CASOS CLÍNICOS DE EERR

FARMACIA HOSPITALARIA COMUNIDAD VALENCIANA

LIBRO DE ACTAS

ORGANIZA: SVFH

PATROCINAN: ALEXION AstraZeneca Rare Disease · Kyowa Kirin

© Sdad. Vciana. de Farmacia Hospitalaria
ISBN 978-84-09-44339-0
Fecha Edición: 1 de Octubre de 2022
País Edición: España
Editores científicos: Raúl Ferrando Piqueres, Andrés Navarro Ruiz, José Luis Poveda Andrés
Autores: Los correspondientes de los capítulos

ÍNDICE

ÍNDICE.....5
COORDINADORES.....7
AUTORES.....9
PRESENTACIÓN.....11
PRÓLOGO.....13
PONENCIAS.....14
Defícit de sebelipasa alfa.....14
Hipofosfatemia ligada a cromosoma X.....22
Porfiria hepática.....32
Colangitis Biliar Primaria.....39
Síndrome de Duchenne.....48
Enfermedad de Wilson.....58
Esfingolipidosis.....69
Micosis Fungoide.....77
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.....91
Dermatomiositis juvenil.....99
Mucopolisacaridosis.....107
Enfermedad de Fabry.....114

COORDINADORES

Raúl Ferrando Piqueres
Jefe Servicio Farmacia Hospitalaria.
Hospital General Universitario de Castellón.

Andrés Navarro Ruiz
Jefe Servicio Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario de Elche.

José Luis Poveda Andrés
Jefe Servicio Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

AUTORES

Manuel Alós Almiñana
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Manuel Bonete Sánchez
Hospital Universitario San Juan de Alicante

Virginia Boso Ribelles
Hospital General Universitario de Castellón

Mónica Climente Martí
Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Maria Jose Company Albir
Hospital Universitario de la Ribera

Carlos Devesa García
Hospital Vega Baja de Orihuela

Mariló Edo Solsona
Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Maria Fortanet García
Hospital General Universitario de Castellón

Antonio García Molina
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Isabel Gil Gómez
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Sara Giménez Giner
Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Alicia González Fernández
Hospital General Universitario Elche

Eduardo Guerrero Hurtado
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Iris León Murciano
Hospital General Universitario de Elda

Gabriel Martínez Orea
Hospital Vega Baja de Orihuela

Ana Cristina Murcia López
Hospital General Universitario Elche

Roser Olives Casasnovas
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Angela Pascual Carrasco
Hospital General Universitario de Alicante

José Luis Poveda Andrés
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Marina Real Panisello
Hospital General Universitario de Elda

Lucía Rubio Alonso
Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Alejandro Valcuende Rosique
Hospital Universitario de la Ribera

Adrián Viudez Martínez
Hospital General Universitario de Alicante

Marta Zayas Soriano
Hospital Universitario San Juan de Alicante

PRESENTACIÓN

La Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria (SVFH) tiene como objeto y finalidad primordial potenciar el desarrollo de la Especialidad de Farmacia Hospitalaria dentro de su ámbito de actuación.

Es por ello que la Junta de la SVFH se marca como reto la búsqueda de soluciones conjuntas a los problemas actuales y a las necesidades de nuestro colectivo, de modo que dentro de las líneas estratégicas de la sociedad destaca la de promover la investigación y docencia en red, mediante el desarrollo de estrategias y uso de plataformas corporativas de comunicación inter-centros para fomentar la participación colaborativa en formación y en investigación.

Bajo estos objetivos surge la idea de compartir experiencias entre los diferentes Servicios de Farmacia de la Comunidad Valenciana en un campo, tan de actualidad, como el de las Enfermedades Raras. Y se ha hecho a través de doce sesiones online, desde el 22 de septiembre de 2021 hasta el 7 de julio de 2022, en las que se han descrito los casos clínicos correspondientes a doce Enfermedades Raras.

Desde la SVFH queremos agradecer a todos los compañeros, que han participado en esta actividad, su compromiso y generosidad al compartir su experiencia y conocimiento.

Sirva este documento como reflejo y reconocimiento de todo lo aprendido durante estas sesiones de casos clínicos sobre Enfermedades Raras.

Raúl Ferrando Piqueres
Presidente SVFH

PRÓLOGO

En nuestro país más de tres millones de personas conviven cada día con alguna dolencia tan poco frecuente (menos 5 casos por cada 10.000 personas) que ha pasado a formar parte del grupo de lo que conocemos como Enfermedades Raras (EERR). Se trata de enfermedades que ponen en peligro la vida o conllevan una incapacidad crónica, grave y una merma notable de calidad de vida para el paciente.

Asociado al concepto de enfermedad rara se encuentra el de medicamento huérfano (MMHH) que es aquel que se destina a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una EERR. Estos medicamentos se caracterizan por presentar escasa evidencia respecto a la eficacia debido al reducido y heterogéneo número de pacientes en los ensayos clínicos, su corta duración y la utilización de variables subrogadas en los mismos. Además, los MMHH suponen un elevado impacto económico por sus costes de adquisición y la necesidad de su utilización de forma crónica.

En este ámbito, por su gran complejidad etiológica, diagnóstica, pronóstica y terapéutica, estas enfermedades requieren de un equipo multidisciplinar para su manejo y seguimiento. En efecto, la realidad y las necesidades de estos pacientes necesitan de una transformación del modelo asistencial, con un enfoque integral, interdisciplinar y colaborativo, en el que todos los profesionales implicados compartan el objetivo común de mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes. Y esto implica, en primer lugar, establecer de forma consensuada los objetivos terapéuticos individualizados para cada paciente y, sobre todo, medir los resultados en salud en práctica clínica.

Para ello, es preciso profundizar en el conocimiento de las EERR y los MMHH y sobre todo, trabajar en red de forma coordinada en investigación, diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de los pacientes, compartiendo la experiencia entre profesionales sanitarios y también entre los diferentes Servicios de Farmacia, para aprovechar toda la inteligencia colaborativa generada en beneficio del paciente.

Bajo este prisma, este libro que los coordinadores científicos tenemos el privilegio de presentar, responde en contenido y continente al reto del aprendizaje a través de casos clínicos, y ha contado con la participación de 12 Servicios de Farmacia de la Comunidad Valencia que bajo el auspicio de la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria han posibilitado el éxito del modelo que hoy presentamos para su lectura.

Esperamos que su lectura, puedan beneficiarse los pacientes presentes y futuros. Y que así sea.

Raúl Ferrando
Andrés Navarro
José Luis Poveda

DEFÍCIT DE SEBELIPASA ALFA

Tutora: Ana Cristina Murcia López · Residente: Alicia González Fernández · Hospital General Universitario Elche

Introducción de la enfermedad

Los lisosomas son orgánulos celulares unidos a la membrana que contienen enzimas digestivas. Los lisosomas están implicados en varios procesos celulares. Son los encargados de reciclar restos celulares de desecho. Pueden destruir virus y bacterias invasoras. Si la célula es dañada y no puede ser reparada, los lisosomas participan en el proceso de autodestrucción conocido como muerte celular programada o apoptosis[1].

La Lipasa Ácida Lisosomal (LAL) es una enzima codificada por el gen LIPA (localizado en el cromosoma 10q 23.2-23.3) que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (TG)[2,3].

Las mutaciones que causan la pérdida de la funcionalidad del gen LIPA provocan una deficiencia en la actividad de la LAL, lo que se asocia a un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

· Biología de la Lipasa Ácida Lisosomal (LAL)

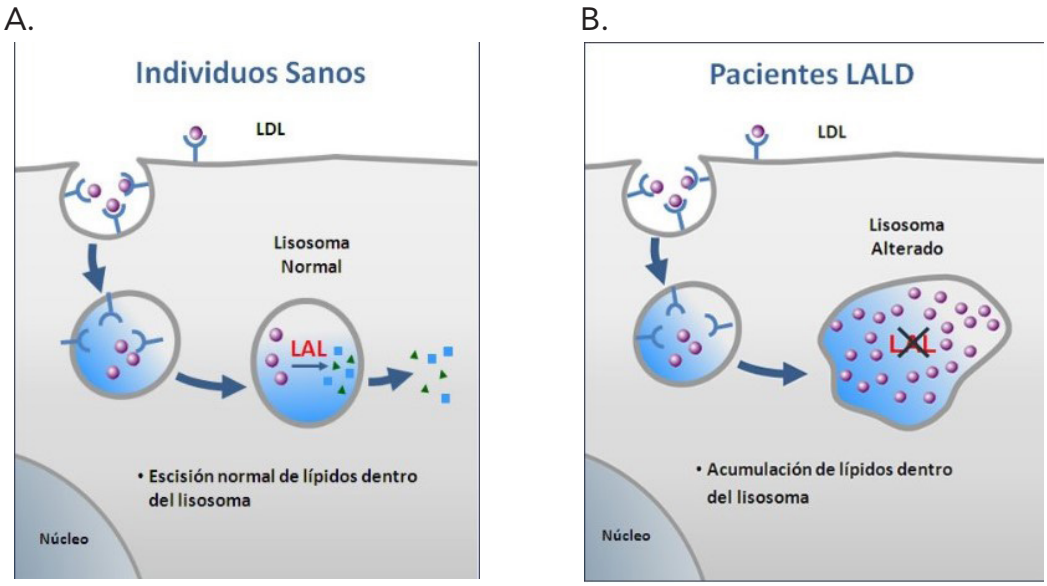


Figura 1. Biología de LAL en individuos sanos (A) y con deficiencia de la enzima LAL (B). [2]

En un individuo sano, el colesterol LDL (C-LDL) es captado por sus receptores (LDLR) en la superficie de la célula y transportado al lisosoma. En el interior del lisosoma, la LAL cataliza la hidrólisis de EC y TG, liberándose colesterol libre (CL) y ácidos grasos libres (AGL) necesarios para el almacenamiento de energía, la creación de membranas y la señalización de las moléculas (Figura 1).

En cambio, en el individuo con dLAL, no hay hidrólisis de EC y TG, produciéndose un hinchamiento de los lisosomas debido al exceso de EC y TG (Figura 2). La retención lisosomal de colesterol esterificado conduce a una disminución del colesterol libre intracelular, lo cual estimula la síntesis del esteroide y la secreción hepática de VLDL y apoB, con el consiguiente aumento de los TG y el colesterol LDL circulantes[2].

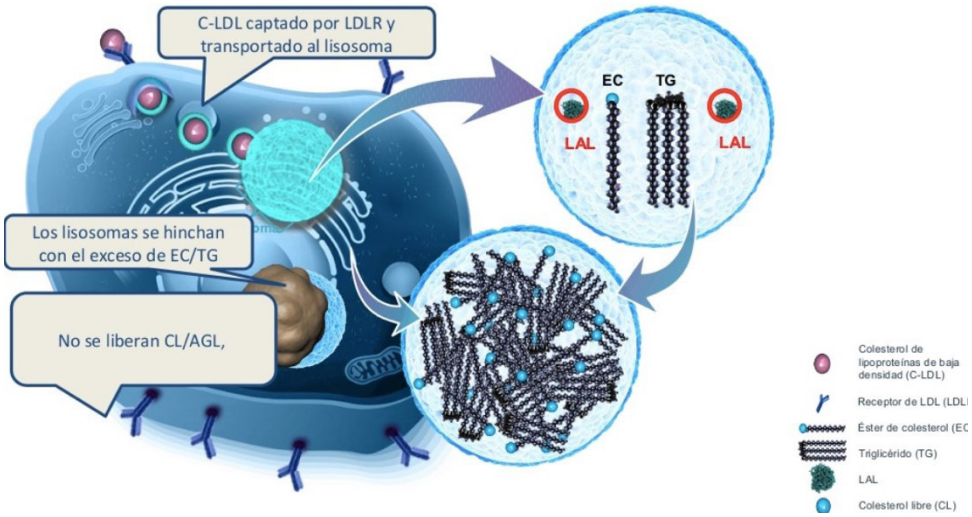


Figura 2. Modo de acción de LAL en el individuo con dLAL. El déficit de LAL en el Servicio de Anatomía Patológica. Clínica y diagnósico. XXVIII Congreso Nacional SEAP. Giner Galvañ, Vicente. 2017.

· Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal (dLAL)

La deficiencia de LAL es una enfermedad metabólica rara, de herencia autosómica recesiva (afectando al gen LIPA, localizado en el cromosoma 10), caracterizada por la acumulación lisosomal de EC y TG[4].

A nivel mundial, la prevalencia al nacimiento se estima en 1:177.000. En Europa, la prevalencia estimada es de 0,2:10.000, aunque de acuerdo a estudios genéticos podría ser menor, de 1:130.000.(4) De acuerdo a estos datos, el número de casos en España debería estar entre 90 y 370. Según los últimos datos publicados en Marzo de 2019 por la Asociación Española del déficit de Lipasa Ácida Lisosomal, en España había un total de 40 casos diagnosticados con esta enfermedad.[2]

El daño generado por la deficiencia de la LAL se centra en tres órganos (hígado, intestino y glándulas adrenales), aunque pueden estar afectados otros órganos y sistemas. En relación a las manifestaciones clínicas[2,4] de esta enfermedad más del 80 % se presentan como manifestaciones hepáticas (disfunción o insuficiencia hepática, aminotransferasas elevadas, hepatomegalia, esteatosis, fibrosis y/o cirrosis o varices esofágicas) y manifestaciones cardiovasculares (arterioesclerosis acelerada, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). Otras manifestaciones que se pueden presentar en menos medida son de origen gastrointestinal (dolor abdominal y epigástrico, malabsorción, vómitos), esplénico (hiperesplenismo, trombocitopenia, anemia) y metabólico.

Esta enfermedad tiene dos **formas de expresión fenotípica** (Tabla 1): una forma de aparición precoz, en lactantes, severa y rápidamente progresiva, relacionada con ausencia completa de actividad de LAL y asociada a distintas mutaciones, conocida como enfermedad de Wolman, suele ser mortal en los primeros 6 meses o en el primer año de vida; y otra forma de inicio tardío, la Enfermedad por Acúmulo de Ésteres de Colesterol (CESD), que afecta a niños y adultos, con una edad media de aparición de los síntomas a los 5 años y un curso clínico más variable, según la actividad residual de LAL. Los individuos afectados por las formas más leves pueden tener una vida relativamente normal, dependiendo de la severidad de las manifestaciones clínicas. Los pacientes diagnosticados en edades más avanzadas pueden presentar un curso clínico más atenuado; sin embargo, no hay datos a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad[2,5].

	Enfermedad de Wolman	Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol
Inicio	Temprano	Tardío
Gravedad	Grave y rápidamente progresiva	Progresión lenta
Actividad enzimática	Nula o < 1%	1-12%

Tabla 1. Formas de presentación clínica de dLAL.

Como podemos observar en la (figura 3), la deficiencia de LAL tiene tres **formas de presentación clínica**[2]:

o **Lactantes**: no tienen actividad enzimática de LAL, presentan alteración en el crecimiento, vómitos y diarrea persistente. La edad media de fallecimiento es de 3,7 años.

o **Niños**: tienen actividad enzimática residual de LAL, presentan fibrosis/cirrosis hepática prematura y arterioesclerosis acelerada.

o **Adultos**: tienen actividad enzimática residual de LAL, presentan una progresión de la enfermedad hepática y eventos cardiovascualres.

Figura 3. Formas de presentación clínica de dLAL.[2]

Se trata una enfermedad infra-diagnosticada o mal diagnosticada, ya que su presentación típica, frecuentemente se confunde con otras enfermedades como hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Wilson o síndromes metabólicos (glucogenosis), por lo que es necesario incluir la deficiencia de LAL en el **diagnóstico** diferencial[2]. Ante la sospecha de deficiencia de LAL, el diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática de LAL en leucocitos o fibroblastos a través de un sencillo análisis de sangre o mediante la secuenciación del gen LIPA para la identificación de mutaciones. El diagnóstico temprano es fundamental para el control activo de todos los pacientes con deficiencia de LAL y hace

posible un manejo más completo a largo plazo de la enfermedad así como un asesoramiento genético a las familias afectadas[6].

El diagnóstico de la deficiencia de LAL es urgente porque las complicaciones de esta enfermedad son progresivas e impredecibles. La acumulación sistémica de lípidos a nivel lisosomal produce daño multiorgánico progresivo.

Opciones terapéuticas actuales y futuras

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para la deficiencia de LAL, ni siquiera el trasplante hepático. Las estrategias terapéuticas actuales, en su mayoría ineficaces, se centran en dar soporte, y su objetivo es minimizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y sus complicaciones. Desde el punto de vista nutricional, se deben procurar evitar los retrasos del crecimiento en niños y la pérdida de peso en adultos. Igualmente, en algunos casos se instaura dieta baja en colesterol y triglicéridos. El trasplante hepático se considera en aquellos pacientes en los que haya una progresión a cirrosis y fallo hepático. El tratamiento farmacológico incluye la utilización de hipolipemiantes, estatinas y colestiramina. Para la insuficiencia cortico-adrenal se utiliza el tratamiento sustitutivo con cortico esteroides y mineralocorticoides. Además, los pacientes deben seguir una dieta baja en colesterol y triglicéridos, y una restricción de las bebidas alcohólicas[2,7].

Se dispone de una terapia de reemplazo enzimático (TRE) con la enzima sebelipasa alfa (Kanuma®) como tratamiento farmacológico específico[4,8].

· **Sebelipasa alfa (Kanuma®)**

Sebelipasa alfa se trata de una lipasa ácida lisosomal humana recombinante (rhLAL), que se fija a los receptores de la superficie celular a través de glicanos expresados en la proteína y posteriormente se internaliza en lisosomas. La sebelipasa alfa cataliza la hidrólisis lisosomal[9] de los ésteres de colesterol y triglicéridos en colesterol libre, glicerol y ácidos grasos libres[8]. La sustitución de la actividad enzimática de LAL da lugar a reducciones en el contenido graso del hígado y de las transaminasas, y permite el metabolismo de los ésteres de colesterol y los triglicéridos en el lisosoma, lo que a su vez provoca reducciones del colesterol LDL, colesterol no HDL y los triglicéridos, así como un aumento del colesterol HDL. La mejora del crecimiento se produce como resultado de una reducción del sustrato en el intestino.

La terapia de reemplazo enzimático para el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal llamada Sebelipasa Alfa fue aprobada por la FDA y la EMA en 2015, y finalmente, en enero de 2018 fue financiada por el Ministerio de Sanidad.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, los dos estudios pivotales más importantes que le dieron la aprobación por parte de la EMA fueron LAL-CL03 (VITAL) y LAL-CL02 (ARISE)[4,7,8].

LAL-CL03 (VITAL): incluye 9 lactantes con retraso de crecimiento u otros signos de enfermedad en rápida progresión durante los 6 primeros meses de vida. El estudio mostró que 6 de 9 lactantes a los que se administró sebelipasa alfa sobrevivieron al año de edad. También se observaron mejoras del crecimiento en los 6 lactantes supervivientes.

LAL-CL02 (ARISE): incluye 66 pacientes (niños y adultos) y se comparó sebelipasa alfa con placebo. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron niveles normales de una enzima hepática denominada ALT al cabo de 20 semanas de tratamiento (periodo de doble ciego). En este estudio, el 31 % de los pacientes a los que se administró sebelipasa alfa (11 de 36) alcanzaron niveles normales de enzimas ALT, en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo (2 de 30).

Para evaluar la **seguridad** de sebelipasa alfa se tuvieron en cuenta los datos de 6 estudios. Inicialmente LAL-CL01/04 en adultos, LALCL02 en adultos y niños, LAL-CL03 en lactantes con enfermedad de Wolman. A estos datos se añadieron los de los estudios LAL-CL08 (en lactantes con enfermedad de Wolman, en curso) y LAL-CL06 (en adultos y niños, en curso) que contribuyeron solamente a los datos de acontecimientos fatales, acontecimientos adversos graves, abandonos debidos a acontecimientos adversos emergentes del tratamiento y a reacciones adversas asociadas a la infusión. En total, 106 sujetos con deficiencia de LAL recibieron tratamiento con sebelipasa alfa. Se observaron acontecimientos adversos en 89 pacientes (84%), la mayoría no relacionados con el tratamiento con sebelipasa alfa. Tan solo 31 pacientes (29%) experimentaron efectos adversos relacionados con sebelipasa alfa. Los acontecimientos adversos más frecuentes (con unas frecuencias globales ≥1/10, descritas en ≥2 pacientes tratados con sebelipasa alfa) observados en lactantes fueron: agitación, irritabilidad, taquicardia, palidez, urticaria, erupción, eczema y pirexia[8,9].

En relación a su posología, la dosis recomendada en niños y adultos que no han presentado deficiencia de LAL de progresión rápida antes de los 6 meses de edad es de 1 mg/kg administrada una vez cada dos semanas mediante una perfusión intravenosa. La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) que presentan deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg administrada una vez a la semana mediante una perfusión intravenosa. Se debe considerar el aumento progresivo de la dosis hasta 3 mg/kg una vez a la semana en función de la respuesta clínica[8,10].

Sebelipasa alfa está contraindicada en hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los intentos de reexposición, al huevo o a cualquiera de los excipientes[8].

En cuanto a la preparación, Sebelipasa alfa se debe diluir en una solución para perfusión de SSF0,9% mediante técnica aséptica. En la Tabla 2 se pueden ver los volúmenes totales recomendados de perfusión por intervalo de peso. La solución se debe mezclar con cuidado, sin agitarla.[8]

Intervalo de peso (Kg)	Dosis de 1 mg/kg	Dosis de 3 mg/kg	Dosis de 5 mg/kg
	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (ml)
1-10	10	25	50
11-24	25	50	150
25-49	50	100	250
50-99	100	250	500
100-120	250	500	600

Tabla 2. Volúmenes de perfusión recomendados en función del peso y la dosis.

