-Sachs)

Gangliosidosis GM2 tipo 2 (enfermedad de Sandhoff)

Enfermedad de Niemann-Pick A, B y C

Leucodistrofia metacromática

Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides)

Enfermedad de Farber

V – Degradación defectuosa de polipéptidos

Picnodisostosis

VI – Degradación o transporte defectuoso de colesterol, ésteres de colesterol u otros lípidos complejos.

Ceroidlipofuscinosis neuronales

Tipos 1-8

Mucopolipidosis

Tipos I-IV

Otras

Cistinosis

Trastornos por depósito de ácido siálico libre

Mucosulfatidosis o déficit múltiple de sulfatasas

Picnodisostosis

Mucopolisacaridosis

- Las mucopolisacaridosis (MPS) son causadas por deficiencia de las enzimas que degradan los GAG (dermatán sulfato, heparán sulfato o queratán sulfato).
- Los pacientes afectados están generalmente sanos al nacer y la enfermedad se diagnostica cuando el fenotipo progresa con el tiempo.

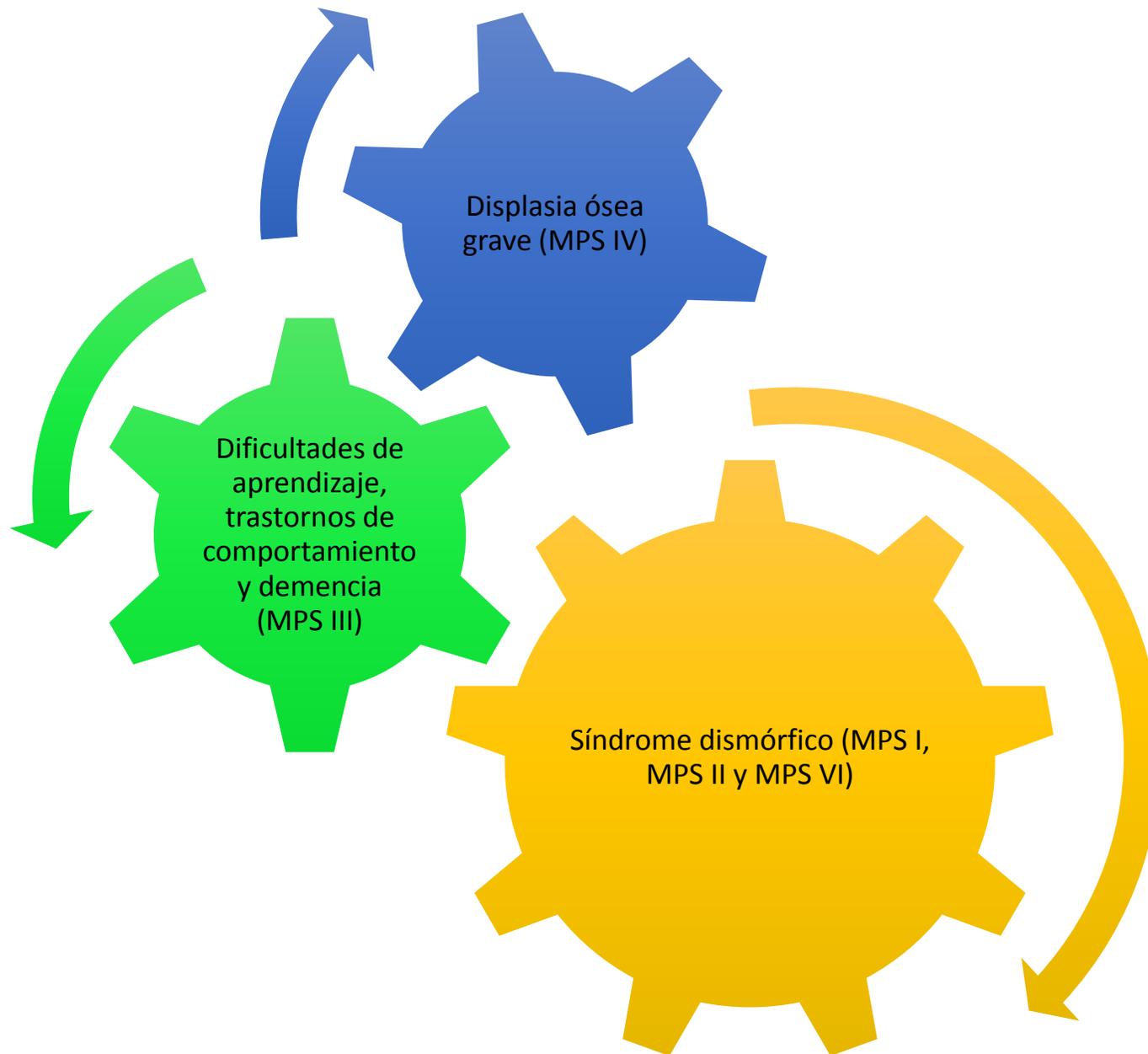


TABLA 2

Manifestaciones clínicas y tipo de glucosaminoglucanos (GAG) excretados en la orina en las mucopolisacaridosis

	MPS I Hurler/Scheie	MPS II Hunter	MPS III Sanfilippo	MPS IV Morquio	MPS VI Maroteaux-Lamy	MPS VII Sly
Fenotipo característico (talla baja, facies tosca, disostosis múltiple)	X	X		X	X	X
Deterioro neurológico	X	X	X			
Mielopatía compresiva cervical	X	X		X	X	X
Hipertrofia amigdalar y adenoidea	X	X			X	X
Otitis e hipoacusia	X	X	X		X	X
Opacidad corneal	X			X	X	X
Valvulopatía cardíaca	X	X			X	X
Hepatoesplenomegalia	X	X			X	X
Síndrome de túnel carpiano	X	X			X	X
GAG excretados en orina	Dermatán Heparán	Dermatán Heparan	Heparán	Queratán	Dermatán	Dermatán Heparán Condroitín

Esfingolipidosis

- Los esfingolípidos son moléculas complejas cuya estructura general consiste en ceramida y una o más moléculas de azúcar.
- Están presentes en las membranas celulares y en las vainas de mielina y se dividen en dos tipos: esfingomielinas y glucolípidos.
- Según el lugar de su metabolismo donde se produzca el déficit enzimático se originan las diferentes esfingolipidosis.