Sebelipasa alfa, solo se debe administrar por vía intravenosa (IV). El volumen total de la perfusión se debe administrar a lo largo de unas 2 horas. Se puede considerar una perfusión de 1 hora tras haber comprobado la tolerabilidad del paciente. Se podrá ampliar el periodo de perfusión en el supuesto de un aumento progresivo de la dosis. Además, se debe administrar a través de un filtro de 0,2 µm[8].

El tratamiento debe ser supervisado por un profesional sanitario que esté familiarizado con el tratamiento de pacientes con deficiencia de LAL, otros trastornos metabólicos o hepatopatías crónicas. Debe administrarlo un profesional sanitario debidamente formado que

pueda tratar urgencias médicas.

En relación al seguimiento de estos pacientes, como se puede observar en la Tabla 3, se llevará acabo un control trimestral, semestral y anual tanto en el primer año de tratamiento con sebelipasa alfa así como posteriormente o incluso sin tratamiento[2].

Primer año con sebelipasa alfa	Posteriormente/Sin tratamiento
Trimestral: Control clínico, perfil lipídico básico y perfil hepático	Semestral: Control clínico, perfil lipídico básico y perfil hepático. Biomarcadores
Semestral: Biomarcadores	Anual: Perfil lipídico extenso, ecografía abdominal
Anual: Perfil lipídico extenso, ecografía abdominal, Fibroscan	Anual si basal alterada: RMN hepática, ecocardiografía y ecografía carotídea, Fibroscan.

Tabla 3. Seguimiento de los pacientes con dLAL.

En la actualidad, no existen ensayos clínicos con nuevas moléculas para el tratamiento de esta enfermedad. El único tratamiento farmacológico específico para la deficiencia de LAL es la terapia de reemplazo enzimático, Sebelipasa alfa.

Caso clínico

Varón de 10 años de edad, remitido en 2011 al Servicio de Pediatría desde atención primaria por hipocrecimiento, colesterol alto y alteración de enzimas hepáticas.

Se realiza un cribado de dislipemia y estudio hepático básico. El paciente presenta un perfil de lípidos de hiperlipemia combinado con elevación de LDL, CT y TGs así como HDL en el límite bajo. Posteriormente, el paciente paso a seguimiento de hepatopatías. Se le realizó un estudio de hepatitis infecciosa y autoinmune además de un estudio de enfermedad de Wilson, todos ellos con resultado negativo. A continuación, se solicita un estudio de LAL en fibroblastos de la piel al instituto de bioquímica de Barcelona para la determinación de la actividad enzimática de LAL, en el cual se obtiene una actividad baja de la misma < 10%. Finalmente, en 2012 fue diagnosticado de déficit de lipasa ácida lisosomal.

En 2013, el paciente se incluye en el ensayo clínico ARISE. Durante el ensayo clínico (2013-2017), el paciente presenta elevación de ALT (Alanina Aminotransferasa), por lo que se aumenta la dosis de sebelipasa alfa de 1 a 3 mg/kg/2 semanas, contemplado en el protocolo de estudio. En 2017, finaliza el ensayo clínico y el paciente continúa con dosis de sebelipasa alfa de 3mg/kg/2 semanas. En 2019, tras mantenerse estable el perfil lipídico se modifica la dosis de Sebelipasa alfa a 1 mg/kg/2 semanas.

En relación a la evolución hepática del paciente, como se observa en la Figura 4, tanto las enzimas hepáticas GOT/AST (Aspartato Aminotransferasa), GPT/ALT (Alanina Aminotransferasa) y FA (fosfatasa alcalina), así como el nivel de TGs, colesterol LDL y colesterol total presentan una disminución desde el inicio del tratamiento con sebelipasa alfa hasta la actualidad.

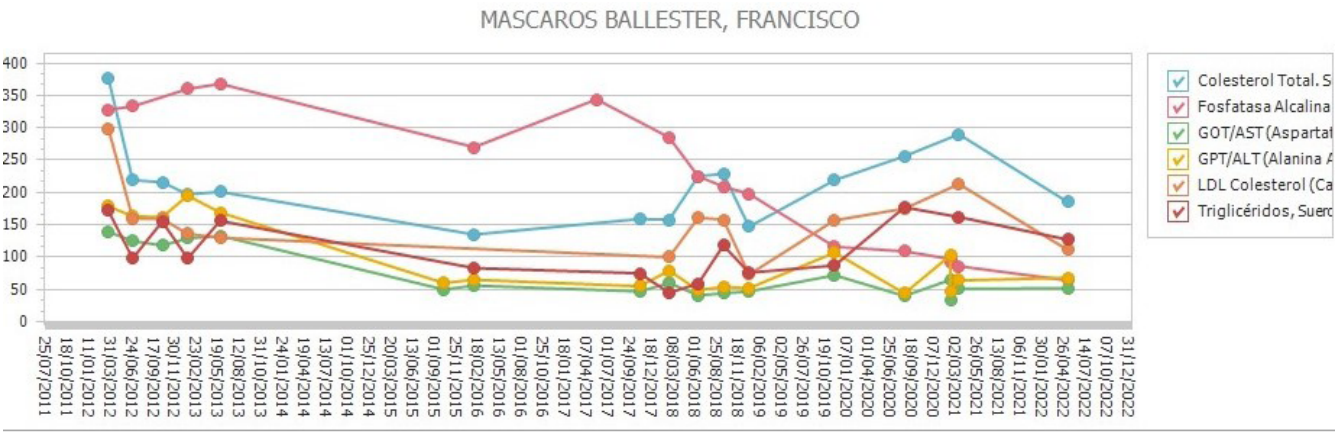


Figura 4. Evolución hepática del paciente desde el diagnóstico hasta la actualidad.

En la actualidad, el paciente permanece en seguimiento por el Servicio de Pediatría, con un cumplimiento de la dieta y el alcohol, así como su asistencia a Hospital de día para la administración de su tratamiento intravenoso. Desde que el paciente finalizó el ensayo clínico en 2017-2018 hasta día de hoy se han administrado un total de 95. Si el paciente hubiese sido totalmente adherente al tratamiento debería haber recibido un total de 108 administraciones. Esto es debido a una serie de retrasos que el paciente presenta fundamentalmente en la etapa de 2019-2021 debido a la pandemia por COVID-19. Esta falta en la adherencia se puede observar en la Figura 4 como hubo un aumento de los parámetros lipídicos y hepáticos en el año 2020-2021. Sin embargo, en la actualidad se aprecia un descenso en todos ellos, ya que el paciente acude de manera regular cada dos semanas a todas sus administraciones.

Mensajes clave

· Lipasa ácida Lisosomal (LAL) es una enzima que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (TG).
· La deficiencia de LAL produce un acúmulo gradual de estos lípidos en el hígado, intestino, el bazo y en otros órganos, lo que produce las manifestaciones clínicas.
· El diagnóstico temprano es fundamental y hace posible un manejo más completo a largo plazo de la enfermedad así como un asesoramiento genético a las familias afectadas.
· El único tratamiento farmacológico para la deficiencia de LAL es la terapia de reemplazo enzimático con Sebelipasa Alfa.
· La terapia debe iniciarse inmediatamente tan pronto como se realice el diagnóstico de LAL-D, ya que puede determinar el pronóstico y evolución de la enfermedad.

Bibliografía

1. Trivedi PC, Bartlett JJ, Pulinilkunnil T. Lysosomal Biology and Function: Modern View of Cellular Debris Bin. Cells. 2020 May 4;9(5):1131.

2. Asociación Española Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal. https://www.aelald.org (último acceso 11 Mayo 2022).

3. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial

and ethnic groups. Hepatology. 2013 Sep;58(3):958–65.

4. Informe público de evaluación de sebelipasa alfa (Kanuma®). Disponible en https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sebelipasa-alfa-Kanuma-DLAL.pdf (último acceso 9 Mayo 2022).

5. Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and Biochemical Evidence That CESD and Wolman Disease Are Distinguished by Residual Lysosomal Acid Lipase Activity. Genomics. 1996 Apr;33(1):85–93.

6. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clinica Chimica Acta. 2012 Aug;413(15–16):1207–10.

7. Medicines Agency E. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Kanuma (sebelipase alfa) for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency [Internet]. Available from: www.ema.europa.eu/contact

8. Ficha técnica de Kanuma®. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151033001/FT_1151033001.html (último acceso 9 Mayo 2022)

9. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzík T, Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients With cholesteryl ester storage disease. Hepatology. 2013 Sep 28;58(3):950–7.

10. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 Dec 8;12(1):25.

HIPOFOSFATEMIA LIGADA A CROMOSOMA X

Tutor: José Luis Poveda Andrés · Residente: Eduardo Guerrero Hurtado · Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Introducción

El hueso es un tejido que está en constante remodelación, proceso dependiente en gran medida de la homeostasis existente del fósforo (P) y del calcio (Ca), los dos constituyentes mayoritarios de la estructura cristalina del hueso. Además, durante un período finito de tiempo la placa de crecimiento está abierta, produciéndose el crecimiento vertical de los huesos.

En diversas circunstancias esta homeostasis falla, y el balance Ca/P se rompe, provocando una mineralización deficiente del tejido óseo. El nivel de afectación en esta situación puede variar según el estadio evolutivo en el que se encuentre el individuo:

· **Raquitismo**: Ocurre en edades tempranas, cuando la persona está en crecimiento. Es consecuencia de una mineralización deficiente de la placa de crecimiento, dándose por tanto una disrupción de su arquitectura.

· **Osteomalacia**: Circunstancia que se produce cuando se da una mineralización dispar de la matriz ósea, perturbando la integridad del hueso.

Es habitual que ambos coincidan en el tiempo mientras las placas de crecimiento sigan abiertas, aunque sólo se producirá osteomalacia cuando ya se hayan cerrado.
Las causas de esta alteración de los niveles de Ca/P pueden ser variadas. De la misma forma, los distintos tipos de raquitismo que podemos encontrar son muy variados:

1. Calciopénico: Es el tipo de raquitismo adquirido más común y coincide con niveles de P bajos pero niveles de parathormona (PTH) considerablemente elevados.
2. Fosfopénico: Causado principalmente por depleción renal de fosfato y rara vez por déficit en los aportes o mala absorción intestinal. Coincide con niveles bajos de P y niveles normales o ligeramente elevados de PTH.

Raquitismo por hipofosfatemia ligada al cromosoma X

El tipo de raquitismo en torno al que gira este capítulo es el provocado por déficit de P, y más concretamente, al provocado por la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX). Es una enfermedad hereditaria de carácter dominante con una prevalencia de 1,51-4,8/100.000 habitantes y una incidencia de 3,9/100.000 nacidos vivos. Esto se traduce en que cerca de un 80% del raquitismo hipofosfatémico hereditario es debido a esta mutación. Al mismo tiempo, aproximadamente 1/3 de los casos de HLX son de aparición espontánea.

Patogenia

Esta patología se debe a una mutación inactivante en el gen PHEX (phosphate-regulating protein with homology to endopeptidases on the X chromosome) del cromosoma Xp22.1, expresado principalmente en dientes y huesos. La afectación de dicho cromosoma supone que un varón con el gen mutado transmitirá la enfermedad sólo a su descendencia femenina; sin embargo, en el caso de una mujer poseedora del gen PHEX afectado, el 50% de su des-

cendencia padecerá la enfermedad.

La inactivación de este gen implica que no se exprese una endopeptidasa reguladora, provocando que los osteocidos aumenten la producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), un contrarregulador hormonal que disminuye la reabsorción renal de fosfato y la 1-alfa-hidroxilación de vitamina D. Como consecuencia de esto, la fosfaturia aumenta drásticamente y los niveles séricos de 1,25(OH)-vitamina D descienden, disminuyendo a su vez la reabsorción intestinal de fosfato. Ambas causas vienen asociadas a una marcada hipofosfatemia cuyo resultado final es el raquitismo.

Sintomatología

Los síntomas tienen cierta variabilidad interindividual. Además, difieren entre adultos y niños. La aparición o empeoramiento de los síntomas puede suceder conforme va evolucionando la enfermedad. Por ello, es un factor muy importante el diagnóstico temprano, ya que puede condicionar sobremanera la calidad de vida de los pacientes.

Los niños que se ven afectados por esta enfermedad pueden padecer: raquitismo, alteraciones en el crecimiento, alteraciones en la marcha, craneosinostosis y dolores de cabeza, provocados estos últimos por la malformación de Chiari.

En el caso de los adultos, los principales síntomas son: fragilidad ósea (fracturas y pseudofracturas), entesopatía, osteoartritis, estenosis espinal, complicaciones dentales, fatiga y pérdida de audición.

En general, es común en todos los rangos de edad una estatura por debajo de lo normal, dolor esquelético, piernas arqueadas, rigidez articular, osteomalacia, dolor muscular y debilidad, rodillas o muñecas más grandes de lo habitual y abscesos dentales.
La presencia de algunos de estos signos y síntomas, unidos a alteraciones en la fosfatemia, fosfaturia, PTH y fosfatasa alcalina pueden ser indicios suficientes para el diagnóstico de la enfermedad.

Opciones terapéuticas

En primer lugar, se debe ser consciente de que el abordaje de los individuos afectados por esta mutación no se limita a tratamientos farmacológicos, sino que en algunos casos requiere del empleo de órtesis e incluso de intervenciones quirúrgicas. En segundo lugar, es muy importante llevar a cabo un minucioso seguimiento de la evolución de los pacientes ya que, debido al tipo de tejido que se ve afectado por esta patología, el éxito o fracaso de las medidas implementadas se observará de una manera diferida en el tiempo.

Debido al carácter crónico de la patología, el abordaje que se ha llevado a cabo de manera convencional ha sido la de contrarrestar la potencial afectación ósea provocada por esta depleción de P, intentando disminuir la gravedad del raquitismo y de la osteomalacia con aportes orales de vitamina D activa y fosfato. Es muy importante una correcta adherencia al tratamiento prescrito, lo cual no suele ser fácil debido a la alta frecuencia de administraciones que requiere esta terapia. Además, en ningún momento el objetivo es la normalización de los parámetros analíticos de P con este tratamiento, aunque ha demostrado ser eficaz disminuyendo la gravedad de la enfermedad[1,2,3]. Emplear determinados preparados de fosfato, como por ejemplo la solución de Joulie, pueden provocar acidosis. Una de las principales consecuencias de esta acidosis es el desarrollo de nefrocalcinosis[3], necesitando el empleo de bicarbonato para intentar contrarrestar esta alteración. Otra consecuencia del incorrecto manejo de los aportes de fosfato puede ser la del desarrollo de hiperparatiroidismo[4,5]. En al-

gunas situaciones se puede contrarrestar con medicamentos como cinacalcet o paricalcitol, y en otras se debe recurrir a la extirpación quirúrgica de la glándula paratiroides.

Además, la idiosincrasia de los pacientes unida al enfoque clínico de los casos ha obligado a buscar diversas armas dentro del arsenal terapéutico. Un ejemplo es el uso de la hormona del crecimiento, evidenciando en algunos casos una mejora en el crecimiento del paciente, una mayor densidad ósea y una mayor retención de fosfato[6,7]. Aun así, la robustez de los resultados no es la suficiente como para que sea una práctica habitual en el manejo de este tipo de pacientes, ya que no ha demostrado a largo plazo un impacto significativo en el individuo al llegar a la edad adulta[8].

Sin lugar a dudas, el tratamiento que ha despertado más interés durante los últimos años y que aún debe mostrar todo su potencial ha sido el llevado a cabo con el anticuerpo monoclonal burosumab. Este anticuerpo se fija al FGF-23, responsable de esta desregulación de la fosfatemia, disminuyendo la excreción renal de fosfato y aumentando su reabsorción, así como aumentando los niveles de 1,25 (OH)2D3, favoreciendo la absorción intestinal de fosfato. Esto conlleva una mejora de la fosfatemia y de la mineralización ósea, con la consiguiente disminución de la gravedad del raquitismo[9]. El beneficio mostrado por el tratamiento de burosumab en el ensayo clínico fase III fue muy superior al relacionado con la terapia convencional, superando a esta última en la disminución de los parámetros relacionados con la resorción ósea, la fosfatemia, la alteración de la marcha, el Z-score y la gravedad del raquitismo, medida dicha gravedad a través de los métodos de puntuación radiográfica RSS (Ricket severity score) y RGI-C (Radiographic Global Impression of Change)[10]. Todo ello acompañado de un perfil de seguridad aparentemente benévolo, caracterizado por reacciones adversas gastrointestinales frecuentes, abscesos dentales, trastornos musculoesqueléticos y desajustes en los niveles de fosfato y de vitamina D. Sin embargo, como principales limitaciones observadas por el momento merece la pena mencionar que los efectos evidenciados en individuos con HLX en este estudio sólo han sido en población pediátrica con RSS>2, y que se desconoce la magnitud de la corrección de los defectos óseos y la relevancia clínica a largo plazo. Los datos de seguridad y eficacia a largo plazo se mostrarán en un estudio observacional prospectivo de 10 años de duración que está actualmente en curso (NCT03651505), los cuales serán de gran importancia a la hora de despejar las dudas que pueden existir acerca de la utilidad real de este tratamiento.

El acceso en España de este fármaco, que recibió la autorización por parte de la Comunidad Europea en 2018, ha sido a través de la plataforma de Medicamentos en Situaciones Especiales como medicamento extranjero a coste 0. De hecho, no fue hasta enero de 2021 que se comercializó a nivel nacional. Además, las condiciones de financiación establecen un coste máximo por paciente de 100.000 € así como un plan de riesgo compartido y pago por resultados. Para fijar las condiciones de uso de burosumab, el tipo de seguimiento que se debe hacer y los términos para la valoración del éxito terapéutico del paciente, en España se ha creado un Protocolo Farmacoclínico de uso del medicamento.

Según dicho protocolo, las condiciones de acceso a este tratamiento se restringen a los individuos que cumplan los siguientes criterios clínicos:

· Mayores de 1 año y adolescentes en periodo de crecimiento con diagnóstico genético de HLX.

· Que hayan sido tratados con fosfato oral y vitamina D activa durante un mínimo de 12 meses.

· Que presenten evidencia radiográfica de enfermedad ósea y puntuación total de RSS ≥ 2.

· Que no se haya producido el cierre epifisario.

Además, a aquellos pacientes que cumplan lo anterior y que vayan a iniciar tratamiento con burosumab, se les debe hacer un seguimiento exhaustivo, teniendo que recoger datos

identificativos, datos de la situación basal del y del tratamiento que ha llevado hasta la fecha, una valoración clínica/radiológica previa al inicio del tratamiento, niveles séricos (P, fosfatasa alcalina…) y urinarios (reabsorción tubular de fosfato, Ca/Cr) de interés previos al inicio del tratamiento, además de todos los datos referentes al tratamiento con burosumab una vez iniciado (dosis inicial, modificaciones, etc), así como los niveles de P sérico tras el inicio del tratamiento de manera periódica.
Se considerará respuesta objetiva positiva si los pacientes han visto reducido su RSS en mínimo un punto con respecto a la puntuación global basal, manteniendo este nivel de reducción de manera anual.

Todo esto se deberá registrar periódicamente en VALTERMED, el sistema de información corporativo del Sistema Nacional de Salud para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real. Esta herramienta está llamada a ser potencialmente importante en la evaluación de la eficiencia de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico, si se usa con el fin para el que se ideó.

Esto por el momento crea una situación controvertida con respecto al acceso a esta terapia, ya que aquellos pacientes que se consideren no respondedores o aquellos en los que se produzca el cierre epifisario verán interrumpido su tratamiento. A pesar de ello, es una medida necesaria si se tiene en cuenta el gasto anual que se puede llegar a alcanzar por paciente con este tipo de medicamentos en los que la experiencia y la evidencia en vida real existentes son limitadas, lo cual invita a ser precavidos a la hora de usar los recursos de los que disponemos en la actualidad.

Caso clínico

Durante un período aproximado de 11 años se ha llevado a cabo el seguimiento y tratamiento del caso que nos ocupa.

La paciente, una mujer de una edad inferior a 2 años, mostraba un peso por debajo del percentil 9, un retraso en el crecimiento evidente (P<2), así como signos claros de alteración de la marcha. No existían sospechas nutricionales ni tiroideas aunque sí indicios de raquitismo, así como un principio de genu varo.

El diagnóstico del caso se llevó a cabo aplicando un algoritmo típico en este contexto, basándose en parámetros analíticos y signos clínicos:

I. La paciente presentaba una fosfatasa alcalina ~400 U/L (35 – 269) , una calcemia de 10,4 mg/dL (8,5 - 10,5)1 y una fosfatemia de 2,6 mg/dL (3,9 - 6,5)1. La PTH y la 25-(OH)-vit. D se encontraban dentro de los rangos normales para la edad.

II. Una vez observados estos datos, junto con los signos clínicos mencionados más arriba, se optó por medir la fosfaturia mediante el ratio TmP/GFR (reabsorción tubular máxima de fosfato/ratio de filtración glomerular) y la calciuria con el ratio calcio/creatinina en orina. Se obtuvo un TmP/GFR de 2,6 mg/dl (3,25-5,51)1 y un calcio/creatinina de 0,039 mg/mg (0,023-0,214)1.

III. No se llevaron a cabo determinaciones de FGF-23, paso recomendado para la correcta diagnosis, ya que no es una prueba de amplia disponibilidad en todos los centros y mediante la secuenciación genética dirigida por el cuadro clínico se pueden obtener resultados de manera más rápida. Por ello, se procedió a un estudio del gen PHEX, observándose una inactivación de éste por deleción de exones que permitió ratificar las sospechas diagnósticas existentes hasta el momento.

Abordaje terapéutico

Desde el inicio, antes incluso de tener la confirmación genética de la enfermedad, se optó por implementar un tratamiento basado en aportes orales de fosfato (46 mg/kg/día- 77 mg/kg/día, 4 ó 5 tomas diarias) y alfacalcidol (15-30 ng/kg/día) primero y calcitriol (0,25 mcg/24 h-48 h) después. Las dosis y especialidades farmacéuticas cambiaron a lo largo de todo el proceso en función de la edad de la paciente, los parámetros analíticos de PTH, fosfatasa alcalina, medidas clínicas como el arqueamiento de las piernas, la velocidad de crecimiento y el peso.

Partiendo de este p<2 – DS: -2,8 de estatura y p9 – DS: -1,39 de peso corporal, y tras instaurar esta terapia convencional, en el mes 11 de seguimiento se pudo observar (imagen 1) ensanchamiento e irregularidad metafisarias, además de la desviación en varo y el antecurvatum de fémures y tibias (imagen 2,3), signos típicos en individuos que padecen HLX. Al llegar al mes 17 de seguimiento la paciente mostró una mejora de la marcha, además de cierta mejora en los datos relacionados con la talla (p<2 – DS: -2,47) y el peso (p11 - DS: -1.24). Aun así, no se observó una mejora radiológica importante (imagen 4), por lo que se optó por el empleo de órtesis valguizantes después de casi dos años desde el inicio del tratamiento (imagen 5).

Tras 43 meses de seguimiento, la clínica se había podido controlar y se evidenciaba una mejora radiológica (imagen 6) donde el ángulo fémur-tibia había disminuido, hecho que permitía a la paciente llevar una vida relativamente normal, pudiendo realizar el ejercicio físico característico de la edad. Esta mejora se asoció, entre otros aspectos, a una gran adherencia al tratamiento de la paciente, factor fundamental en la evolución clínica de la enfermedad. El genu varo que presentaba se vio corregido, lo cual permitió la retirada de las órtesis nocturnas. De manera paralela, los parámetros antropométricos (talla: p2 – DS: -2,15; peso: p17 - DS: -0,98) seguían mejorando y la función renal no se veía afectada, sin observarse indicios ecográficos de nefrocalcinosis.

Tras 77 meses desde el inicio del caso, los parámetros antropométricos seguían disminuyendo su desviación del estándar poblacional (talla: p3 – DS: -1,95; peso: p18 – DS: -0,93). Frente a este dato positivo se encontraba la aparición de sintomatología asociable a la patología, como es el dolor articular, a nivel de miembro inferior derecho.

Transcurridos 95 meses desde el comienzo del tratamiento, la presencia de dolores seguía condicionando la calidad de vida de la paciente. El varo tibial había vuelto a aparecer, dando muestras de una pérdida de respuesta del tratamiento convencional. Esto, junto al bajo ritmo de crecimiento (Talla: p8 - DS: -1.45; Peso: p28 - DS: -0.6) y debido al mal pronóstico de talla final provocada por la pubertad precoz que suele observarse en personas con HLX, motivó la prescripción de un análogo de la GnRH y de la hormona del crecimiento de manera complementaria a los aportes orales de P y vitamina D activa.

Medio año más tarde, la talla (p7 – DS: -1.52) y el peso (p26 - DS: -0.67) no mejoraron de la manera esperada. Además, se le diagnosticó una apofisitis metatarsiana y, tras una prueba ecográfica de control, una nefrocalcinosis incipiente.

Las pruebas radiológicas (imagen 7) mostraban una incurvación simétrica de tibias y fémures, dentro de unos márgenes aceptables, aunque dado el escaso éxito que estaba teniendo el tratamiento hormonal en la corrección de la talla final y de la estructura ósea se optó por iniciar el tratamiento con burosumab, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas[8], con una dosis inicial de 0,4 mg/kg, ajustando la pauta a 0,8 mg/kg/2 semanas tras haber evaluado la respuesta. El tratamiento con burosumab requirió suspender la terapia convencional una semana antes, además de tener unos niveles de P sérico por debajo del límite inferior para evitar una retención excesiva de P.

La principal exigencia de este innovador tratamiento es llevar un control exhaustivo de los parámetros analíticos de resorción ósea, de función renal y los niveles de P y Ca para evaluar la respuesta al tratamiento y evitar potenciales daños en el riñón.

Pasados tres meses desde el inicio con burosumab y tras 15 meses desde el inicio de la

terapia hormonal, se decide suspender esta última dada la escasa respuesta obtenida (Talla: p6 - DS: -1.59; Peso: p24 - DS: -0.71).

Tramo final del seguimiento

La evolución clínica, radiológica y antropométrica de la paciente permitió corregir en cierta medida el impacto de la enfermedad en su desarrollo. Aun así, tras más de 10 años y medio de seguimiento y cerca de dos años en tratamiento con burosumab, los parámetros antropométricos mejoraron de manera modesta (talla: p7 - DS: -1.5; peso: p32 - DS: -0.47), y la sintomatología había empeorado en cierto grado, refiriendo la paciente dolor esporádico en reposo que se acabó asociando a una escoliosis lumbar (imagen 8). Sin embargo, la sintomatología siguió empeorando, apareciendo dolor de cabeza a nivel frontal. Las pruebas de imagen (imagen 9) hechas tiempo después en busca del origen de los síntomas acabarían mostrando un descenso de las amígdalas cerebelosas a través de agujero occipital, provocando una dilatación siriengomiélica a lo largo del conducto ependimario hasta la vértebra T11, causante esto último de la escoliosis diagnosticada meses antes. Todos estos signos y síntomas permitieron diagnosticar a la paciente de una malformación de Chiari tipo I, típica de los pacientes con HLX.

El abordaje de esta malformación cuando muestra sintomatología es principalmente quirúrgico, mediante una resección del hueso occipital, la descompresión de la fosa occipital y una duraplastia. Actualmente, la paciente tiene programada dicha intervención en busca de la resolución de la situación.

Resultados en salud

Esta enfermedad influye en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. No es una enfermedad potencialmente mortal, pero el impacto que puede llegar a tener en el desarrollo de la vida del individuo convierte este tipo de casos en un verdadero reto a la hora de impedir esta morbilidad asociada.

Por tanto, la manera de evaluar el éxito terapéutico requiere, como hemos visto, del seguimiento de varios aspectos, parámetros y pruebas de imagen.

Resultados radiológicos

La instauración de un tratamiento temprano permitió:

· Corregir la desviación a nivel de tren inferior.

· Minimizar los defectos sobre la mineralización ósea.

· La influencia del tratamiento con burosumab sobre la gravedad del raquitismo está pendiente de evaluación y registro.

Resultados clínicos

El abordaje de la enfermedad dio lugar a:

· Una disminución en la morbilidad en los primeros años, aunque la paciente padeció dolor muscular y articular de manera intermitente, además de la clínica asociada a la malformación de Chiari.

· Mejora en la alteración de la marcha.

Resultados analíticos

El inicio del tratamiento con burosumab permitió:
· La normalización de la fosfatemia, partiendo de unos niveles de 2,6 mg/dl al inicio del seguimiento hasta llegar a unos niveles de 3,2 mg/dl (3.2 - 5.5)1 al final del periodo de seguimiento del caso. (gráfica 1)
· El descenso de la fosfaturia TmP/Gfr = 2,9 mg/dl (2,82-5,20)1. (gráfica 2)
· Un modesto aumento de la calciuria tras el inicio del tratamiento con burosumab.
· Un marcado descenso de la fosfatasa alcalina, principal marcador de la resorción ósea, desde 396 U/L al inicio del seguimiento a 142 U/l (0 – 750)1 al final del periodo de seguimiento del caso (Gráfica 3).

Resultados antropométricos

· Mejora de la talla: la evolución en este aspecto fue algo modesta aunque evidente en cuanto a la desviación de la media poblacional, partiendo de un P<2 - DS: -2.8 al iniciar el seguimiento, pasando a un p5 - DS: -1.69 antes de iniciar tratamiento con burosumab y tras haber iniciado ya el tratamiento hormonal hasta llegar a P12 - DS: -1.2 al final del periodo de seguimiento.
· Mejora del peso: la paciente también vio repercutido su peso, encontrándose éste originalmente en un P9 - DS: -1.39, pasando por un p26 - DS: -0.67 antes de iniciar el tratamiento con burosumab para alcanzar un P35 - DS: -0.39 al final del periodo de estudio.

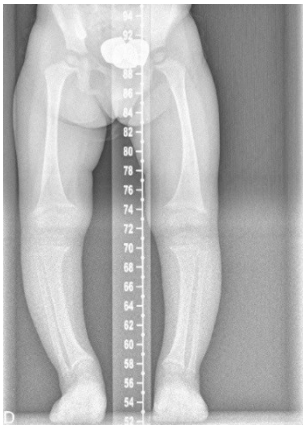
Mensajes clave

Por un lado, como se ha podido observar a lo largo de la exposición del caso, es vital un diagnóstico precoz de la enfermedad ya que los primeros años de vida juegan un papel fundamental en la constitución del tejido óseo y de la estructura musculoesquelética, por lo que cuanto más se tarde en corregir esta situación menor impacto se tendrá en la condición final del paciente.

Por otro lado, aunque la causalidad de los signos y síntomas nace del riñón, la manera de tratar las complicaciones a nivel musculoesquelético y hormonal requieren de varias áreas de conocimiento y de distintos abordajes, siempre de manera complementaria.

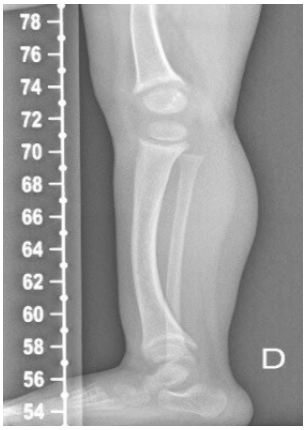
Además, se debe llevar a cabo un seguimiento exhaustivo debido a que el impacto que se puede llegar a tener en estos pacientes es de lenta aparición.

Tal y como ya se ha reflexionado con anterioridad en este capítulo, es necesario evaluar la potencial utilidad y sostenibilidad de terapias de alto impacto económico, especialmente a largo plazo, lo cual pasa por potenciar el uso de herramientas como VALTERMED, ya que estamos hablando de condiciones de financiación que vienen ligadas a la respuesta al tratamiento y que implican un alto impacto económico en el SNS.



Imágen 1.

Imágen 2.



Imágen 3.

Imágen 4.

Imágen 5.

Imágen 6.

Imágen 7.

Imágen 8.

Imágen 9.

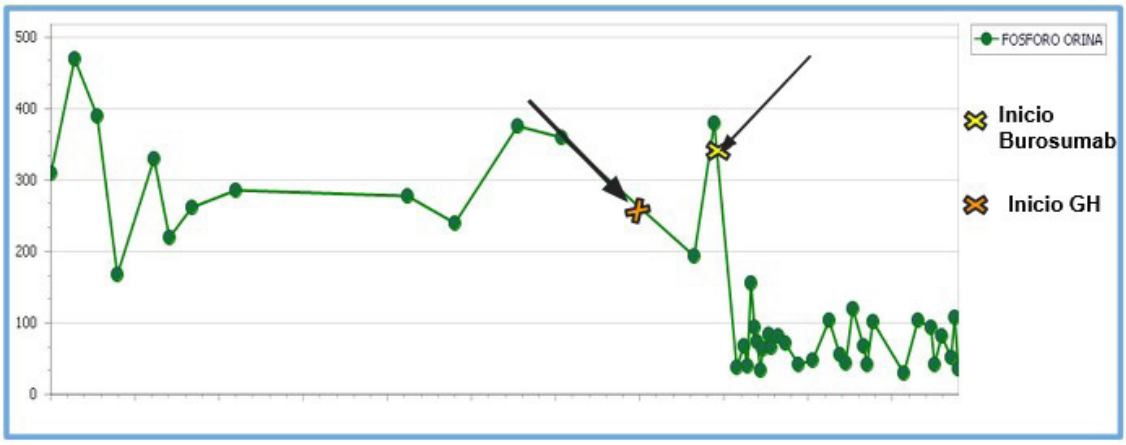


Figura 1.

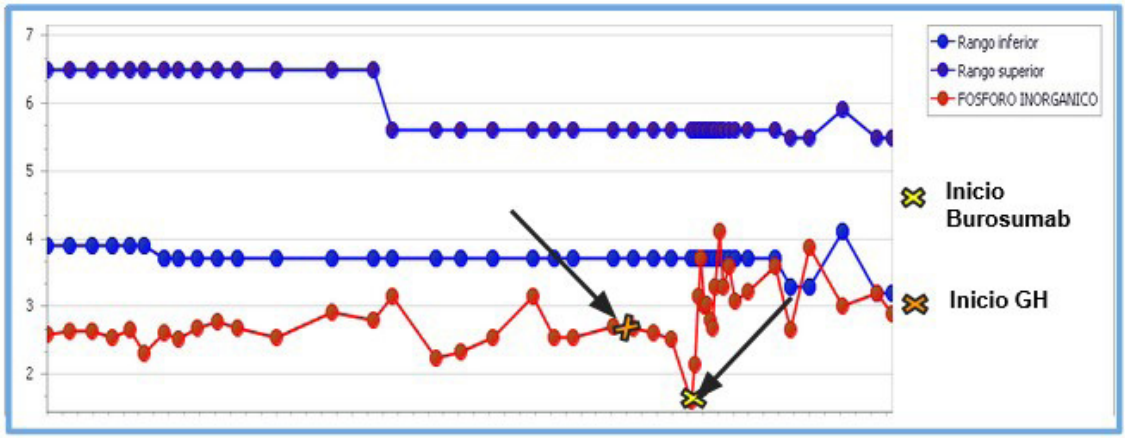


Figura 2.

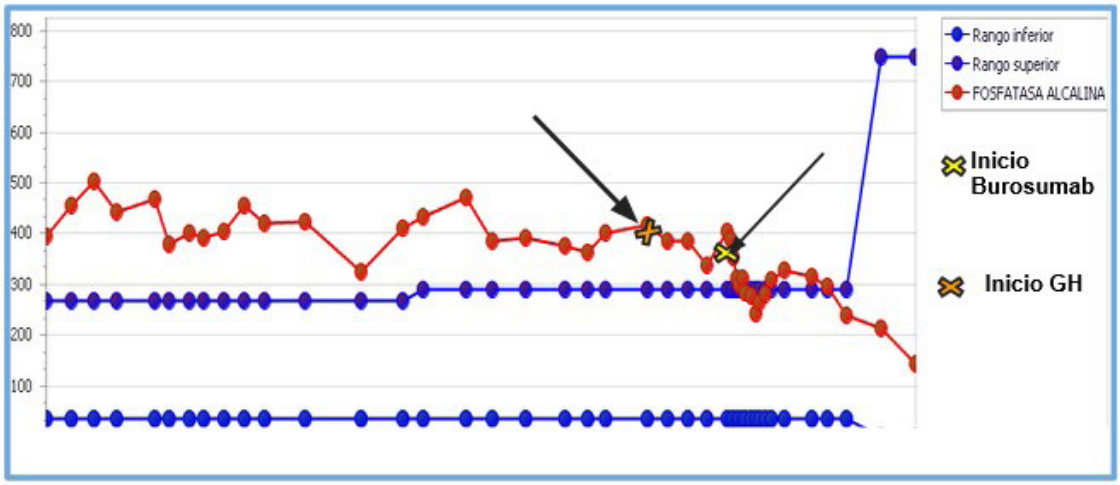


Figura 3.

Bibliografía

1. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor J., Delvin E. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. N Engl J Med. 1986;314(24):1547-1552.

2. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). Metabolism. 2020;103. doi:10.1016/j.metabol.2019.03.009

3. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in x-linked hypophosphatemic rickets. N Engl J Med. Published online 1991.

4. Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, Smith C, Insogna KL. Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-Linked hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab. Published online 1994.

5. Rivkees SA, El-Hajj-Fuleihan G, Brown M, Crawford JD. Tertiary Hyperparathyroidism during High Phosphate Therapy of Familial High Phosphate Rickets. 1992;(November):1514-1518.

6. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatrics. 2004;113(6). doi:10.1542/peds.113.6.e593

7. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G. Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: Effects on growth, mineral metabolism, and bone density. J Pediatr. 1995;127(3):395-402. doi:10.1016/S0022-3476(95)70070-6

8. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. 2019;15(7):435-455. doi:10.1038/s41581-019-0152-5

9. Schindeler A, Biggin A, Munns CF. Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11(May):1-7. doi:10.3389/fendo.2020.00338

10. Erik AI, Glorieux FH, Whyte MP. Burosumab versus continuation of conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. Published online 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)30654-3.Burosumab

PORFIRIA HEPÁTICA

Tutora: Virginia Boso Ribelles · Residente: Maria Fortanet García · Hospital General Universitario de Castellón

Introducción enfermedad

Las porfirias son un conjunto heterogéneo de enfermedades metabólicas, mayoritariamente hereditarias, originadas por alteraciones en la actividad de las distintas enzimas que participan en la ruta de biosíntesis del grupo hemo. Se caracterizan por la sobreproducción, acumulación y excreción de precursores y/o porfirinas anteriores al defecto enzimático[1].

La síntesis del grupo hemo ocurre mayoritariamente en la médula ósea (75%) y en hígado (20%), siendo igual en ambos tejidos, aunque el control de la síntesis puede diferir. La primera reacción tiene lugar mediante la acción de la 5-aminolevulinato sintasa (ALA-sintasa), utiliza como sustrato glicina y succinil-CoA para formar el ácido 5-aminolevulinco (ALA), esta es la enzima limitante en el hígado. La ALA-sintasa hepática está regulada principalmente por el grupo hemo por retroalimentación negativa. Posteriormente, se desencadena una serie de reacciones catalizadas por siete enzimas diferentes que dan lugar a intermediarios de tipo porfirina hasta que finalmente se constituye el grupo hemo.

Alteraciones en cualquiera de las siete enzimas de la síntesis del grupo hemo llevan a la aparición de porfirias (Figura 1). Las distintas deficiencias enzimáticas se caracterizan por un patrón específico de acumulación y excreción de moléculas intermediarias que son responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, estas son de gran ayuda para el diagnóstico bioquímico en el laboratorio[2].

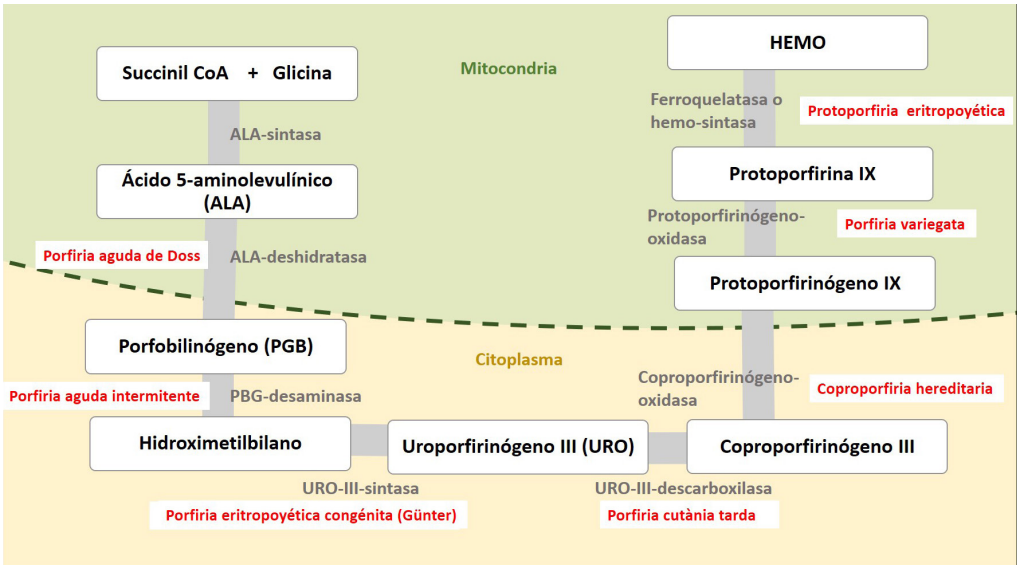


Figura 1. Clasificación de las diferentes porfirias en relación con su respectivo defecto enzimático. (adaptada de González R y otros. 2004).

Dependiendo del tejido en el que predomina el defecto metabólico se pueden distinguir dos grandes grupos de porfirias:

- las eritropoyéticas, en medula ósea, y
- las hepáticas,en hígado.

Desde el punto de vista clínico, las porfirias se dividen en agudas, con síntomas neurológicos notables y potencialmente letales, cutáneas con alteraciones en la piel y formas mixtas.

El conjunto de enfermedades con defecto metabólico principalmente en hígado y curso agudo se conocen como porfiria hepática aguda (PHA). Esta la constituyen dos entidades que presentan la misma sintomatología y el mismo abordaje, pero tienen un déficit enzimático diferente, con mayor frecuencia, tenemos la porfiria aguda intermitente (PAI), con déficit de la PGB-desaminasa y, minoritariamente, el déficit de ALA-deshidratasa o también llamada porfiria aguda de Doss.

Las porfirias hepáticas son trastornos hereditarios en los que el defecto enzimático se transmite con herencia autosómica dominante, excepto el déficit de ALA-deshidratasa, que es recesiva. Los individuos heterocigotos conservan una actividad enzimática de aproximadamente el 50%, mientras que la actividad de los homocigotos es mucho menor, entre el 1 y el 17%, siendo la frecuencia y gravedad de la clínica más prominente[1].

Se estima que sólo el 10-20% de los portadores presentará la enfermedad en algún momento de su vida. La frecuencia e intensidad de los episodios es muy variada; en algunos casos la enfermedad permanece latente durante toda la vida, incluso en presencia de factores precipitantes; en otros, los pacientes experimentan ataques repetidos, incluso en ausencia de factores desencadenantes[1,2]. Algunos de estos factores desencadenantes se muestran en la Tabla 1. Estos factores provocan un aumento de la producción del grupo hemo mediante la activación de la ALA-sintasa, lo que ocasiona un acumulo de los precursores de las porfirinas como el ALA y PGB, que provoca la clínica[3].

Fármacos: barbitúricos, estrógenos, progesterona, metildopa, diazepam, fenitoína, cloranfenicol, sulfonilureas, tetraciclinas…	Drogas	Tabaco
	Alcohol	Infecciones
	Cambios hormonales (premenstruación/embarazo)	Estrés

Tabla 1. Posibles factores desencadenantes del ataque agudo de porfiria.