Subtipos de Enfermedad de Gaucher

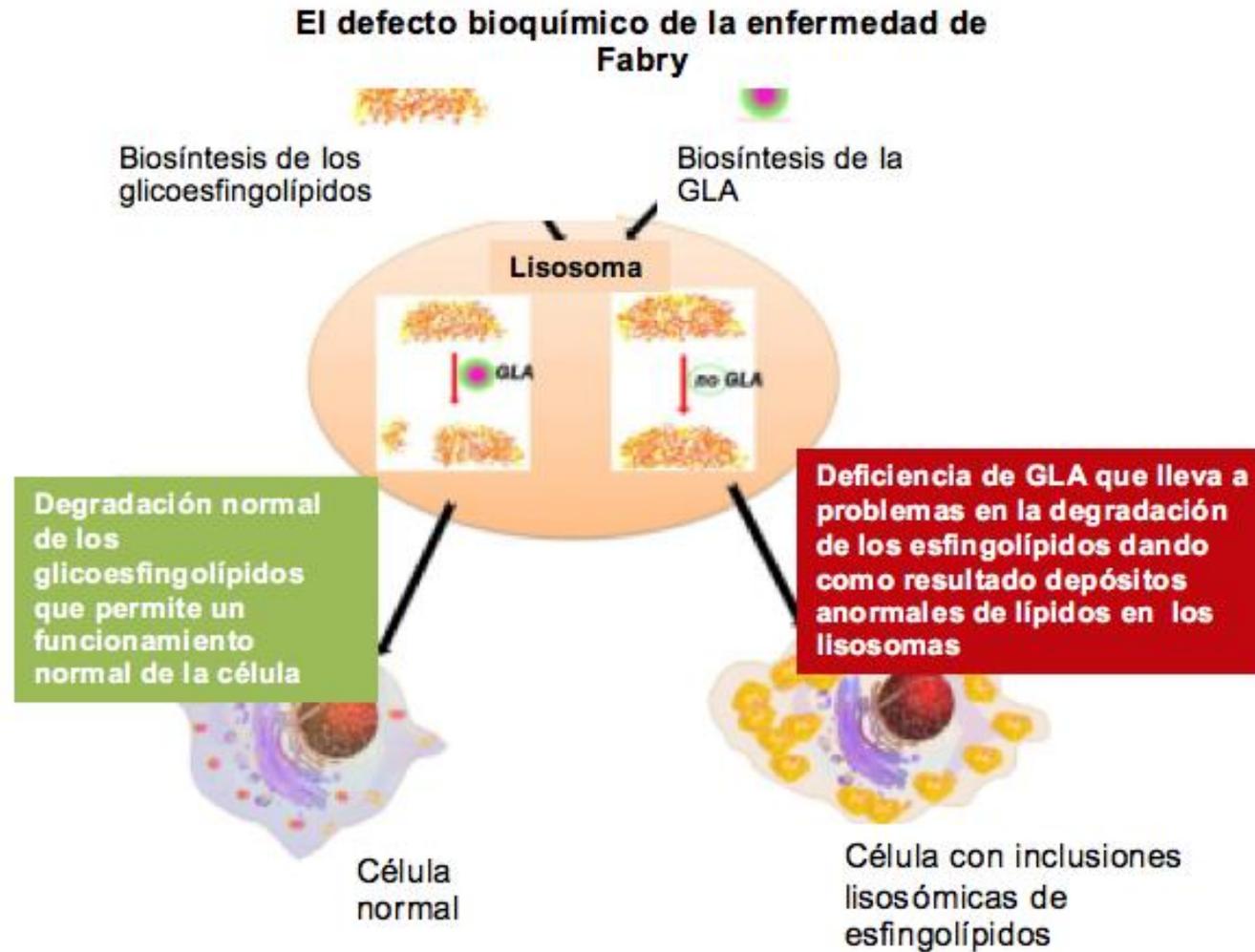
- **No neuronopático (Tipo 1)**
 - Prevalencia general (aprox. 1 en 50.000)
 - Prevalencia en judíos Askenazi (aprox. 1 en 500)
 - Inicio a cualquier edad

- **Neuronopático (Tipos 2 y 3)**
 - Tipo 2 (agudo)
 - **General (aprox. 1 en 100.00)**
 - **Inicio en la infancia**
 - **Expectativa de vida 2 a 3 años**