La aparición de la clínica ocurre en mayor frecuencia en mujeres (80%) en edad fértil entre 15 - 40 años. La prevalencia de portadores se sitúa 1/10.000 habitantes, los casos se estiman alrededor de 1-5/100.000 habitantes dependiendo de la zona geográfica; con una mortalidad del 10%, por tanto, la PHA se considera una enfermedad rara[4].

El síntoma más frecuente de las crisis porfirínicas agudas es el dolor abdominal intenso, acompañado de síntomas neurológicos como parestesias, déficit sensorial o debilidad que pueden progresar a parálisis y síntomas psiquiátricos como histeria, depresión, psicosis, confusión alucinaciones, convulsiones o coma[1,3,4]. Además, pueden acompañarse de náuseas, vómitos, hipertensión arterial, hipotensión arterial e hiponatremia2. La patogenia de las crisis agudas, se postula por la toxicidad directa de precursores porfirínicos o del ALA, o por déficit del grupo hemo neuronal que repercute en la producción de algunos neurotransmisores[5]. En la PHA no se detecta alteración de la funcionalidad hepática, ni aumento puntual de transaminasas y no es frecuente la seropositividad VHC. Aunque sí que es posible la aparición de lesiones hepáticas en el resto de porfirias, sobretodo las mixtas. Se han documentado casos aislados de hepatocarcinomas en pacientes con PAI[1].

El diagnóstico precoz es difícil pero vital ya que el retraso del tratamiento adecuado puede resultar en lesiones neurológicas irreversibles o incluso la muerte. Ante la aparición de

síntomas inespecíficos hay que realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que cursen con sintomatología similar y con mayor prevalencia para poder descartar estas causas y sospechar de cuadro agudo de porfiria[6]. Para el dolor abdominal agudo realizar un diagnóstico diferencial con apendicitis, diverticulitis, obstrucción intestinal, pancreatitis, hernias abdominales, aneurisma aórtico, etc. En la sintomatología neurológica de debilidad muscular y parestesias hay que descartar el Síndrome de Guillain-Barré[3].

Ante la sospecha de cuadro agudo de porfiria por presentar sintomatología compatible, se recomienda realizar pruebas de diagnóstico rápido o cualitativo. La orina de una paciente con porfiria se oscurece al cabo de varias horas de exposición a la luz. Por la conversión de ALA y PBG en porfirinas por efecto de la luz y el oxígeno, dando un color rojo. También se puede realizar el test de Hoeschen el que en pocos segundos la orina con PBG toma una coloración rojiza[2]. También se pueden realizar determinaciones cuantitativas de porfirinas.

La PHA se caracteriza por presentar el PGB y ALA en orina elevados, 50-200mg/día (entre 50-100 veces los límites considerados normales) y 25-100mg/día (20 veces los límites normales), respectivamente. Las demás porfirinas en otras muestras biológicas (orina, sangre o heces) pueden cursar con niveles normales o ligeramente aumentados6.

Para confirmar el diagnóstico se realiza un análisis de la actividad enzimática y un estudio genético para identificar las mutaciones de los genes y el tipo de porfiria que estamos diagnosticando. También se recomienda la identificación de los familiares asintomáticos con riesgo de padecer la enfermedad, para establecer portadores asintomáticos[2-4].

Opciones terapéuticas actuales y futuras

Una vez sugerido el diagnóstico y sin esperar a la confirmación diagnóstica, conviene implementar un tratamiento sintomático para evitar que ocurran complicaciones neurológicas. Además de la identificación y la supresión de los factores precipitantes de la crisis aguda, el objetivo principal es disminuir la síntesis del grupo hemo y reducir la formación de precursores de porfirina[6].

Tratamiento sintomático

Para combatir el dolor se pueden utilizar opiáceos (morfina) y para la ansiedad se recomienda un neuroléptico sedativo (clorpromazina o ciamemazina). En casos de náuseas y/o vómitos se recomiendan los antagonistas de los receptores 5HT3 (ondansetrón). También corregir la hiponatremia y/o alteraciones electrolíticas, además instaurar un aporte glucídico importante (300 a 400 g/24 horas de glucosa en perfusión)[7].

Tratamiento etiopatogénico

El tratamiento etiopatogénico se debe de reservar para las crisis de porfiria aguda probadas biológicamente por una elevación clara de los precursores urinarios.

El hemo-arginato o hemina (Normosang®) es un derivado de la hemoglobina que suprime la actividad ALA-sintasa en el hígado y el enlentecimiento de la ruta de biosíntesis, con el objetivo de restaurar el grupo de hemo intracelular. Se administra con una pauta de 3-4mg/kg/día durante 4 días en perfusiones intravenosas por vía central (dosis máxima 250mg/día). Este tratamiento permite lograr una mejora en 48 a 72 horas, tanto en el aspecto clínico como biológico[7]. La eficacia del hemo-arginato es mucho más importante cuando se utiliza de forma

precoz y cuando la duración media de hospitalización es de 4 días; en cambio, en caso de complicaciones neurológicas, su eficacia es mucho más incierta y la hospitalización mucho más larga.

El tratamiento preventivo de esta patología es buscar y eliminar las causas desencadenantes de las crisis agudas. Se puede realizar un trasplante hepático para pacientes pobres respondedores a terapia con hemina, episodios refractarios con baja calidad de vida. En casos seleccionados se puede valorar la profilaxis con hemina, ya que se han descrito en algunos casos de pacientes con ataques agudos de porfiria de manera cíclica en los que se administra semanal o quincenalmente hemina intravenosa por vía central.

Recientemente se ha aprobado el givosirán como tratamiento profiláctico de la PHA en adultos y adolescentes a partir de 12 años[8]. El givosirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario; actúa mediante un mecanismo de silenciamiento post-transcripcional de genes específicos, en este caso causa la degradación del ARN mensajero (ARNm) para el ácido aminolevulínicosintasa 1 (ALAS1) en hepatocitos a través de la interferencia de ARN, lo que resulta en una reducción del ARNm hepático para ALAS1 hacia el valor normal. Esto provoca la disminución de los niveles circulantes de los intermediarios neurotóxicos ALA y PBG, los factores causantes clave de crisis y otras manifestaciones de la PHA[8,9].

Givosirán se administra por vía subcutánea a una dosis recomendada de 2,5mg/kg de peso real al mes[8]. La eficacia del givosirán se evaluó en un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ensayo fase III ENVISION) y una extensión de este para su evaluación a 30 meses de tratamiento. La variable principal fue la reducción de la tasa de crisis aguda de porfiria en los pacientes en tratamiento con givosirán frente al placebo, siendo esta significativa de alrededor del 75%. Esta reducción de los ataques se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento con givosirán durante el periodo de extensión. Los pacientes que cambiaron de placebo a givosirán tuvieron una reducción de los ataques similar al otro grupo. En los objetivos secundarios también se ha observó una mejoría a favor del givosirán frente al placebo[10].

Por otro lado, los pacientes tratados con givosirán experimentaron reacciones adversas con al menos un 5% más de frecuencia en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Las de mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección y náuseas. Un paciente con givosirán interrumpió el tratamiento debido a resultados anormales en las pruebas de función hepática. El perfil de seguridad en el periodo de extensión fue similar[10].

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 44 años que acude a urgencias por dolor abdominal difuso e intenso, con estreñimiento y vómitos los días previos. No presenta fiebre, refiere hematuria macroscópica y visión borrosa. Como antecedentes destacar una intervención 12 días antes de acudir a urgencias con la inserción de un catéter doble J debido a una litiasis renal izquierda (cólicos nefríticos), al alta hospitalaria presenta analítica normal y en tratamiento domiciliario con: dexketoprofeno 25mg, metamizol 575mg, tramadol 50mg, paracetamol 650mg y cefuroxima 250mg durante 14 días.

En las pruebas complementarias realizadas en urgencias destaca el abdomen doloroso a la palpación, difuso especialmente en hipogastrio y mesogastrio. Puño-percusión renal izquierda dolorosa. Auscultación cardíaca y pulmonar normal. A nivel neurológico y oftalmológico no se aprecia patología. En la analítica se aprecia alteración electrolítica con hiponatremia (123mmol/L) e hipocloremia (77mmol/L) y alcalosis respiratoria en la gasometría. Inicialmente se sospecha de un cuadro secundario a pérdidas gastrointestinales. Se inicia tratamiento con fluidoterapia y reposición electrolítica, además de analgesia y antieméticos para evitar nuevos episodios de vómitos.

Durante el ingreso continua con dolor abdominal difuso y sensación nauseosa, presenta hipertensión y un sincope vasovagal, además de episodios de ansiedad. Se agrava la hiponatremia que requiere elevado aporte de suero hipertónico para su resolución, por tanto, se sospecha de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La hiponatremia producida como consecuencia de una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH) por afectación hipotalámica ha sido descrita en casos de PAI y se explica por un efecto directo de las porfirinas sobre el núcleo supraóptico que produce una liberación de ADH al torrente sanguíneo[2,5].

Tras varios días de ingreso presenta alteraciones psiquiátricas con episodios de ansiedad, insomnio, alucinaciones, confusión, temblores (se produce un ajuste de tratamiento por psiquiatra) y también sintomatología neurológica con debilidad muscular, parestesias, pérdida de visión con recuperación espontanea, voz disfónica, pérdida de fuerza progresiva siendo más alarmantes el día 18 de ingreso. Se inicia seguimiento por neurología que descarta patología aguda a nivel central por prueba de imagen (RMN cerebral). Tras valoración por el deterioro neurológico progresivo y el resto de síntomas: dolor abdominal, hiponatremia, hipertensión, síntomas psiquiátricos se sospecha de una PAI. La paciente ingresa en cuidados intensivos por posible progresión del deterioro neurológico con afectación bulbar y disautonomía.

Realizando una revisión del curso clínico de la paciente sospechan como posible desencadenante de la crisis de PHA la anestesia empleada para la colocación de la doble J. Además, analizando en retrospectiva la historia familiar, la madre estaba diagnosticada de enfermedad mental (trastorno bipolar) e ingresó por íleo obstructivo sin causa identificada. Falleció un año antes por hepatocarcinoma.

Para el diagnóstico se realiza una analítica de orina para valorar la cantidad de ALA, porfirina y PGB en orina de 24h, en la cual se detectan cantidades elevadas de todos los componentes porfirínicos como podemos ver en la tabla 2. También se realiza un estudio genético para confirmar el diagnóstico, en el cual se detecta una variante patogénica del gen HMBS en estado de heterocigosis, este gen codifica para la enzima hidroximetilbilanosintetasa (3ª enzima en la ruta biosintética del grupo hemo). Esta variante produce un codón de parada prematuro que genera una proteína truncada o ausente.

	Sin tratamiento	4 días tras inicio de hemina	Valores normales
Diuresis*(24 h)*	2.500 mL	1.800 mL	
Porfirinas orina *(µg/L)*	336	216	
Porfirinas orina 24 h *(µg/24h)*	839	389	< 220
Uroporfirinas orina *(µg/L)*	192	< 10	
Uroporfirinas orina 24h *(µg/24h)*	480	No calculable	< 60
Acido d-aminolevulinico orina *(mg/dL)*	2,80	0,20	
A. d-aminolevulinico orina 24h *(mg/24h)*	70,0	3,6	1 - 7
Porfobilinogeno orina *(mg/dL)*	2,24	0,46	
Porfobilinogeno orina 24h *(mg/24h)*	56,0	8,3	< 2

Tabla 2. Determinación cuantitativa de derivados porfirínicos ante la sospecha de PAI y 4 días después de iniciar tratamiento con hemina.

Por la posible progresión del cuadro neurológico se inicia tratamiento con hemina durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (250mg/día durante 4 días). Tras los 4 días de tratamiento se aprecia una mejoría de los síntomas neurológicos e inicia rehabilitación con discreta mejoría en la movilidad. También se produce una mejoría de la hiponatremia con restricción hídrica y reposición puntual con hipertónico, mantiene tendencia a la hipertensión. El abdomen aun levemente doloroso de forma difuso a la palpación e inicia tolerancia a dieta oral siendo adecuada, por lo que ya no requiere de cuidados intensivos y es dada de alta a sala de hospitalización. Se realiza una determinación de las porfirias en orina y se observa un descenso de los niveles de todas ellas como podemos ver en la Tabla 2.

En sala de hospitalización se decide continuar con el tratamiento con hemina intravenosa 250mg/día durante 4 días más. La paciente se encuentra estable con buen estado general y se produce mejoría analítica. Tiene movilidad en las 4 extremidades, pero persiste tetraparesia proximal y debilidad facial, sigue con rehabilitación. Finalmente, la paciente es dada de alta 15 días tras iniciar tratamiento con hemina, con buen estado general, sin molestias a nivel abdominal, normalización de hiponatremia secundaria a SIADH (sin requerir tratamiento al alta), presenta una mejoría progresiva a nivel motor pero continua con rehabilitación. Se realiza un control de porfirinas en orina siendo negativo y una ecografía del parénquima hepático que es normal.

Como tratamiento preventivo de otros episodios de PAI en la paciente se inicia tratamiento con givosirán a una dosis de 2,5mg/Kg (peso: 71Kg) con una administración subcutánea mensual. Tras 8 meses de tratamiento con givosirán, la paciente durante este tiempo no ha vuelto a presentar ningún ataque agudo de porfiria hepática, el dolor y sintomatología neurológica ha desaparecido, sin requerir actualmente tratamiento farmacológico y también ha sido dada de alta de rehabilitación. En cuanto a efectos adversos a destacar en la paciente son infecciones de orina de repetición que con tratamiento antibiótico han sido resueltas.

Mensajes clave

La PHA es una enfermedad rara con ataques agudos difícilmente diagnosticados de manera precoz por la clínica que presentan y un elevado riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas irreversibles, con opciones de tratamiento limitadas al tratamiento sintomático y hemina.

El givosirán es un fármaco preventivo de estos ataques agudos con administración mensual y aún pendiente de resultados a largo plazo, pero parece ser un fármaco de utilidad.

Bibliografía

1. González R, Andrade RJ. Porfirias hepáticas. GH continuada 2004; 3 (5): 26-30.

2. Santamaría M, Arruebo M. Porfiria Aguda Intermitente. En: III Curso de genética molecular aplicada al diagnóstico de enfermedades hereditarias. Ed Cont Lab Clín. 2016; 27: 66-76

3. Gárquez Sisteré I, Lujan Mavila , Chordá Ribelles J, Touzón López C. La porfiría aguda intermitente, un problema diagnóstico. Gastroenterol Hepatol. 2010; 33(6): 436-439.

4. Orpha.net. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Porfiria hepática aguda [Internet]. [Consultado 3 Oct 2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=95157'.

5. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Porfiria intermitente aguda: reporte de caso. Biomédica 2020; 40:14-9.

6. Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute Intermittent Porphyria: Current Perspectives And Case Presentation. Therapeutics and Clinical Risk Management 2019; 15: 1443–1451.

7. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, Zhang S. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. Intractable & Rare Diseases Research. 2020; 9(4): 205-216.

8. Ficha técnica Givlaari 189 mg/ml solucion inyectable [Internet] [Consultado 3 Oct 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201428001/FT_1201428001.html

9. Sardh E, Harper P, BalwaniM, Stein P, Rees D, Bissell M,et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2019. 380:549-58.

10. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiro PA, Rees DC, Stolzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med 2020;382: 2289-301.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Tutor: Manuel Bonete Sánchez · Residente: Marta Zayas Soriano · Hospital Universitario San Juan de Alicante

Introducción enfermedad

La colangitis biliar primaria (CBP) una enfermedad rara hepática, colestásica, autoinmune y progresiva. Hasta 2015 era conocida como cirrosis biliar primaria. Se decidió cambiar el nombre ya que actualmente el diagnóstico se realiza de forma más precoz y, por tanto, en muchas ocasiones se evita alcanzar el grado de cirrosis[1].

Entre el 90% y el 95% de los afectados son mujeres jóvenes. La edad de diagnóstico se establece mayoritariamente entre los 30 y los 65 años. Se trata de una enfermedad con una marcada agrupación familiar, de manera que la prevalencia de desarrollar una CBP es 100 veces mayor en familiares de pacientes ya diagnosticados de esta enfermedad[1].

Epidemiología

Actualmente, en España hay 9.400 pacientes diagnosticados de CBP. En el estudio Delphi sobre epidemiologia de CBP en España, se obtuvieron datos con un amplio rango: la incidencia observada fue entre 0,5 y 3,8 casos por cada 100.000 habitantes/año y la prevalencia se situó entre 12 y 38 casos por cada 100.00 habitantes. Estos datos se alinean con los datos epidemiológicos europeos del año 2021, publicados en la web Orpha.net[2].

Fisiopatología

Se trata de una enfermedad autoinmune, caracterizada por un ataque, mediado por los linfocitos T, a los conductos biliares interlobulillares pequeños. Esta destrucción de conductos, causa colestasis, que es la principal responsable de la sintomatología.
La enfermedad puede progresar a cirrosis e incluso a insuficiencia hepática, siendo necesario el trasplante de hígado para estadios muy avanzados[1,3].

Signos y síntomas

En referencia a la presentación clínica, entre el 50% y el 60% de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico. En muchas ocasiones la enfermedad se diagnostica como consecuencia de la detección de anomalías en los controles analíticos rutinarios.
Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia se indican en la Tabla 1. Además de los síntomas, la CBP puede ir acompañada de otros trastornos inmunológicos, que también se detallan en la Tabla 1 [1,4].

Manifestaciones clínicas	Trastornos asociados
Fatiga (50-78%)	Síndrome de Sjögren (40-65%)
Prurito (20-70%)	Esclerodermia cutánea (5-15%)
Dolor abdominal en cuadrante superior (8-17%)	Síndrome de Raynaud (30%)
Hiperpigmentación e ictericia (25-40%)	Disfunción tiroidea autoinmune (10-15%)
Hipercolesterolemia y xantomas	Artritis reumatoide (5-10%)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y trastornos asociados a CBP.

Orientación diagnóstica

El diagnóstico se fundamenta principalmente en la presencia de signos y síntomas característicos, junto con un perfil analítico colestásico y pruebas positivas de autoinmunidad para anticuerpos específicos: anticuerpos antimitocondriales (AMA) y anticuerpos antinucleares (ANA) tipo sp100 o gp210. Los AMA están presentes entre el 90% y el 95% de los pacientes con CBP.

Para confirmar el diagnóstico, se debe descartar la obstrucción biliar y otras comorbilidades hepáticas que justifiquen la clínica, y se deben cumplir 2 de estos 3 criterios:

· Valor de fosfatasa alcalina (FA) 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

· Presencia de AMA o ANA tipo sp100 o gp210.

· Biopsia que manifieste la destrucción supurativa de los conductos biliares.

Actualmente, la biopsia no es imprescindible para el diagnóstico, y solo se utiliza en los casos en los que se presentan niveles de FA elevados o dentro de la normalidad, con AMA positivos, pero con clínica dudosa. También es necesaria en casos donde hay clínica clara de colestasis con FA elevada, pero con anticuerpos específicos negativos. Por último, se debe extraer una biopsia en casos donde la alanina aminotransferasa (ALT) es 5 veces mayor al límite superior de la normalidad, para descartar la coexistencia de hepatitis autoinmune[1].

Pronóstico

Existen varios modelos que ayudan a predecir el curso de la enfermedad. Los más utilizados son la puntuación Globe y la puntuación UK-PBC.

El primero de ellos, estima la supervivencia sin necesidad de trasplante mediante la edad al inicio de tratamiento y los valores de FA, bilirrubina total (BT), albúmina y plaquetas, tras un año de tratamiento.

La puntuación UK-PBC estima el riesgo de trasplante hepático o muerte relacionada con el hígado a través de los valores analíticos de FA, BT, albúmina, plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST), tras un año de tratamiento.

Además de los modelos predictivos, existen determinados factores de mal pronóstico, como son: la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico, niveles elevados de FA y albúmina, presencia de ANA, tabaquismo y determinados polimorfismos genéticos[1].

Opciones terapéuticas actuales y futuras

Manejo de la enfermedad

Actualmente no existe una cura probada para la CBP. Los objetivos del tratamiento son la supresión del proceso patógeno (destrucción de pequeños conductos biliares hepáticos intralobulillares), la disminución de los síntomas y el manejo de las complicaciones que resultan de la colestasis crónica[1,5].

Como medidas generales, se recomienda a los pacientes con CBP la administración de la vacuna neumocócica e inmunizarse contra el virus de la hepatitis A y el de la hepatitis B. Además de ello, deben realizar abstinencia alcohólica y recibir un seguimiento por parte de un especialista hepatólogo.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben realizarse una analítica basal con valores de FA, BT, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y recuento plaquetario[1,5].

El tratamiento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico (UDCA)1, un ácido biliar natural. Su mecanismo de acción no está claramente definido; se piensa que ejerce su acción estimulando las secreciones hepáticas y aumentando el índice hidrofílico de los ácidos biliares, de manera que reduce el daño causado por los ácidos biliares hidrofóbicos. Se postula que posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

La dosis recomendada es de 13 a 15 mg/kg/día por vía oral y generalmente se administra dividido en dos tomas diarias, aunque podría ser administrado una vez al día, a la hora de acostarse, para mejorar la adherencia.

Respecto a las interacciones con otros fármacos, se debe tener en cuenta la interacción del UDCA con secuestradores de ácidos biliares y antiácidos, ya que estos reducen su absorción y, en consecuencia, se debe espaciar la administración 4 horas aproximadamente.

El UDCA es un fármaco que no requiere ajuste de dosis en poblaciones especiales, como podrían ser pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática. Entre sus efectos adversos más comunes se encuentran la diarrea, el estreñimiento y las cefaleas.

La respuesta al tratamiento se debe realizar mediante valoración bioquímica después de 1 año de tratamiento, utilizando uno de los muchos criterios publicados; los más utilizados son París II y Toronto (Tabla 2)[1].

La mejoría en las pruebas analíticas se observa habitualmente dentro de los tres primeros meses; sin embargo, para los síntomas como fatiga y prurito, no siempre hay una buena respuesta.

Criterios de respuesta	
Barcelona	Reducción de FA 40% desde el inicio o normalización de ALP
París I	FA< 3×LSN; AST< 2×LSN; y BT< 1 mg/dl
Rotterdam	BT< 1×LSN y albúmina> 1 × LLN
Toronto	FA< 1,67×LSN
París II	FA< 1,5×LSN; AST< 1,5×LSN; y BT< 1 mg/dl
Rochester II	FA< 2 × ULN
Global	FA< 2 × ULN

Tabla 2. Criterios de medida de respuesta para el tratamiento con UDCA.

Como segunda línea de tratamiento, en 2018 se comercializó en España el ácido obe-

ticólico (OCA): un ligando del receptor X farnesoide que ejerce su acción modulando la síntesis, absorción, transporte, secreción y metabolismo de los ácidos biliares, por lo que posee propiedades antifibróticas y antiinflamatorias[6,7].

Se aprobó con indicación para el tratamiento de CBP en combinación con UDCA para pacientes en los que no se alcanza una respuesta óptima tras un año de tratamiento, y en monoterapia para pacientes intolerantes a UDCA.

Sus contraindicaciones son alergia al compuesto, obstrucción completa de la vía biliar, reacciones adversas hepáticas y prurito intenso.

La dosificación inicial es de 5 mg al día en pacientes sin daño hepático. Si no se ha conseguido una respuesta óptima, se puede aumentar la dosis hasta los 10 mg al día a los 6 meses del inicio de tratamiento. En cambio, para pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave, se debe iniciar con una dosis única semanal de 5 mg y, en caso de no conseguir el objetivo terapéutico y presentar buena tolerancia, se puede aumentar a 5 mg 2 veces a la semana.

La evaluación de la respuesta se debe realizar a los 6 meses de tratamiento, teniendo en cuenta el criterio Toronto (FA inferior a 1,67 veces el límite superior de la normalidad) que fue el utilizado en el estudio POISE[7], el cual motivó su comercialización. Además, se deben realizar controles de función hepática cada 3-6 meses.

Las reacciones adversas más comunes son prurito, astenia y molestias gastrointestinales. El prurito es el efecto adverso más común y principal motivo de suspensión del tratamiento según el estudio POISE. Se encuentra relacionado con la dosis y en la mayoría de casos desaparece al disminuir o suspender la exposición al fármaco. En caso de que aparezca durante el tratamiento, la recomendación según ficha técnica es reducir la exposición al fármaco a la mitad, reduciendo la dosis de la siguiente manera:

· Si la dosis actual es de 5 mg al día, se debe reducir a 5 mg cada 2 días.
· Si la dosis actual es de 10 mg al día, se debe reducir a 5 mg al día.
· Si la dosis actual es de 5 mg 2 veces a la semana, se debe reducir a 5 mg semanalmente.
· Si la dosis actual es de 10 mg 2 veces por semana, se debe reducir a 10 mg semanalmente.

En caso de prurito muy intenso y/o que no cede con la disminución de dosis, se debe suspender el tratamiento durante 2 semanas y reintroducirlo a dosis reducidas.

Como interacciones relevantes, el ácido obeticólico es un inhibidor débil del CYP1A2, por lo que se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente con fármacos de estrecho margen terapéutico que se metabolizan por esta vía, como, por ejemplo, la teofilina. En el caso de la administración conjunta con warfarina, se puede observar una disminución del INR.

La interacción más relevante es la reducción de su absorción cuando se administra junto con resinas secuestradoras de ácidos biliares, como por ejemplo la colestiramina. En estos casos, el ácido obeticólico se debe administrar, como mínimo, 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina, dejando un intervalo de tiempo lo más amplio posible.

El ácido obeticólico es un fármaco que no requiere ajuste en pacientes de edad avanzada ni en situaciones de insuficiencia renal.

El UDCA y el OCA son los únicos fármacos con indicación aprobada para el tratamiento de la CBP. Sin embargo, los fibratos también son ampliamente utilizados de forma off-label. Éstos actúan mediante activación del receptor proliferador de peroxisomas, receptor involucrado en la homeostasis de los ácidos biliares, regulando así la síntesis y desintoxicación de éstos.

Los fibratos se utilizan como adyuvantes en el tratamiento de la CBP, en caso de respuesta incompleta y siempre en combinación con UDCA. Se ha observado que mejoran la respuesta bioquímica, reducen el riesgo de descompensación hepática y ayudan a controlar los síntomas como el prurito y la fatiga[8].

Como ejemplo de otros fármacos estudiados hasta el momento, está la budesónida para pacientes sin cirrosis pero con cambios inflamatorios. No obstante, los datos arrojaron resultados poco satisfactorios. Otros fármacos estudiados sin resultados favorables son clorambucilo, ciclosporina y azatioprina, entre otros.

Manejo de síntomas

Respecto al manejo de la fatiga asociada a la CBP, en primer lugar, se debe descartar que el origen de esta, sea otra causa. Se ha probado terapias como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ondasentrón y modafenilo. Sin embargo, hasta el momento no se ha observado beneficio con ellos[1].

En el caso del prurito, además de emplear medidas higiénico-dietéticas (evitar ropa ajustada, usar humectantes para tratar la piel seca o evitar bañarse con agua caliente), el tratamiento de primera línea es colestiramina. También se ha estudiado rifampicina y antagonistas opiáceos con resultados óptimos para el prurito refractario. Estos últimos se deben utilizar con cautela por el riesgo que conlleva su uso. En algunas series de casos y estudios pequeños se ha empleado sertralina con buena respuesta.

En cuanto al tratamiento del ojo seco, se recomienda el uso de lágrimas artificiales. Los casos de ojos secos moderados o severos se deben derivar al oftalmólogo para valorar el uso de agentes inmunosupresores como ciclosporina. Los agentes colinérgicos como la pilocarpina pueden ser de gran utilidad en casos refractarios, pero se deben tener en cuenta sus posibles efectos adversos (náuseas, sudoración, mareos, etc.).

En el caso de la xerostomía, se recomienda realizar revisiones odontológicas periódicas y mantener una buena higiene bucal. También se puede valorar el uso de pilocarpina.

Seguimiento a largo plazo

A fin de controlar la evolución de la CBP, las últimas guías recomiendan monitorizar los siguientes parámetros analíticos:

· Perfil de función hepática cada 3 o 6 meses: FA, AST, ALT, GGT, colesterol y BT.

· Vitamina A, D, tiempo de protrombina y hormona estimulante de la tiroides anualmente.

· Densitometría ósea cada 2 años. Se debe suplementar con calcio y vitamina D en caso necesario y, si aparece osteoporosis, se debe tratar con bifosfonatos.

· En caso de pacientes con cirrosis, se debe realizar una ecografía hepática cada 6 meses y una endoscopia cada 2-3 años.

Otras posibles complicaciones que se deben tener en cuenta y que pueden aparecer, son enfermedad ósea metabólica, malabsorción de grasas, déficit de vitaminas liposolubles, hipercolesterolemia, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular[1].

Nuevos horizontes

Actualmente, hay un total de 18 estudios en marcha relacionados con el tratamiento de la CBP según la web orpha.net, entre los cuales hay 5 nuevos fármacos en estudio[2].

El ensayo más avanzado se encuentra en fase III y evalúa la efectividad y seguridad de seladelpar, un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisomas, en el trata-

miento de la CBP; el cual ha obtenido resultados favorables.

Otros tres de los fármacos en estudio para el tratamiento de la CBP son agonistas del receptor X farnesoide, es decir, tienen el mismo mecanismo de acción que el ácido obeticólico.

Por último, existe un fármaco en estudio que es un inhibidor del trasportador de ácidos biliares dependiente de sodio, orientado a tratar el prurito de estos pacientes.

Caso clínico

Descripción del caso

En febrero de 2016, una mujer de 65 años, independiente y sin antecedentes patológicos previos, acude a las consultas de medicina digestiva derivada por su médico de atención primaria, por presencia de debilidad, astenia, intolerancia a alimentos grasos y prurito de varios meses de evolución. Tras el examen físico, se detecta ictericia y dolor a la palpación en el hipocondrio derecho. En la analítica se destaca un perfil hepático alterado con una AST, ALT, FA y colesterol elevados (50 U/L, 58 U/L, 193 U/L y 210 mg/dl respectivamente); por el contrario, presenta niveles de BT dentro de la normalidad. Se realizan pruebas de autoinmunidad y se detectan AMA positivos. Así pues, la paciente es finalmente diagnosticada de CBP sin necesidad de extraer una biopsia, ya que presenta síntomas característicos, FA elevada y AMA positivos.

Siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica, se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico a dosis de 500 mg por la mañana y 300 mg por la noche (13 mg/kg/día para su peso de 65 kg). A los pocos meses del inicio del tratamiento, se observa mejoría analítica y desaparición de los síntomas iniciales. No obstante, antes de completar el primer año de tratamiento (8 meses, octubre de 2016), destaca un aumento de FA (180 U/L), por lo que se intensifica su tratamiento a 500 mg cada 12 horas (15 mg/kg/día).

Una vez cumplido el primer año de tratamiento (marzo de 2017), se evalúa la respuesta. A pesar de que se objetivan niveles de AST, ALT y FA ligeramente superiores al límite de la normalidad (34 U/L, 38 U/L, 137 U/L y 197 mg/dl, respectivamente), se considera como respuesta óptima a la intensificación previa de UDCA de 500 mg cada 12 horas, según los criterios Paris II y Toronto. La paciente se mantiene estable analíticamente hasta julio de 2020, donde en la analítica de control se detecta un grave empeoramiento: AST 99 U/L, ALT 114 U/L, FA 303 U/L y Colesterol 270 mg/dl. En consecuencia, y dado que la paciente no presenta daño hepático, se añade al tratamiento ácido obeticólico 5 mg al día, como segunda línea terapéutica.

Tras la prescripción del tratamiento, la paciente acude a recoger la medicación a la Unidad de atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia. Se realiza la atención farmacéutica de inicio, junto con la dispensación del primer mes de tratamiento y se cita para el siguiente mes.

Transcurrido el primer mes de tratamiento (agosto 2021), la paciente vuelve a la UFPE para recoger más medicación. En la entrevista con el farmacéutico indica que, tras el inicio del tratamiento, presenta un prurito generalizado. Desde la UFPE se le recomienda adelantar la consulta con su médico especialista, quien la atiende de forma urgente y decide prescribirle colestiramina 4 g cada 12 horas, como tratamiento sintomático del prurito, y solicita una nueva analítica de control.

Posteriormente, en el tercer mes de recogida de OCA, la paciente expone una gran mejoría del prurito gracias a un nuevo medicamento prescrito por su médico. Al comprobar que se trata de una resina secuestradora de ácidos biliares y que, por tanto, interacciona con la absorción de UDCA y de OCA, el farmacéutico de UFPE le indica la necesidad de tomarlo

de la siguiente manera: por la mañana, tomar UDCA junto con OCA y, transcurridas 4h (a media mañana), tomar colestiramina. Posteriormente, antes de la cena, debe repetir la dosis de UDCA y, por último, antes de dormir, tomar nuevamente colestiramina.

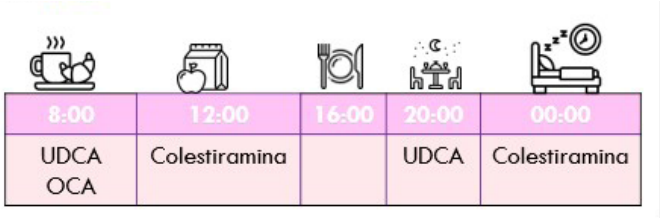


Figura 1. Organizador terapéutico diario.

Además, en esta visita se comprueban los valores de la última analítica (AST 28 U/L, ALT 31 U/L, FA 123 U/L y Colesterol 192 mg/dl), observándose gran mejoría de los parámetros hepáticos.

Transcurridos 6 meses del inicio de tratamiento con OCA (enero 2021), se realiza la evaluación del tratamiento y se objetiva que, a pesar de haber mejorado los valores de AST, ALT y colesterol, los niveles de FA continúan por encima del límite superior de la normalidad (FA 113 U/L), por lo se decide aumentar la dosis de OCA a 10 mg cada 24 horas. Tras este incremento, la paciente presenta un grave empeoramiento del prurito pese a continuar en tratamiento con colestiramina.

Es entonces cuando el farmacéutico de UFPE contacta con su médico responsable y ambos acuerdan conjuntamente reducir la dosis de OCA a 5 mg cada 24 horas.

Actualmente, la paciente está en tratamiento con UDCA a dosis plenas de 500 mg cada 12 horas, OCA a dosis reducidas de 5 mg diarios por prurito intenso, y colestiramina 4 g cada 12 horas para el control de dicho prurito. En su última analítica (febrero 2021) se observa una estabilización de la enfermedad.

	Feb-2016	Oct-2016	Abr-2017	Jul-2020	Ago-2020	Ene-2021	Feb-2021
AST U/L [0-32]	50	42	34	99	28	26	28
ALT U/L [0-33]	58	53	38	114	31	34	30
FA U/L [35-105]	193	180	137	303	123	113	107
Colest mg/dl [100-200]	210	176	197	270	192	180	179
Otros síntomas	Prurito astenia	x	x	x	Prurito	Prurito intenso	x

Tabla 3. Evolución de los valores analíticos desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad.

Figura 2. Cronograma de la evolución de la enfermedad y farmacoterapia.

Medida de resultados en salud

Con el objetivo de evaluar resultados en salud no existe ningún cuestionario validado específico para CBP; sin embargo, se puede utilizar el cuestionario genérico para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud, EuroQol-5D (EQ-5D). Otros cuestionarios validados y relacionados con la patología hepática son el cuestionario para pacientes con enfermedad hepática crónica (CLDQ)[9] y el cuestionario de calidad de vida para hepatopatías crónicas (LDQOL)[10].

Respecto al impacto de síntomas, existe un cuestionario específico validado que relaciona la afectación de la calidad de vida con la presencia de prurito: Leuven Itch Scale (LIS).

Mensajes clave

· Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
· Se debe incidir y vigilar en evitar la administración de UDCA y OCA junto con resinas de intercambio iónico.
· Es importante conocer las recomendaciones generales respecto al manejo de síntomas de la enfermedad y a la detección y prevención de efectos adversos.
· Se debe educar a los pacientes con CBP sobre el conocimiento de signos y síntomas de alerta de la enfermedad y de efectos secundarios de los fármacos.

Bibliografia

1. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419.

2. Orpha.net [Internet]. Orpha.net. 2022 [citado 8 enero 2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=ES&LnkId=874&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu.

3. Alberto Llorente-Ramón, Jonathan Hornaldo Moreira-Alcívar, Diego Armando Barraza-Ortiz, Gustavo Adolfo Ramos-Aguilar, Scherezada María Isabel Mejía-Loza. Colangitis biliar primaria. Rev Hosp Jua Mex. 2019;86(4):188-95.

4. Parés A. Colangitis biliar primaria. Medicina Clínica. 2018;151(6):242-9.

5. Wong KA, Bahar R, Liu CH, Bowlus CL. Current Treatment Options for Primary Biliary Cholangitis. Clinics in Liver Disease. 2018;22(3):481-500.

6. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido obeticólico (Ocaliva®) en colangitis biliar primaria [Internet]. Madrid; 2018 p. 1-4. Report No.: IPT, 15/2018. V1. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obeticolico-Ocaliva-colangitis-biliar-primaria.pdf

7. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016;375(7):631-43.

8. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378(23):2171-81.

9. Ferrer M, Córdoba J, Garin O, Olivé G, Flavià M, Vargas V, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. Liver Transpl. 2006;12(1):95-104.

10. Casanovas Taltavull T, Vallejo Blanxart G, Herdman M, Verge Monedero JM, Tremosa Llurba G, Rodríguez Fariña E, et al. Transcultural adaptation of the Liver Disease Quality of Life instrument (LDQOL 1.0) for its use in the Spanish population. Gastroenterol Hepatol. 2003;26(4):234-44.

SÍNDROME DE DUCHENNE

Tutor: Angela Pascual Carrasco · Residente: Adrián Viudez Martínez · Hospital General Universitario de Alicante

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular letal, causada por una mutación en el gen de la distrofina. Esta alteración provoca una síntesis insuficiente o una ausencia de la versión funcional de la distrofina, presente en el citoesqueleto celular y que ejerce un papel clave en la estabilidad y funcionalidad de las miofibrillas. De manera más concreta, la distrofina une las fibras de actina del citoesqueleto a los sarcoglicanos y dextroglicanos de la membrana y la matriz celulares (Imagen 1), permitiendo una correcta contracción muscular. Por lo tanto, la ausencia o síntesis incompleta de distrofina se traducen en una contracción ineficiente que cursa con daño muscular pues se producen microlesiones en la membrana celular de los miocitos que permiten una salida de creatinina quinasa y una entrada excesiva de iones de Ca2+, y como consecuencia, se desencadena una activación en masa de enzimas proteolíticas o proteasas que terminan destruyendo las proteínas funcionales presentes en el interior de estas células[1].

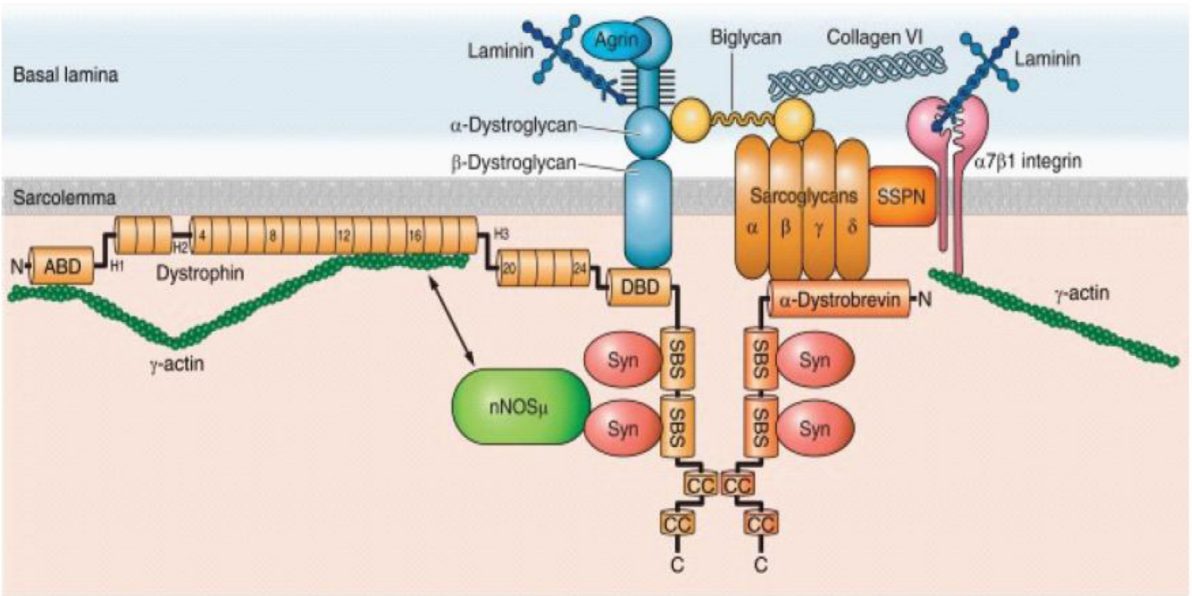


Imagen 1. Complejo glucoproteico de la distrofina en una célula muscular. Extraído de: Tsuda T, Fitzgerald KK. Dystrophic Cardiomyopathy: Complex Pathobiological Processes to Generate Clinical Phenotype. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2017; 4(3):14.

Estas microlesiones y pérdida de funcionalidad celular activan procesos de fibrosis mediante los que el organismo trata de preservar el músculo; sin embargo, se produce una degeneración muscular progresiva que tiene como resultado: debilidad muscular, alteraciones de la capacidad motora, pérdida de ambulación, insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía. A pesar de que el curso clínico de estas alteraciones musculares y cardíacas puede ser variable, el fallecimiento de los pacientes que presentan DMD suele ocurrir como consecuencia de un compromiso cardíaco o respiratorio[2].

A nivel epidemiológico, se trata de la distrofia muscular más comúnmente diagnosticada en la infancia. Su prevalencia oscila entre los 15,9-19,5 casos por cada 100.000 varones nacidos, según el país y la fuente bibliográfica consultados. Habitualmente, los datos epidemiológicos en lo referente a esta enfermedad se expresan o se comparan en función al número de hombres por tratarse de una patología recesiva ligada al cromosoma X (Imagen 2). No obstante, si bien es cierto que presenta una mayor letalidad en hombres (presencia de un único cromosoma X), debe entenderse que hasta un 10% de las mujeres portadoras de la mutación en este gen presentarán sintomatología característica que requiere de seguimiento especializado.

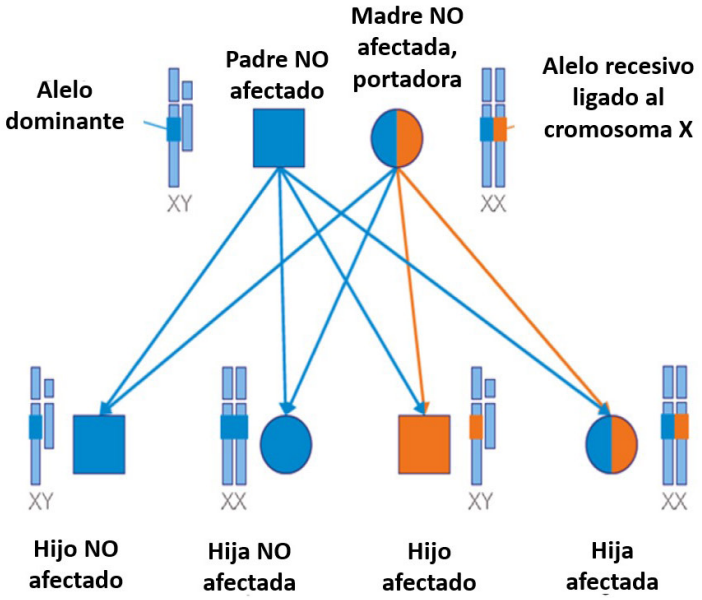


Imagen 2. Herencia genética de la DMD. Extraído de: MDA. DMD muscular dystrophy (DMD): causes/inheritance. Available at: https://www.mda.org/disease/DMD-muscular-dystrophy/causes-inheritance. Último acceso: diciembre 2021.