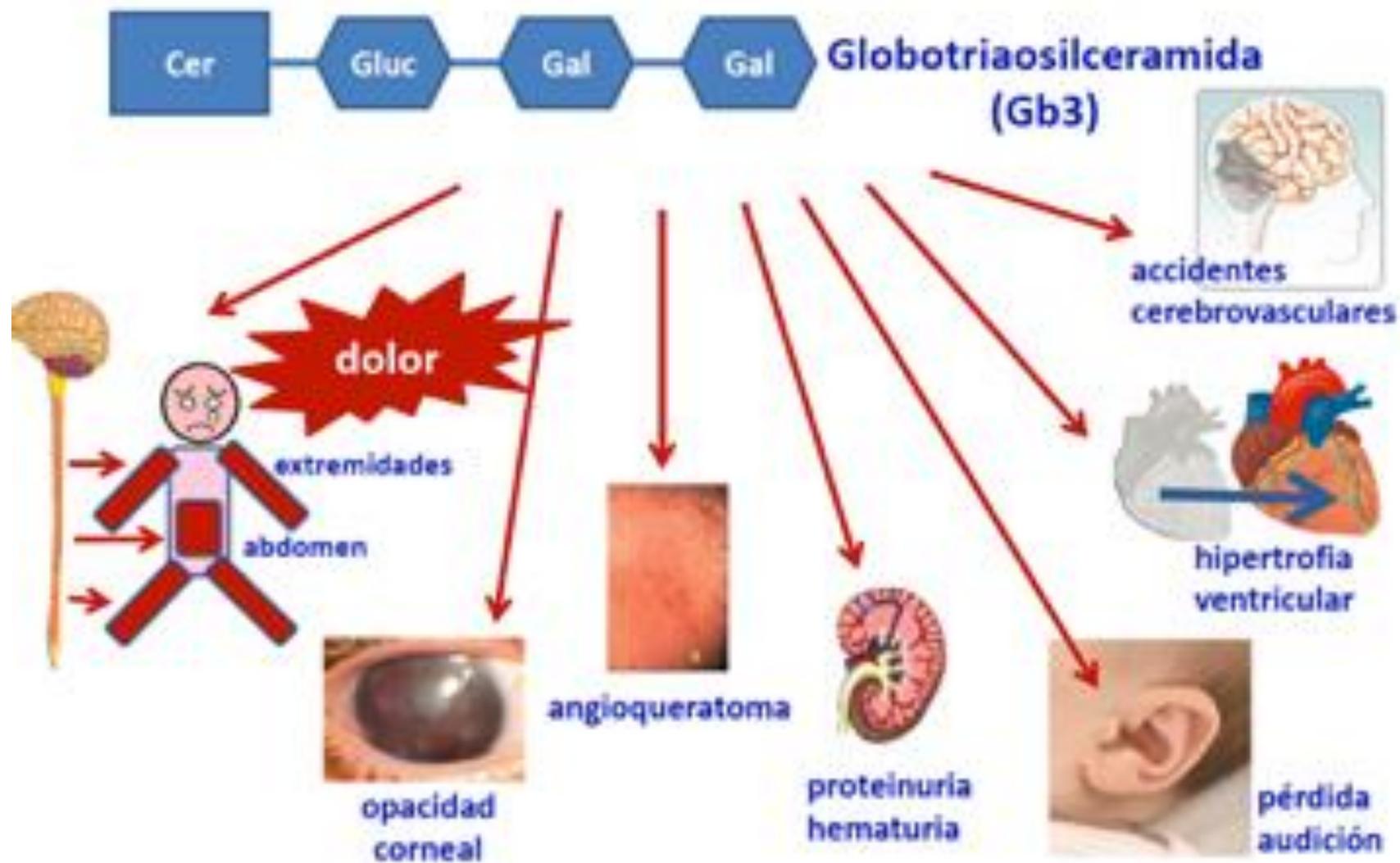
 - Tipo 3 (crónico)
 - **General (aprox. 1 en 100.000)**
 - **Inicio en infancia/niñez**

Enfermedad de Fabry

Alfa galactosidasa
1:120000



Manifestaciones clínicas de la enf. Fabry



Enfermedad de Niemann-Pick

- La enfermedad de Niemann-Pick puede clasificarse, según su defecto metabólico, en dos entidades claramente separadas:
 - Deficiencias de esfingomielinasa → Tipo A y B
 - Defectos del tráfico de lípidos → Tipo C