El diagnóstico precoz y preciso de la DMD es un pilar crucial que permite un correcto manejo terapéutico y una mayor consecución de resultados en salud. No obstante, los métodos diagnósticos no han variado prácticamente desde 2010. El proceso diagnóstico suele comenzar con una sospecha durante la infancia, tras observar signos y síntomas que sugieren una posible distrofia muscular como debilidad, signo de Gower y dificultad para subir escaleras, mantener la postura o andar de pie (Imagen 3)[3]. Otros datos de laboratorio pueden apoyar la sospecha clínica de DMD como un aumento de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, lactado deshidrogenasa o creatinina quinasa.

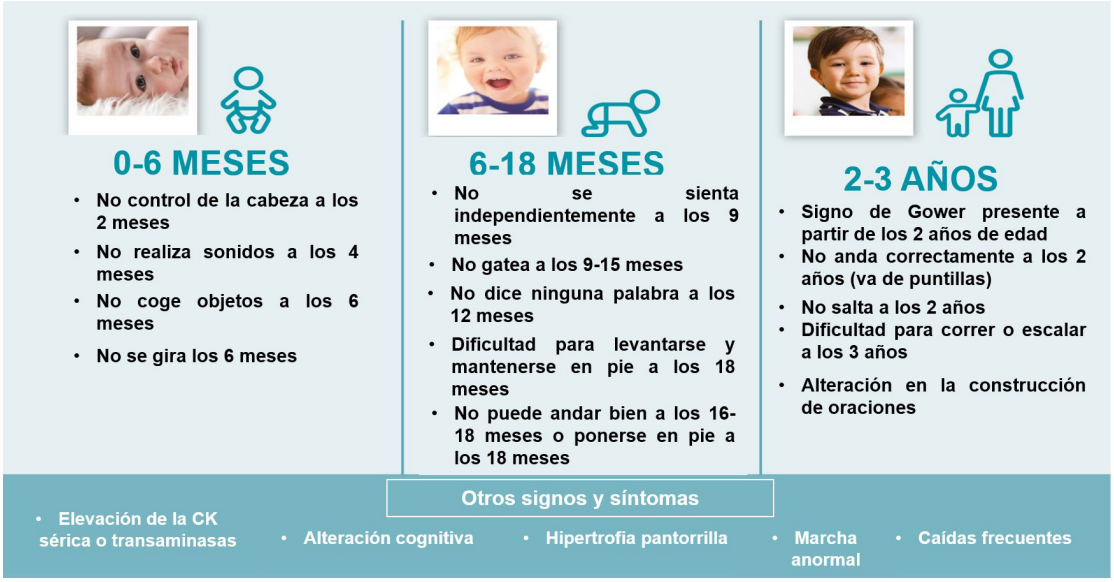


Imagen 3. Signos y síntomas de la DMD durante los primeros años de vida. Extraído de y adaptado de: https://takeonduchenne. eu/what-are-the-early-signs-and-symptoms-of-duchenne/. Último acceso: diciembre 2021.

Adicionalmente a la sospecha clínica, resulta fundamental un diagnóstico genético. Dado que el 70% de los individuos con DMD presenta una deleción o duplicación en un único o varios exones del gen de la distrofina (Imagen 4), suele utilizarse la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples o bien una matriz de hibridación genómica comparativa. En caso de que el resultado de estas pruebas fuera negativo, debe realizarse una secuenciación genética para identificar alguna de las mutaciones restantes que pueden producir DMD. En caso de un nuevo resultado negativo podría realizarse una biopsia muscular y realizar un análisis proteico mediante Western Blot[4,5].

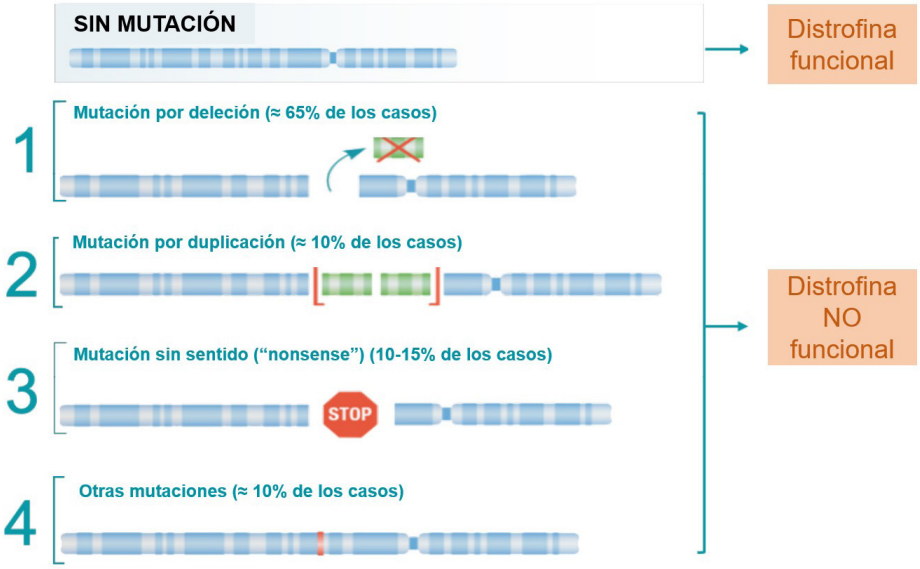


Imagen 4. Frecuencia de las mutaciones sobre el gen de la distrofina causantes de DMD. Extraído y adaptado de: https://takeonduchenne.eu/the-dystrophin-gene/. Último acceso: diciembre 2021.

Opciones terapéuticas actuales y futuras

Desde la década de los 90 hasta la actualidad, la fisioterapia y el tratamiento con glucocorticoides han sido las dos herramientas terapéuticas principales en el manejo de la DMD, persiguiendo, en última estancia, la preservación de la masa muscular y la funcionalidad de los pacientes con esta patología.

En este sentido, el tratamiento con corticoides a largo plazo ha demostrado importantes beneficios en los pacientes con DMD como retrasar la pérdida de ambulación, preservar la función de las extremidades superiores y la función respiratoria, así como evitar la necesidad de cirugía por desarrollo de escoliosis. Hasta la fecha, existen diversos estudios de cohortes en los que se confirma la prolongación de la capacidad de ambulación en individuos tratados con tratados de forma diaria con prednisona o deflazacort (11,2 y 13,0 años respectivamente) en comparación con aquellos que han sido tratados con corticoides durante menos de un año (10,0 años). La evidencia científica también muestra como el inicio temprano del tratamiento con corticoides en niños que aún no manifiestan una pérdida importante de la función física presenta un mayor beneficio en el curso de la DMD[5-7].

A pesar de estos datos, sigue sin conocerse con exactitud qué principios activos pueden presentar mayor eficacia y a qué dosis, lo que incrementa el riesgo de sobre o infradosificación, comprometiendo la eficacia del tratamiento y la seguridad de los pacientes. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de fase 3 ha comparado deflazacort 0,9 mg/kg/día, deflazacort 1,2 mg/kg/día, prednisona 0,75 mg/kg/día y placebo. Todos los grupos tratados mostraron una mayor fuerza muscular y los grupos tratados con deflazacort presentaron una menor ganancia de peso. Como consecuencia, también se ha comparado la eficacia del deflazacort frente a la prednisona para el tratamiento de la DMD, observándose un menor decaimiento funcional a las 48 semanas en pacientes tratados con deflazacort[6].

Con independencia del principio activo con el que se inicie el tratamiento de la DMD, es fundamental conocer los algoritmos validados en cuanto a la terapia con corticoides que aparecen en las últimas revisiones científicas (Imagen 5).

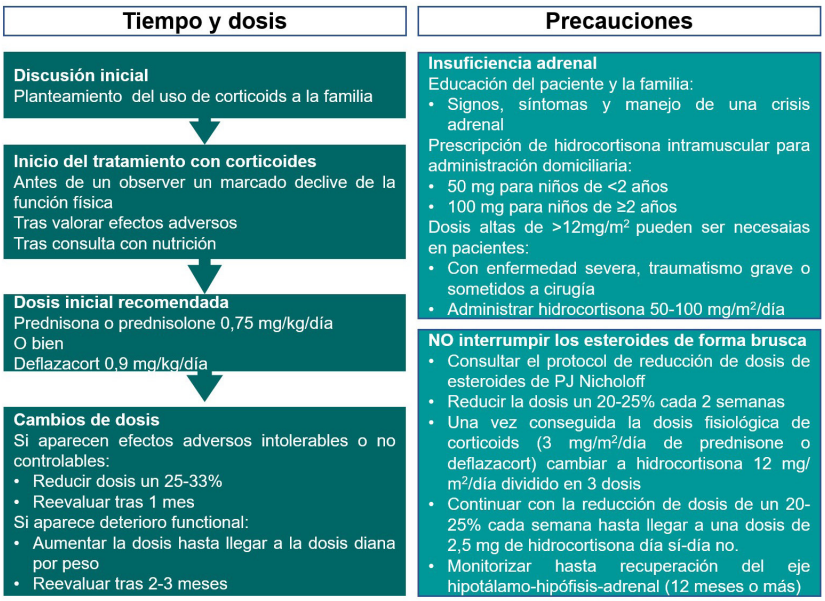


Imagen 5. Consideraciones para el inicio de la terapia con glucocorticoides y manejo en los pacientes con DMD. Extraído y adaptado de: Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):77-93.

A pesar de estos datos, en los últimos años se han publicado algunos artículos y metaa-

nálisis que han puesto de manifiesto que, si bien el tratamiento con glucocorticoides parece mejorar la situación clínica del paciente, existe una marcada heterogeneidad entre los resultados y los estudios realizados hasta la fecha que permita perfilar con exactitud y robustez cómo lo hacen[8].

En agosto de 2014 la Comisión Europea aprobó la autorización condicional de ataluren (Translarna®) para su uso en la Unión Europea. Este fármaco contó con la indicación de tratamiento para la DMD causada por una mutación sin sentido (codón "stop") en el gen de la distrofina. A pesar de la limitada evidencia científica, se hipotetizó que su mecanismo de acción podía estar basado en una facilitación del marco de lectura ribosomal del transcrito de mRNA durante la traducción a proteína. En circunstancias normales, los ribosomas se mueven a lo largo del transcrito de mRNA durante la traducción hasta que encuentran el codón de parada o codón "stop". En ese momento, se reclutan los factores eucariotas de liberación/terminación 1 y 3, que junto a GTP provocan una terminación temprana de la traducción generando una proteína de distrofina truncada no funcional. En este contexto, se hipotetizó que el ataluren podía interactuar con el ribosoma y facilitar el reclutamiento de ARNt adyacentes, evitando así el codón parada producido por la mutación sin sentido y permitiendo continuar al marco de lectura ribosomal (Imagen 6), lo que finalmente tendría como consecuencia una síntesis completa de la proteína distrofina[9].

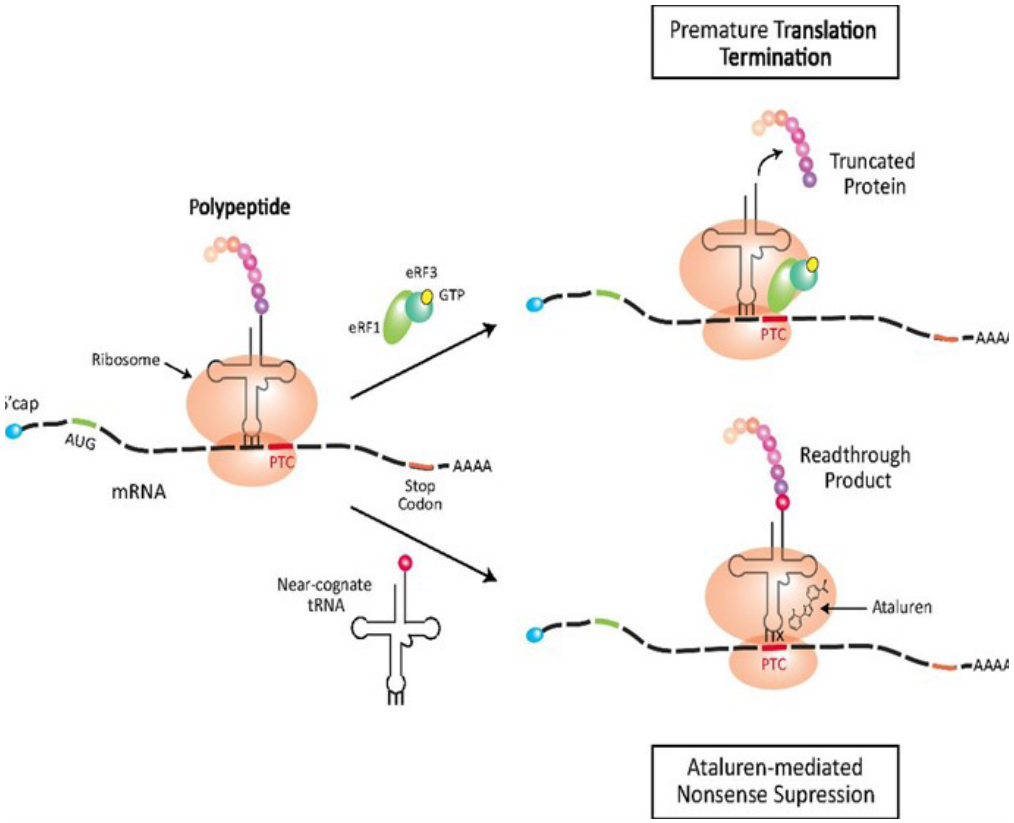


Imagen 6. Extraída de: Siddiqui N, Sonenberg N. Proposing a mechanism of action for ataluren. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Nov 1;113(44):12353-12355. doi: 10.1073/pnas.1615548113.

En España, este tratamiento se autorizó de manera condicional como medicamento huérfano para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne producida por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (diagnóstico genético) en pacientes a partir de los 5 años que conserven la capacidad de la marcha. La dosis diaria recomendada es de 40 mg/kg/día con alimentos, dividida en tres tomas: 10/mg/kg en desayuno, 10 mg/kg en comida

y 20 mg/kg en cena. La principal contraindicación que presenta el tratamiento con atalureno es el tratamiento concomitante con aminoglucósidos IV puesto que puede producir un fallo renal agudo grave. Sin embargo, la frágil evidencia científica sobre la eficacia del atalureno llevó a que en 2017 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el Ministerio de Sanidad de España incluyeran la especificación en el último informe sobre posicionamiento terapéutico que La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia había emitido la resolución de no financiación para este medicamento. Sin embargo, en los casos en los que se solicite el tratamiento con atalureno a través de la plataforma de medicamentos especiales habilitada por el Ministerio de Sanidad y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para pacientes que cumplan con los criterios de indicación, el tratamiento estará exento de coste dado que el laboratorio comercializador costea el tratamiento. Esto puede deberse, en parte, a que, al disponer de un autorización condicional, y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el laboratorio debe presentar un estudio controlado con placebo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de 18 meses de duración, seguido de una extensión abierta de 18 meses de duración, y presentar sus resultados de acuerdo con un protocolo acordado antes de septiembre de 2022.

Dada la escasa disponibilidad de alternativas farmacológicas para la DMD, durante los últimos años se ha producido un aumento del número de ensayos clínicos dirigidos a evaluar la potencial utilidad de diferentes herramientas terapéuticas en esta patología. Estas alternativas pueden ser englobadas en dos grandes grupos: farmacoterapia convencional y terapia génica. En lo referente al primer grupo, se ha hipotetizado que pamrevlumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento de tejido conectivo (FCTC) podría presentar potencial utilidad terapéutica en la DMD debido al alto grado de fibrosis muscular que presentan estos pacientes como consecuencia de la reparación de las lesiones musculares producidas por un déficit de distrofina. Si bien es cierto que la eficacia de pamrevlumab en fibrosis pulmonar idiopática ya ha sido evaluada favorablemente en ensayos clínicos de fase II (PRAISE). Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego, con la intención de evaluar la eficacia y seguridad de pamrevlumab en pauta combinada con corticoides frente a placebo más corticoterapia en pacientes con DMD. Uno de ellos está dirigido a pacientes que preserven la capacidad de la marcha y otro en pacientes que la hayan perdido. En ambos ensayos la dosis administrada de pamrevlumab es de 35 mg/kg cada 2 semanas y el corticoide sugerido es deflazacort.

Existen otras moléculas dirigidas al factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (nF-kB), como el edasalonexent, o bien contra mutaciones exónicas específicas como viltolarsén (exón 53), casimersén (exón 45), golodirsén (exón 53) y eteplirsén (exón 51), que, actualmente, requieren de estudios clínicos adicionales que permitan ampliar los datos sobre eficacia y seguridad obtenidos hasta la fecha.

En lo referente a la terapia génica, también existen numerosos ensayos clínicos en los que se están evaluando diferentes enfoques terapéuticos. Esto se debe a los múltiples estudios preclínicos en los que se evidencian resultados favorables en modelos animales tratados, por ejemplo, con células mesenquimales mediante diferentes tipos de vectores[10]. Sin embargo, a finales de 2021 todavía no se ha publicado ningún estudio científico con los resultados derivados de alguno de estos estudios.

Al margen de las terapias expuestas previamente, cabe destacar que los pacientes con DMD requieren de otros tratamientos farmacológicos que, a pesar de no estar dirigidos a la causa subyacente de la enfermedad, son indispensables para evitar posibles complicaciones derivadas de la propia patología o de la farmacoterapia empleada para ralentizar su progresión. Este es el caso de los bifosfonatos para el manejo de la osteoporosis producida por el uso crónico de corticoides, antiácidos para el manejo de la gastritis y la prevención de la aparición de úlceras gastrointestinales, laxantes para el manejo del estreñimiento asocia-

do a determinados antiácidos y al enlentecimiento de la motilidad intestinal resultante de la pérdida de la marcha, así como el uso de andrógenos para el tratamiento de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal consecuente del tratamiento crónico con corticoides. A nivel cardíaco, los pacientes acaban viendo comprometida su función cardíaca bien por fenómenos de hipertrofia, atrofia o fibrosis. En caso de que los pacientes desarrollen insuficiencia cardíaca, las principales guías terapéuticas recomiendan el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como primera línea de tratamiento, aunque el empleo de diuréticos o ß-bloqueantes también resulta apropiado. De forma secundaria al tratamiento con corticoides, los pacientes también pueden desarrollar hipertensión arterial, por lo que también es fundamental monitorizar este parámetro[5,7,11].

Caso clínico

Varón de 4 años que acude a consultas de pediatría por caídas repetidas. En la consulta, los padres refieren que al niño le cuesta coger objetos y juguetes, aunque estos "prácticamente no pesen", además observan que le cuesta mucho mantener el equilibrio y que ello se traduce en caídas frecuentes tanto en el colegio como en casa.

En consulta se observa que tiene dificultad para mantenerse en pie y tras la caída se objetiva signo de Gower para poder levantarse. Pediatría también hace referencia a hipertrofia gemelar y ante la sospecha de una posible distrofia muscular se le realiza una analítica de control.

En los resultados de los análisis se observa una elevación de la cretinin kinasa sérica. Con todos los hallazgos clínicos se realiza un diagnóstico de DMD y se lleva a cabo la "North Star Ambulatory Assessment" (NSAA), escala de 17 ítems dirigida a la evaluación de la funcionalidad motora en niños con DMD que preserven la capacidad de la marcha.

A los 6 años empieza el tratamiento con corticoides con el objetivo de ralentizar la progresión de la enfermedad y preservar la función motora.

Cuando el paciente tiene 9 años se le realiza un análisis genético para ver qué mutación de las descritas para el desarrollo de la DMD presenta. En los resultados se evidencia la presencia de una mutación sin sentido (codón de parada) o "nonsense". Este hallazgo y la conservación de la marcha permiten que el paciente sea elegible para participar en el ensayo clínico PTC124, que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del atalureno en la DMD.

A pesar del tratamiento mantenido con corticoides y el tratamiento con atalureno, el paciente pierde la deambulación a los 12 años. No obstante, el tratamiento es mantenido (como recomiendan las diferentes guías clínicas.

Posteriores anamnesis revelan la necesidad de ventilación mecánica no invasiva a la edad de 18 años, acompañada con una pérdida de fuerza en miembros superiores, así como episodios puntuales de disfagia leve.

En la actualidad, el paciente tiene 22 años y a lo largo del último año las diferentes especialidades clínicas han visto al paciente en consulta, destacando los siguientes hallazgos de interés:

· Neurología: se evidencia una pérdida de fuerza en miembros superiores que, tras descartar otros motivos clínicos subyacentes, evidencian una progresión de la DMD, limitando la funcionalidad motora y, por ende, la autonomía del paciente.

· Endocrionología y nutrición: el paciente presenta una marcada disfagia cuando rota la cabeza ligeramente hacia la izquierda. Asimismo, en los últimos 3 meses ha perdido un 6% de su peso habitual, a pesar de tener pautada nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica suplementaria.

· Rehabilitación y fisioterapia: a pesar de la pérdida de fuerza en miembros superiores,

el paciente presenta una mejora en la función respiratoria, evaluada en las sesiones de fisioterapia respiratoria en conjunto con los datos de exploración del servicio de neumología. Es imprescindible la renovación de la silla de ruedas eléctrica con las funciones de basculación (mejora postural) y elevación (socialización adecuada).
· Reumatología: en la última densitometría se continúa observando una osteoporosis franca debido al tratamiento crónico con corticoides.

El tratamiento farmacológico y nutricional actual del paciente se compone de:
· Nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica. Envase de 200 ml al día de forma complementaria a la dieta habitual. (Densidad calórica 1,5 kcal/ml, aporte proteico por envase: 11,2 g)
· Ácido alendrónico 70 mg, una vez a la semana.
· Prednisona 15 mg, una vez al día.
· Omeprazol 40 mg, una vez al día.
· Carvedilol 6,25 mg, una vez al día.
· Enalapril 2,5 mg, una vez al día.
· Zolpidem 5 mg, por la noche.
· Calcifediol 0,266 mg, una vez cada dos semanas.
· Atalureno 40 mg/kg/día, repartidos en 3 tomas: 10/mg/kg en desayuno, 10 mg/kg en comida y 20 mg/kg en cena.

Resultados en salud

La eficacia de algunos tratamientos empleados para la DMD es evaluada a través de la medida de unos resultados en salud que, debido a la escasa evidencia científica que acompaña a algunos tratamientos, junto con la elevada variabilidad interindividual de estos pacientes, puede resultar de limitada/dudosa utilidad. Por ejemplo, en el caso del atalureno, durante los ensayos clínicos se empleó la prueba de la marcha en 6 minutos, contemplando como progresión de la enfermedad un deterioro del 10% en dicha herramienta a las 48 semanas; sin embargo, el análisis estadístico no presentó significación estadística con respecto al grupo tratado con placebo (p=0,0652). Asimismo, hasta la fecha no se ha conseguido demostrar que el tratamiento con atalureno tenga como consecuencia una mayor presencia de distrofina o que mejore el tiempo que tardan los pacientes en ponerse de pie.

Por este motivo, el uso de este fármaco no solo es controvertido, si no que, su restricción a pacientes que conserven la marcha parece contradictoria puesto que no ha conseguido demostrar que preserve dicha función en los pacientes con DMD. Asimismo, la restricción de acceso único a este tipo de pacientes (con DMD y marcha preservada) puede plantear problemas en el marco jurídico por considerar que vulnera principios éticos como el de justicia y equidad con respecto a otros pacientes (DMD y pérdida de la marcha).

A grandes rasgos, los resultados en salud evaluados comúnmente en la práctica clínica en pacientes con DMD se evalúan mediante:
· Test de la marcha en 6 minutos (únicamente en DMD con marcha preservada).
· Evaluación ambulatoria "North Star" (únicamente en DMD con marcha preservada).
· Pruebas de funcionalidad y preservación de la fuerza en miembros inferiores (únicamente en DMD con capacidad de marcha).
· Pruebas de funcionalidad y preservación de la fuerza en miembros superiores (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Test de disfagia para evaluar la capacidad y seguridad de la deglución (DMD con y sin capacidad de marcha).

· Espirometría para evaluar función respiratoria (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Ecocardiografía y monitorización de funcionalidad cardíaca (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Evaluación de estado nutricional y aplicación de criterios GLIM (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Densitometría para evaluar posible aparición de osteoporosis inducida por terapia con glucocorticoides de larga duración (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Evaluación de la función de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal e hipotálamo-hipófisis-gonadal (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Evaluación de posible aparición de hernia de hiato o insuficiencia pilórica (DMD con y sin capacidad de marcha).
· Evaluación del grado de escoliosis y necesidad de intervención quirúrgica.

Mensajes clave

· La DMD es una enfermedad rara, degenerativa y letal que requiere un manejo multidisciplinar y un acompañamiento terapéutico hasta el final de la vida de los pacientes.
· A pesar de que el tratamiento con corticoides supone, hoy en día, el pilar central del manejo farmacoterapéutico de la DMD, el atalureno fue el primer fármaco aprobado con indicación específica para tratar esta patología; sin embargo, la evidencia científica que sustenta su uso es escasa.
· La investigación de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la DMD es esencial e indispensable para obtener una mejora en los resultados de salud y mejorar así la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Bibliografía

1. Tsuda T, Fitzgerald KK. Dystrophic Cardiomyopathy: Complex Pathobiological Processes to Generate Clinical Phenotype. J Cardiovasc Dev Dis. 2017;4(3).

2. Laing NG, Davis MR, Bayley K, Fletcher S, Wilton SD. Molecular diagnosis of duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies. Clin Biochem Rev. 2011;32(3):129-134.

3. Nortitz GH, Murphy NA, NEUROMOTOR SCREENING EXPERT PANEL. Motor Delays: Early Identification and Evaluation. Pediatrics. 2013;131(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/131/6/e2016. Pediatrics. 2017;140(3).

4. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, et al. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. J Pediatr. 2019;204:305-313 e314.

5. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018;17(4):347-361.

6. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

7. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17(3):251-267.

8. Ru L, Wang Y, Yan M. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of pro-

gressive muscular dystrophy in children: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2021;10(11):3046-3057.

9. Siddiqui N, Sonenberg N. Proposing a mechanism of action for ataluren. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(44):12353-12355.

10. Shen OY, Chen YF, Xu HT, Lee CW. The Efficacy of Naive versus Modified Mesenchymal Stem Cells in Improving Muscle Function in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review. Biomedicines. 2021;9(9).

11. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-189.

ENFERMEDAD DE WILSON

Tutor: Mariló Edo Solsona · Residente: Lucía Rubio Alonso · Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Introducción

El neurólogo inglés S.A. Kinnier Wilson describió en 1912 un grupo de pacientes jóvenes que presentaban cirrosis hepática asociada a alteraciones neurológicas secundarias a degeneración lenticular. Podríamos decir que estos jóvenes fueron los primeros pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson (EW).

La EW también denominada "degeneración hepáticolenticular adquirida", "distrofia hepatocerebral" o "degeneración hepatocerebral", es una enfermedad autosómica recesiva en la que se produce una acumulación de cobre en diversos tejidos del organismo, especialmente en hígado y cerebro, pero también en riñón, córnea y glóbulos rojos[1].

Epidemiología

La EW es una enfermedad rara (afecta a menos de 5 personas de cada 10.000), con una prevalencia que oscila entre 1 y 9 casos por 100.000 habitantes[2], siendo en la Comunidad Valenciana de 1,61 casos por 100.000 habitantes[3]. La edad de presentación cubre una amplia horquilla que va desde los 5 a los 50 años, aunque en la mayoría de los pacientes suele mostrarse antes de los 30 y afecta a hombres y mujeres por igual. La incidencia es de 1 por cada 30.000 nacidos vivos.

Fisiopatología

El cobre es un oligoelemento esencial en la dieta del ser humano. La cantidad presente en el organismo está en torno a 100-150 mg y encontrándose el 90% en músculos, huesos e hígado. Participa en la síntesis de la hemoglobina, es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los huesos, el tejido elástico y el tejido conectivo, y para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). Además, es cofactor de varias enzimas (ferroxidasa I, citocromo C oxidasa, tirosinasa y superóxido dismutasa) que son clave en el metabolismo del hierro, el funcionamiento SNC, la formación de melanina y la protección contra el daño oxidativo. Sin embargo, su exceso puede llegar a ser tóxico por la gran capacidad oxidativa que tiene[4].

El cobre se encuentra en alimentos como nueces, marisco, chocolate, soja, champiñones o vísceras. La ingesta habitual diaria es de 1-3 mg y se absorbe entre el 10-50%. El proceso de absorción comienza en el intestino delgado donde el cobre pasa al interior del enterocito mediante el trasportador CTR1. La proteína ATP7A del enterocito es la responsable de la salida del cobre al torrente sanguíneo donde viaja unido a albúmina y aminoácidos1. Su eliminación es mediante excreción biliar y no experimenta circulación enterohepática, por lo que se elimina de forma completa por las heces[4].

En el hígado, el mecanismo de trasporte es más complejo. En condiciones normales, el cobre es introducido por el CTR1 al hepatocito donde se une a ligandos de bajo peso molecular como el glutatión, las metalotioneínas y la chaperona Atox1. Esta última sirve de almacenamiento transitorio hasta su cesión al trasportador ATP7B, que tiene dos funciones. Por una parte, vehiculizar el cobre desde el citoplasma hasta el interior del aparato de Golgi,

donde 6 átomos de cobre son trasferidos a la ceruloplasmina, principal proteína trasportadora de cobre en plasma. En cambio, cuando el cobre está en exceso en el interior de citoplasma, el trasportador ATP7B modifica su situación y se coloca en una zona post-Golgi donde facilita la eliminación de vesículas con alto contenido en cobre al canalículo biliar[1] (Figura 1).

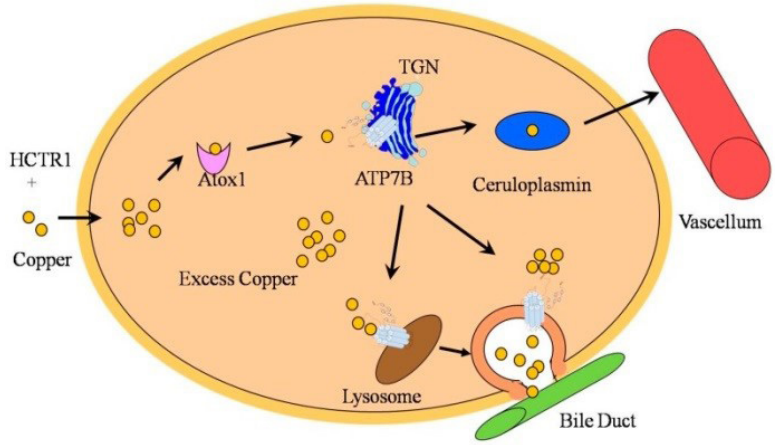


Figura 1. Papel de la proteína ATP7B en la regulación y transporte del cobre en el hepatocito[5].

La EW se desarrolla por mutaciones en los dos alelos del gen que sintetiza el transportador ATP7B, localizado en el cromosoma 13q14[5]. Esto hace que no se fije el cobre a la ceruloplasmina y tampoco se elimine su exceso a la bilis. En esta situación, el organismo intenta minimizar el efecto oxidativo del exceso de cobre sobre los hepatocitos e inicia una fase de adaptación, reduciendo la absorción de cobre por el intestino y aumentando la capacidad de fijación por parte de las metalotioneínas para así conseguir disminuir su potencial tóxico. Cuando este mecanismo compensador se desborda, el cobre sale del hepatocito e incrementa su fracción libre plasmática. El cobre libre puede eliminarse por orina pero también es capaz de incorporarse con facilidad a tejidos como el cerebro y la córnea provocando daño tisular[1].

Manifestaciones clínicas

La EW puede ser durante muchos años asintomática, lo que dificulta su diagnóstico y retrasa su tratamiento. El debut clínico es muy variable, presentándose habitualmente en la primera o segunda década de la vida y con una combinación de desórdenes hepáticos, neurológicos y psiquiátricos. En niños, las alteraciones hepáticas son las más comunes y muchas veces el aumento de las transaminasas o la bilirrubina son asintomáticas. En adolescentes, estas alteraciones hepáticas suelen asociarse con síntomas neurológicos como temblor, falta de coordinación muscular o ataxia; y de comportamiento como menor rendimiento escolar o alteraciones del ánimo[6].

Cuando la enfermedad se inicia en la **edad adulta**, es más frecuente que los síntomas sean neurológicos. Se produce una afectación de los ganglios basales del cerebro y una degeneración del córtex y la materia blanca. Con ello aparecen síntomas como: dificultad en el habla, disartria, distonía, rigidez, temblores, convulsiones, migraña o insomnio. En adultos, aunque los síntomas más frecuentes sean a nivel neurológico, tras realizar una analítica casi en el 100% de los pacientes aparecen alteraciones hepáticas asociadas[6]. Además, es muy característico el depósito de cobre en el margen externo de la córnea dando lugar al anillo de Kayser-Fleischer de coloración café verdosa que está presente en prácticamente todos los casos de presentación neurológica y en el 80% de los casos de esta enfermedad[4].

Las **manifestaciones clínicas** han sido agrupadas en una clasificación fenotípica de la enfermedad que establece la forma de presentación en función de los síntomas predominantes tal y como se muestra en la Tabla 1.

Presentación hepática
Requiere la exclusión de síntomas neurológicos mediante un examen clínico detallado en el momento del diagnóstico. · *H1: enfermedad de Wilson hepática aguda* Ictericia que incide de forma aguda en un sujeto aparentemente sano, en un contexto de enfermedad semejante a hepatitis o anemia hemolítica Cooms negativa, o una combinación de ambas. Puede progresar a fallo hepático, que precisa trasplante hepático urgente. · *H2: enfermedad de Wilson hepática crónica* Cualquier tipo de hepatopatía crónica, con o sin síntomas. Puede presentarse, o conducir, a cirrosis descompensada.
Presentación neurológica
Pacientes en los que hay síntomas neurológicos y/o psiquiátricos al diagnóstico. · *N1: asociada con hepatopatía sintomática* Habitualmente los pacientes tienen cirrosis en el momento del diagnóstico. La hepatopatía puede anteceder muchos años a los síntomas neurológicos o ser detectada en el proceso de estudio del paciente con síntomas neurológicos. · *N2: no asociada a hepatopatía sintomática* Para documentar la ausencia de una enfermedad hepática avanzada (fibrosis o esteatosis pueden estar presentes) es necesaria la biopsia hepática. · *NX: no se ha investigado la presencia o ausencia de enfermedad hepática*

Tabla 1. Clasificación fenotípica de la EW que establece la forma de presentación en función de los síntomas predominantes.

Sin embargo, hay veces que las primeras manifestaciones clínicas pueden estar asociadas a un cuadro de anemia hemolítica o incluso a un fallo hepático. Dada la enorme variabilidad de la clínica, es importante conocer a qué signos y síntomas hay que estar atentos para sospechar de una EW, siendo los más importantes los siguientes[7]:

· Niños, jóvenes y adultos con elevación de las transaminasas, sin ninguna otra anomalía bioquímica que permita reconocer la causa de esa alteración.
· Cirrosis hepática criptogenética a cualquier edad.
· Pacientes jóvenes con temblor o trastornos del comportamiento o con problemas escolares que presenten alteración de transaminasas.
· Hepatitis fulminante sin causa aparente, especialmente si se asocia con hemólisis.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la EW es clave, debido a la elevada morbimortalidad asociada y a la existencia de un tratamiento muy eficaz. Dado que la clínica de esta enfermedad es poco específica, para llegar al diagnóstico es esencial un alto índice de sospecha clínica, así como la información aportada por las pruebas de laboratorio y el estudio genético[4].

Las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la EW son1:

· Incremento de las transaminasas, con índice de Ritis (ASAT/ALAT) usualmente <1.

· Ceruloplasmina en plasma <20 mg/dl. Hay que tener en cuenta que al ser un reactante de fase aguda, puede estar elevado si la determinación coincide con procesos inflamatorios o infecciosos. También si se sigue un tratamiento con anovulatorios o existe colestasis. En los niños asintomáticos, con riesgo familiar de padecer la enfermedad, las cifras de ceruloplasmina pueden ir descendiendo progresivamente, por lo que es adecuado monitorizar los niveles.

· Cobre total en plasma <60 mcg/dl con la fracción libre >25 mcg/dl.

· Cobre en orina de 24 horas >100 mcg. En fases presintomáticas de la enfermedad, la liberación de cobre desde los hepatocitos no es muy elevada y ello puede ocasionar falsos negativos.

· Cobre intrahepático >250 mcg por gramo de tejido.

El estudio genético no es estrictamente necesario, pero sí conviene realizarlo para tener la confirmación diagnóstica. Se analiza la secuencia del gen ATP7B, lo que permite la caracterización de las mutaciones causantes de la enfermedad6. Además, cada mutación es característica de una región geográfica. En España, la mutación Met645Arg es la detectada en el 55% de los casos. La mayor utilidad del estudio de las mutaciones es el consejo genético familiar, esencial para hacer el cribado una vez detectado el primer caso[1].

Para facilitar el diagnóstico de esta enfermedad en la 8ª Reunión Internacional sobre la EW, se estableció un sistema de puntuación que permite valorar de forma cuantitativa aspectos clínicos, analíticos y la presencia o no mutaciones[1]. Cuando la suma resultante es >4 puntos, se puede establecer con seguridad el diagnóstico de EW, tal y como se muestra en la Tabla 2.

Síntomas	Puntuación
Anillo de Kayser (lámpara de hendidura)	
Presente……	2
Ausente……	0
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes (resonancia magnética típica)	
Presentes……	2
Ausentes……	0
Anemia hemolítica Cooms negativa (+ cobre sérico elevado)	
Presente……..……	1
Ausente……	0
Pruebas laboratorio	**Puntuación**
Cobre en orina de 24 horas (sin síntomas de hepatitis aguda)	
Normal…….…	0
1-2VN……....	1
>2VN……	2
Normal, pero <5VN con 2 dosis de 0,5g de penicilamina	2
Ceruloplasmina sérica (nefelometría VN>20 mg/dl)	
Normal……..……	0
10-20…….…	1
<10……	2
Cuantificación de cobre en hígado	
Normal…….…	-10
Hasta 5VN……	1
>5 VN……...	2
Tinción rodanina+ en hepatocitos (en ausencia de cobre hepático)	
Ausente……..…..……	0
Presente……	1
Análisis mutacional ATP7B	
Mutación en los 2 cromosomas……	4
Mutación en 1 cromosoma……	1
No detectada mutación……...……	0
Total: ……	

Tabla 2. Sistema de puntuación para valorar de forma la EW.

Cribado de familiares asintomáticos

Los hermanos de un paciente con EW tienen un riesgo de padecer la enfermedad del 40% y los hijos del 0.5%. Se recomienda el estudio de los familiares de primer grado con edades comprendidas entre los 3 y 40 años, mediante pruebas de función hepática, niveles de ceruloplasmina plasmática y excreción de cobre urinario en 24 horas. Además, si se conoce la mutación del paciente diagnosticado de EW, el estudio genético es el método de confirmación más fiable para identificar a los familiares con esta enfermedad.

Opciones terapéuticas actuales y futuras

El tratamiento de la EW es bastante eficaz y se basa en dos estrategias: disminuir el depósito excesivo de cobre tisular existente al diagnóstico y prevenir la acumulación continuada del cobre. Una vez se ha hecho el diagnóstico, el tratamiento debe mantenerse de por vida. Las **opciones de tratamiento actuales** para cada una de las estrategias son las siguientes:

Disminuir el depósito excesivo de cobre tisular: D-penicilamina y trientina

Para conseguir disminuir el cobre tisular en exceso se ha de aumentar su eliminación. Esto se consigue con la administración de quelantes del cobre, fármacos que movilizan el cobre de los depósitos y facilitan su eliminación urinaria. Con estos tratamientos se consigue un balance negativo del cobre (eliminación urinaria > absorción intestinal) que ocasiona un progresivo vaciado de los depósitos[6].

La **D-penicilamina (Cupripen®)** es el quelante más utilizado y está indicado como primera línea de tratamiento. Su acción se basa en promover la excreción urinaria de cobre, de forma notable y rápida. También puede actuar incrementando la síntesis de metalotioneínas, sobre todo en el hígado. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando hasta llegar en adultos a 1.000 mg/día, dividido en 2-4 tomas. En niños se recomienda una dosis de 20 mg/kg/día. Se debe administrar entre 30 minutos y 1 hora antes o 2 horas después de las comidas, ya que su absorción disminuye cuando se toma con alimentos. El tratamiento con D-penicilamina provoca deficiencia de piridoxal fosfato, por lo que se debe asociar con la administración de 25 mg/día de vitamina B6 oral[4].

La respuesta terapéutica se observa a entre las 4-6 semanas, con normalización progresiva de transaminasas e incluso reversión del proceso de fibrosis o cirrosis[9]. Sin embargo, puede empeorar la sintomatología neurológica, sobre todo cuando el paciente tenía síntomas previos de afectación del SNC. Este empeoramiento suele ser transitorio y puede deberse a que el cobre movilizado desde el hígado se acumula en el cerebro. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones de tipo eritematoso, fiebre y linfadenopatía. En ocasiones pueden aparecer efectos adversos tardíos como proteinuria, síndrome de Goodpasture, síntomas lupoides, toxicidad en médula ósea, miastenia gravis y hepatotoxicidad. Debe administrarse con precaución en personas con alergia a penicilinas ya que pueden darse reacciones graves de hipersensibilidad[1].

La **trientina** es otro quelante del cobre, con igual eficacia que la D-penicilamina pero sin efectos secundarios importantes, por lo que se considera una buena alternativa en casos de intolerancia a la D-penicilamina. La trientina aumenta la excreción urinaria de cobre y además interfiere en su absorción intestinal. La dosis habitual es de 20 mg/kg/día, dividida en 2-3 tomas diarias. Es importante tomar el medicamento 1 hora antes o 2 horas después de las comidas[4]. Se debe tener precaución en personas con anemia ferropénica en tratamiento con

hierro, ya que la trientina actúa también como quelante del mismo. Al contrario que la D-penicilamina, que no es teratogénica, la trientina puede provocar alteraciones cromosómicas en el feto[1]. Actualmente este medicamento no se encuentra comercializado en España y se adquiere a través de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) como medicamento extranjero con estudio especial[4].

Prevenir la acumulación continuada del cobre: medidas dietéticas, sales de zinc y tetratiomolibdato de amonio

Para prevenir la acumulación continuada de cobre es fundamental no ingerirlo en exceso y controlar su absorción intestinal. Esto se consigue implantando medidas dietéticas y siguiendo un tratamiento a base de sales de zinc.

Las medidas dietéticas no son suficientes por sí solas pero son fundamentales durante la primera etapa del tratamiento[4]. Deben evitarse los alimentos ricos en cobre como: setas, cacao, frutos secos, vísceras, mariscos, moluscos y brócoli. También es importante no consumir aguas minerales que contengan cobre. Estas medidas deben seguirse durante toda la vida[1].