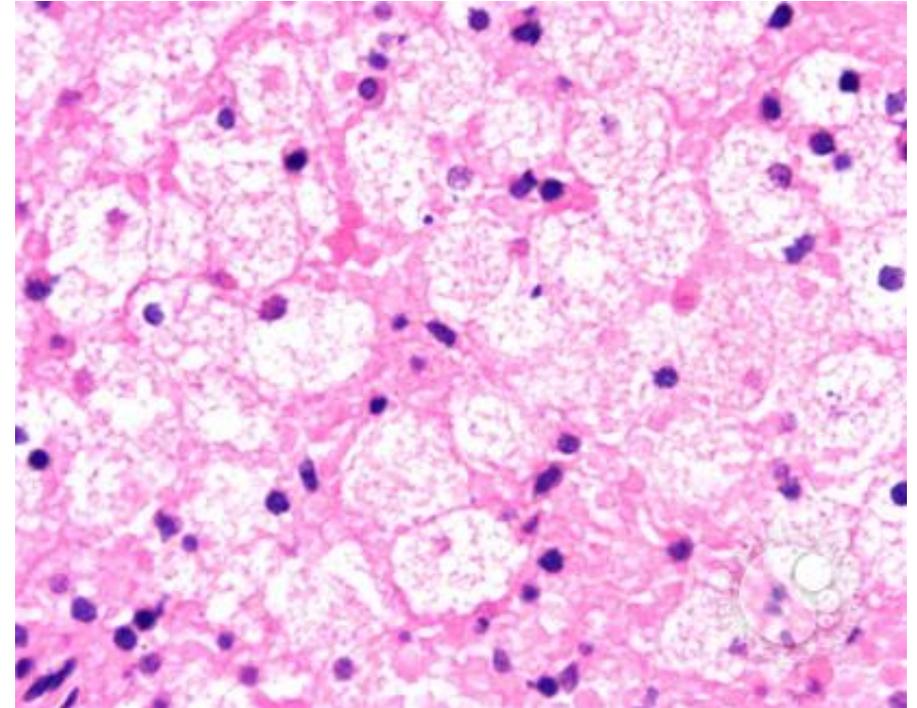
Enfermedad de Niemann-Pick tipo A

- Aumento del tamaño del hígado y bazo o distensión abdominal hacia los 3 meses de edad que progresa con la edad.
- Trastornos de alimentación falla de medro
- Infecciones respiratoria frecuentes
- Mancha rojo cereza en el ojo
- Irritabilidad



Enfermedad de Niemann-Pick tipo B

- Aumento del tamaño del hígado y bazo o distensión abdominal
- Infecciones respiratoria frecuentes
- Compromiso neurológico, pobre coordinación y discapacidad cognitiva.
- Cirrosis hepática



Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

- Aumento del tamaño del hígado y bazo con ictericia en recién nacidos.
- Hipotonía, compromiso neurológico con marcha inestable y dificultad para mover los ojos verticalmente, trastornos de aprendizaje.

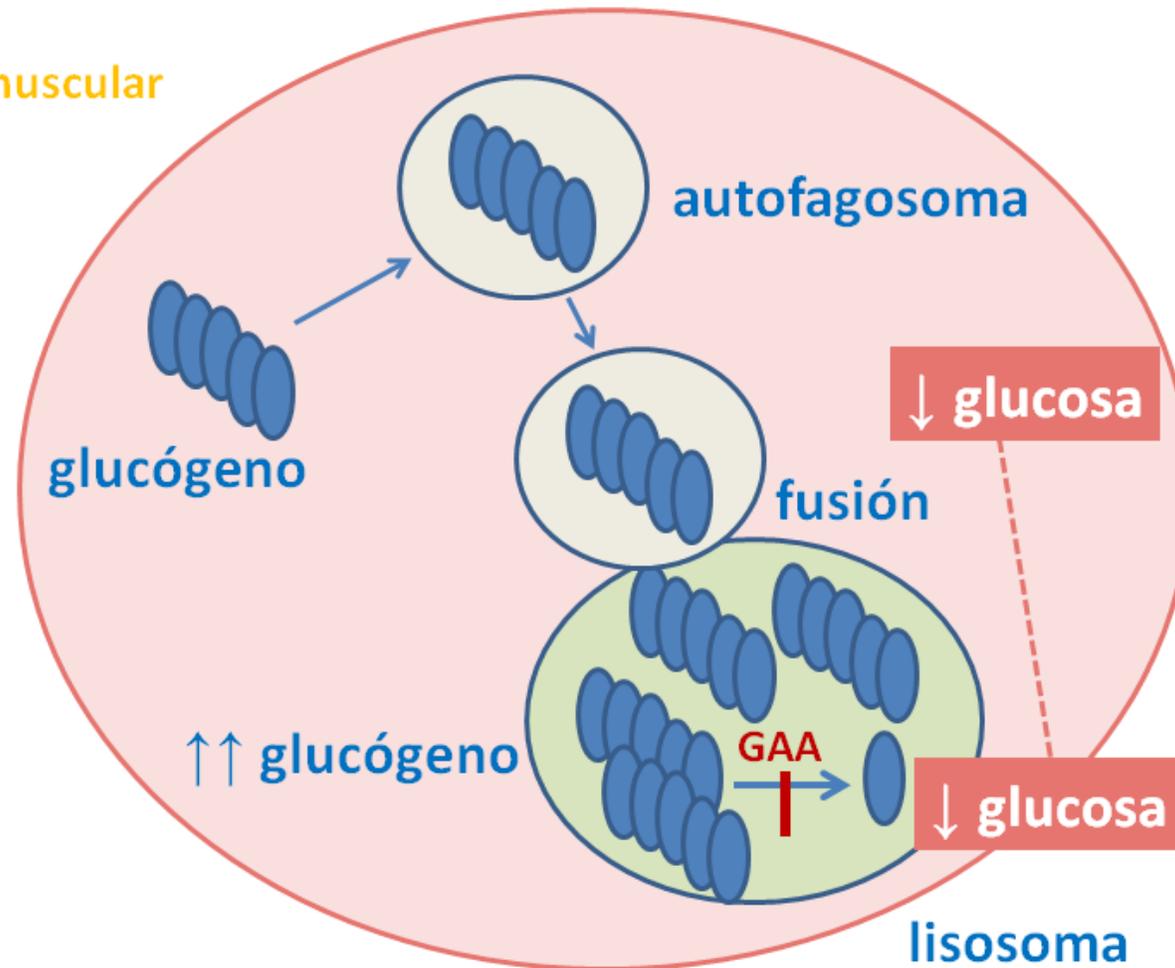
Advanced stage



Enfermedad de Pompe

Fibra muscular

Maltasa ácida
1:40000



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

Signos y síntomas frecuentes en bebés

- Presentación homogénea y grave
- Progresión rápida
- Habitualmente mortal antes del año de edad

Signos y síntomas frecuentes en niños y adultos

- Presentación heterogénea
- Debilitamiento constante
- Muerte prematura

Músculo-esquelético

- Debilidad muscular progresiva
- Hipotonía intensa (bebé flácido, cabeza caída, postura de rana de los miembros inferiores)
- Retraso en los hitos motores

- Debilidad muscular progresiva de miembros y cintura
- Trastornos de la marcha
- Dificultad para caminar y subir escaleras
- Caídas frecuentes
- Dolor muscular
- Escoliosis/escápula alada

Respiratorio/Sueño

- Infecciones respiratorias frecuentes
- Afectación muscular respiratoria progresiva
- Respiración alterada durante el sueño

- Insuficiencia/fallo respiratorio
- Debilidad diafragmática
- Respiración alterada durante el sueño
- Ortopnea
- Disnea

Cardíaco

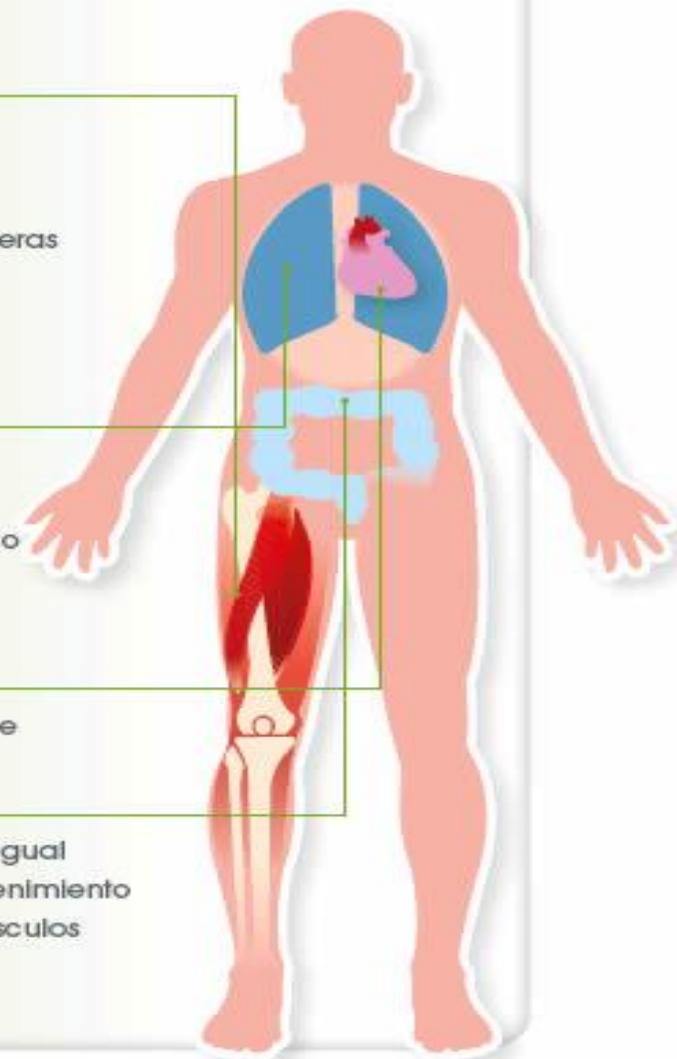
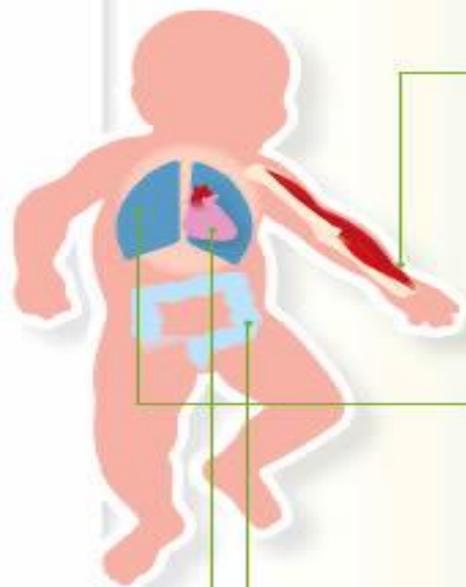
- Cardiomegalia
- Cardiomiopatía progresiva

- Afectación cardíaca menos frecuente

Gastrointestinal

- Dificultad para la alimentación/fracaso del crecimiento
- Ganancia ponderal reducida
- Organomegalia (hepatomegalia/macroglosia)

- Dificultades deglutorias/debilidad lingual
- Ganancia ponderal reducida/mantenimiento
- Dificultad masticatoria/fatiga de músculos mandibulares
- Reflujo gastroesofágico



Diagnóstico

- Clínico
- Determinación enzimática
 - DBS
 - Cultivo en leucocitos
- Generalmente niveles $>1\%$ de actividad
- Diagnóstico molecular



Tratamiento

- Dirigida a los síntomas
- Terapia de reemplazo enzimático.

GRACIAS