Las **sales de zinc** impiden la absorción de cobre a nivel intestinal y están indicadas en la fase de mantenimiento de la EW, solas o combinadas con un quelante y en los pacientes asintomáticos. Se pueden formular 3 sales distintas: gluconato, sulfato y acetato. La más eficaz y mejor tolerada es el acetato (Wilzin®) y es la que se dispensa en la Unidades de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (UFPE) por tratarse de un medicamento de uso hospitalario para el tratamiento de la EW. La dosis recomendada en adultos es de 150 mg/día y en niños de 75 mg/día, repartida en 2-3 tomas. Debe administrarse entre 30 minutos y 1 hora antes o 2 horas después de las comidas, ya que su absorción disminuye cuando se toma con alimentos[1].

La reacción adversa más frecuente es la irritación gástrica que generalmente es más notable en la primera dosis matinal y durante los primeros días de tratamiento. Tomarse la primera dosis a media mañana alivia los síntomas. Otros efectos adversos son: aumento de fosfatasa alcalina, amilasa y lipasa. Debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión portal que estén en tratamiento previo con quelantes del cobre, ya que el cambio de tratamiento puede producir descompensación hepática[8].

El **tetratiomolibdato de amonio** es otro fármaco que disminuye la absorción intestinal de cobre formando complejos con este metal, aunque es necesario ampliar los estudios para demostrar su eficacia[1]. No está comercializado en España ni disponible para su solicitud a través de la aplicación de la AEMPS.

En resumen, teniendo en cuenta el tipo de paciente, el tratamiento de elección será diferente. Para enfermos asintomáticos se recomienda utilizar como primera línea de tratamiento las sales de zinc, para pacientes con síntomas hepáticos o con escasa afectación neurológica la D-penicilamina asociada a vitamina B6 y para pacientes con afectación neurológica se debe emplear trientina. Para todos aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda o con enfermedad hepática descompensada que no responden al tratamiento farmacológico, está indicado el **trasplante hepático**[1].

Además de las opciones terapéuticas actuales, están en marcha varios ensayos clínicos con **futuros tratamientos** para la EW. En la Tabla 3 se recogen los ensayos activos en este momento.

Fase	Estado	Fármaco	Estrategia
III	Autorizado (2021) No iniciado	ALXN-1840	Evaluar eficacia, seguridad y farmacocinética de ALXN-1840 frente al tratamiento habitual (penicilamina/trientina/zinc) a las 48 semanas de tratamiento en menores de 18 años
III	Autorizado (2018) Fin de reclutamiento	WTX-101	Evaluar eficacia, seguridad y farmacocinética de WTX-101 frente al tratamiento habitual (penicilamina/trientina/zinc) a las 48 semanas de tratamiento en mayores de 18 años
II	Autorizado (2020) Reclutando	ALXN-1840	Evaluar la concentración de cobre en el hígado y los cambios histopatológicos en la semana 48 de tratamiento con ALXN-1840, utilizando muestras de biopsia hepática
I/II	Autorizado FDA (2020) Reclutando	VTX-801	Evaluar seguridad, tolerabilidad y actividad farmacológica, hasta por 5 años de una dosis ascendente de VTX-801

Tabla 3. Ensayos clínicos autorizados actualmente en la EW.

ALXN-1840 y WTX-101 son fármacos quelantes con un mecanismo de acción ya conocido que muestra eficacia para tratar la EW. Actúan uniéndose al cobre para formar complejos estables que pueden eliminarse del organismo. El ensayo con VTX-801, aunque en fase más temprana, sigue una estrategia más novedosa basada en terapia génica administrada vía IV en una única dosis. VTX-801 es un vector viral recombinante que contiene el genoma de ADN monocatenario que lleva una versión abreviada del gen ATP7B. Esta estrategia de tratamiento demostró la restauración de la homeostasis del cobre, la reversión de la patología hepática y la reducción su acumulación en hígado y cerebro en un modelo de ratón[9].

El conocimiento de la EW todavía es limitado, fundamentalmente por el bajo número de casos. Estas limitaciones sólo pueden ser superadas con estudios multicéntricos internacionales. Con este fin nació Euro-Wilson, un proyecto para obtener la máxima información sobre la EW a partir de una base de datos de pacientes diagnosticados en la Unión Europea. La iniciativa pretende conseguir uniformidad en el sistema de recogida de datos, mejorar el manejo clínico de los pacientes, facilitar el diseño de ensayos clínicos y obtener información sobre incidencia y prevalencia, así como de los factores que influyen en la expresión fenotípica y su relación con el genotipo[10].

Caso clínico

Descripción del caso

La protagonista del caso clínico es una mujer de 56 años sin antecedentes patológicos relevantes ni alergias medicamentosas conocidas, sólo alergia al polen y al polvo. A destacar 2 antecedentes de EW en familiares de primer grado (hermanos) y otro hermano sano. No consanguinidad familiar. Padres, tíos y abuelos sin enfermedad conocida.

En 2004, el servicio de Medicina Interna (MI) del hospital inició el despistaje de la EW en esta paciente por tener 2 hermanos afectos. Se realizó una analítica inicial donde se le detectó una ceruloplasmina <20 mg/dl, con transaminasas y excreción de cobre en orina de 24 horas, normales. Se decidió remitir a la paciente al hospital de referencia para completar el estudio con una ecografía hepática. En el estudio radiológico se detectaron quistes hepáticos pero no se observó ningún hallazgo patológico que confirmase el diagnóstico definitivo de EW. También se le realizó una exploración oftalmológica para detectar el anillo de Kayser-Fleischer, siendo esta negativa. La paciente se remitió de nuevo a nuestro hospital donde se estableció un control semestral en las consultas externas de MI para estudiar la evolución de enzimas hepáticas, ceruloplasmina y cobre urinario, junto con hemograma, hemostasia y bioquímica habituales.

En la primera analítica de control (Junio 2005) se obtuvieron valores de GOT, GPT, GGT y fosfatasas alcalinas normales, un nivel de ceruloplasmina de 2 mg/dl y cobre en orina de 24 horas normal. En la segunda analítica de control (Diciembre 2005) las enzimas hepáticas y el cobre en orina de 24 horas seguían en valores dentro de rango, pero la ceruloplasmina presentó unos niveles de 4 mg/dl. Dados los hallazgos de ceruloplasmina < 20 mg/dl en repetidas ocasiones, se decidió solicitar el estudio genético para confirmar el diagnóstico. Se secuenció con la metodología Sanger el gen ATP7B detectándose las mutaciones Del AA 523/524 (exón 2), Ins C en 777 (exón 2) y M645R (exón 6); las mismas que estaban presentes en los dos hermanos diagnosticados de EW. Tras las pruebas genéticas, la paciente quedó diagnosticada de EW en 2006 pero se decidió no iniciar tratamiento, continuando en seguimiento por MI.

En 2007 se le realizó una nueva analítica en la que se observó un cobre en orina de 24 h elevado (53 mcgr/24h) decidiéndose en ese momento iniciar tratamiento con 50 mg/8h de sales de zinc (Wilzin®). La dispensación se realizó en la UFPE del Servicio de Farmacia desde donde se le informó a la paciente de la posología, los efectos adversos, las interacciones y se le recalcó la importancia de ser adherente al tratamiento. Al año de iniciar el tratamiento, el cobre en orina de 24h se había normalizado y presentaba valores de 14,4 mcgr/24h.

En 2011 se observó en la analítica un cobre urinario de 105 mcgr/24 h, a pesar del tratamiento con sales de zinc, por lo que el médico sospechó falta de adherencia al tratamiento. La revisión de las dispensaciones realizadas desde la UFPE reflejaron que entre 2011-2012 la recogida de medicación se realizaba cada 16 semanas en lugar de cada 12 semanas tal y como debía haber sido siguiendo la prescripción médica. En la siguiente consulta (2013) el cobre en orina se normalizó a 6 mcgr/24h, refiriendo la paciente buen cumplimiento y tolerancia al tratamiento. En las siguientes consultas de seguimiento los parámetros analíticos se mantuvieron estables.

En 2017 se le realizó a la paciente una elastografía de transición (Fibroscan®) que mostró un hígado sin fibrosis y una nueva exploración oftalmológica donde no se detectó el anillo de Kayser-Fleischer. La analítica de cobre urinario reveló un valor de 317 mcgr/24h pese al tratamiento con Wilzin®, que se pudo explicar por una toma de muestra inadecuada. Hecho que se constató dado que los valores de cobre urinario obtenidos en la analítica del 2019 se mostraron normalizados, siguiendo las mismas pautas.

En la última consulta, en 2020, se realizó una nueva ecografía abdominal donde se visualizaron los quistes ya conocidos. En la analítica de control todos los parámetros analizados fueron normales.

Medidas de resultados en salud

Centrándonos en los resultados en salud de tipo clínico, lo que nos interesa conocer es la efectividad de las intervenciones terapéuticas, la evolución de los síntomas de la enfermedad y el grado de cumplimiento terapéutico.

En esta paciente la intervención terapéutica elegida (administración de Wilzin®) resultó efectiva. Para confirmarlo, se midieron los parámetros analíticos característicos de la EW (ceruloplasmina y eliminación de cobre en orina de 24 horas) y se revisó la evolución de la funcionalidad hepática y los síntomas neurológicos.

En cuanto a los parámetros analíticos, la ceruloplasmina fue <20 mg/dl en todas las analíticas (hallazgo característico en la EW) y el cobre urinario se mantuvo <50 mcgr/24 horas cuando la paciente siguió adecuadamente el tratamiento con Wilzin® y la toma de muestra urinaria se hizo de forma correcta, tal y como se observa en las Figuras 2 y 3 respectivamente.

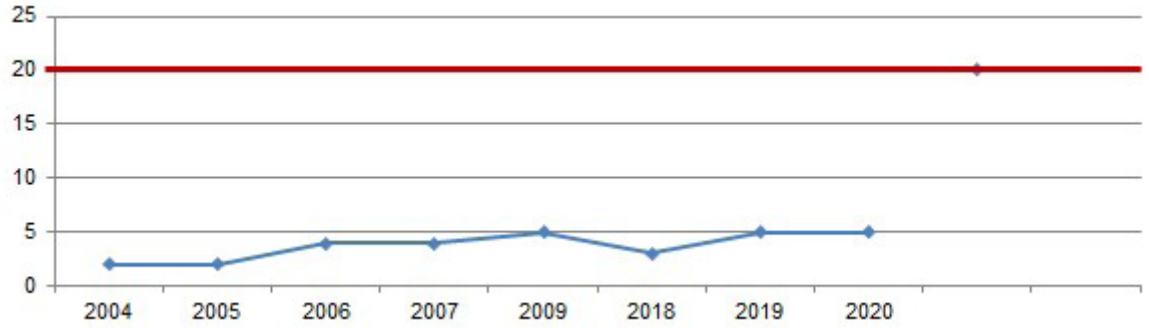


Figura 2. Niveles de ceruloplasmina plasmática (mg/dl).

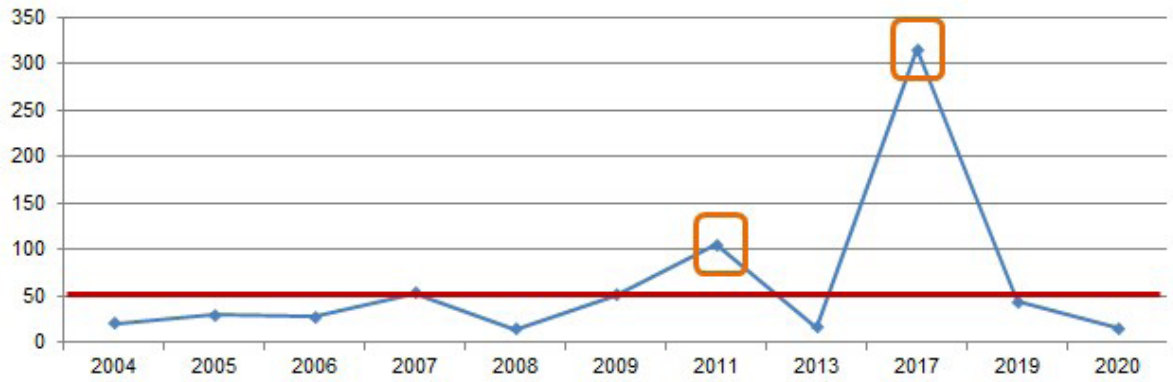


Figura 3. Niveles de Cu en orina de 24 horas (mcg).

La funcionalidad hepática medida con Fibroscan®, ecografías y enzimas hepáticas fue normal en el momento del diagnóstico y se mantuvo a lo largo de todo el periodo de seguimiento. La paciente no presentó síntomas neurológicos durante el curso de la enfermedad a pesar de ser frecuentes en pacientes adultos. No se le realizó ninguna resonancia magnética nuclear para comprobar alteraciones de ganglios basales o degeneración del córtex o de la materia blanca.

En cuanto al grado de cumplimiento terapéutico, revisando el histórico de dispensaciones de la UFPE, podemos decir que la paciente fue adherente al tratamiento, ya que las dispensaciones se realizaron de forma regular cada 12 semanas tal y como correspondía a la pauta prescrita, exceptuando el periodo comprendido entre 2011-2012, anteriormente citado, donde la paciente acudió a por su tratamiento cada 16 semanas.

Bibliografía

1. Millán A, Ruiz M. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología hepatología y nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Enfermedad de Wilson. 2010: 189-196.

2. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos (ORPHANET). 2017-2022. Enfermedad de Wilson [citado 10 Febrero 2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=134&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=wilson&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Wilson&title=Enfermedad%20de%20Wilson&search=Disease_Search_Simple

3. Enfermedades raras en la Comunidad Valenciana. Día Mundial 2021. Febrero 2021. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Subdireccion General de Epidemiología, Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental. Direcció General de Salut Pública y Addiccions.

4. Ruiz L, Gasanz M. Atención Farmacéutica en casos clínicos desde la perspectiva de las guías de práctica clínica. Tomo IV. Enfermedades Raras. 1a Ed España. Iberoprinter 2015. p. 109-120.

5. Wu F, Wang J, Pu Ch, Qiao L, Jiang Ch. Wilson´s Disease: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms. Int. J. Sci. 2015, 16, 6419-6431.

6. Unidad Mixta de Investigación Enfermedades Raras FISABIO-UVEG y Equipo Wilson Fundación Per Amor a l´Art. Guía de la enfermedad de Wilson. 2019.

7. Brugera M. Enfermedad de Wilson. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29(1). 2-33.

8. Ficha técnica zinc Wilzin 25 mg cápsulas duras. Agencia Europea del Medicamento (EMA).

9. Registro Español de Estudios Clínicos (REcc) 2022. Enfermedad de Wilson. [citado 10 Febrero 2022]. Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/public/list.html.

10. Vergara M, Jara P, Bruguera M. El proyecto Euro-Wilson: un proyecto europeo para el estudio de la enfermedad de Wilson. Gastroenterol Hepatol. 2008; 31(3): 117-9.

ESFINGOLIPIDOSIS

Tutora: Mónica Climente Martí · Residente: Sara Giménez Giner · Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Esfingolipidosis: clasificación

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo de enfermedades hereditarias heterogéneas causadas por mutaciones que afectan a diversos genes que codifican la función de las enzimas lisosomales necesarias para la degradación de macromoléculas complejas. Son enfermedades poco frecuentes, pero dentro de estas, las mayoritarias son las esfingolipidosis asociadas a la degradación de los esfingolípidos; subclasificándose a su vez según la deficiencia enzimática y el producto de degradación acumulado (Figura 1)[1].

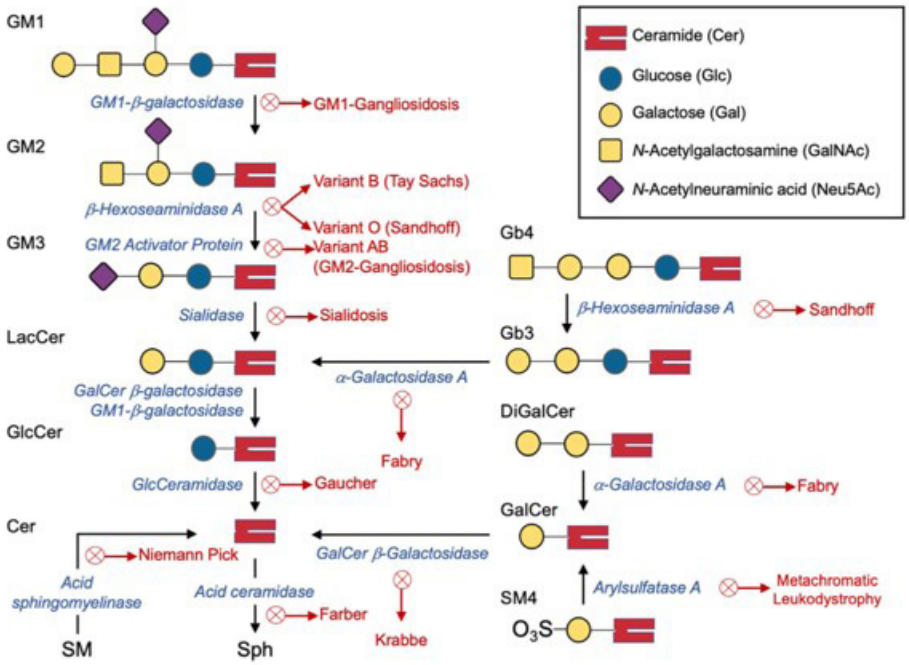


Figura 1. Catabolismo lisosomal de esfingolípidos y deficiencias enzimáticas que causan las enfermedades de depósito lisosomal[1].

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher (EG) es una glucoesfingolipidosis causada por mutaciones en el gen GBA1 presente en el cromosoma 1q21, que conllevan a una deficiencia total o parcial de la enzima lisosomal β-glucocerebrosidasa (GBA1), que hidroliza la glucosilceramida (GlcCer) en ceramida y glucosa[2].

Incidencia y manifestaciones clínicas

Se trata de una enfermedad autosómica y recesiva considerada como enfermedad mi-

noritaria o huérfana, con una incidencia alrededor de 1/40.000 y 1/60.000 nacimientos en la población general, que puede llegar a 1/800 nacimientos en la población judía ashkenazi[2].

Se han descrito más de 300 mutaciones en la región codificante del gen GBA1. El fenotipo es muy variable, desde casos en los que el debut es muy precoz y cursan como una enfermedad neurodegenerativa progresiva y muerte temprana del paciente, hasta casos en los que apenas hay signos o síntomas de la enfermedad y los pacientes mantienen una esperanza de vida similar a la de un individuo sano con el tratamiento crónico, o incluso sin medicación. No obstante, todas estas manifestaciones clínicas suelen agruparse en tres subtipos clínicos principales: la EG tipo 1 (EG1) es la más prevalente y generalmente no causa daño neurológico, mientras que los tipos 2 y 3 se caracterizan por afectación neuropática, siendo la EG2 una forma neuropática infantil muy rara que causa la muerte en los primeros años de vida y la EG3 una forma neuropática crónica que afecta a menos del 10% de los pacientes[2].

Los macrófagos son las células en cuyos lisosomas se produce la acumulación de GlcCer, ya que se encargan de ingerir y destruir bacterias, células dañadas y eritrocitos y leucocitos senescentes; transformándose en células de depósito denominadas células Gaucher (Figura 2), con estructuras fibrilares retorcidas por la presencia de agregados de GlcCer. La infiltración de estas células en diferentes tejidos se considera la principal responsable de la sintomatología de la enfermedad, siendo los aspectos fundamentales la afectación visceral, hematológica y ósea[2].

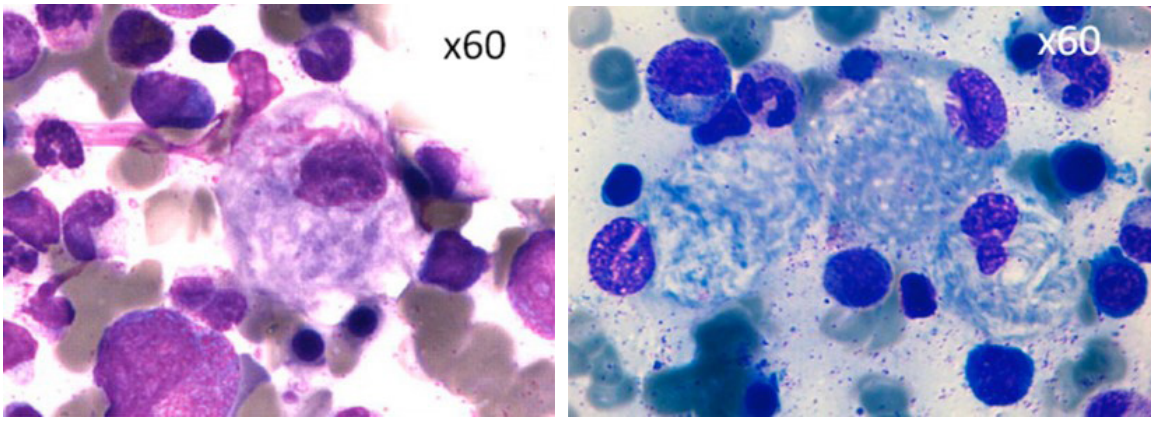


Figura 2. Imagen de células de Gaucher visualizadas mediante microscopía electrónica[2].

La visceromegalia, frecuentemente esplenomegalia (más del 90% de los casos) y hepatomegalia (70-80% de los casos), son debidas a la infiltración de las células de Gaucher en estos órganos y se manifiestan en forma de dolor abdominal. En la médula ósea, el reemplazo de células hematopoyéticas por células de Gaucher produce citopenias, fundamentalmente anemia y trombopenia, que se manifiestan a través de fatiga (más del 50% de los casos) y hemorragias mucocutáneas. Esta acumulación en la médula ósea conlleva un aumento de la presión mecánica intraósea, provocando dolores agudos que se manifiestan como crisis óseas muy dolorosas y/o dolores crónicos, y que pueden asociarse con inflamación local, fiebre, leucocitosis, infartos óseos, necrosis ósea avascular (15% de los casos), osteopenia y fracturas patológicas. Otras manifestaciones mucho menos frecuentes serían la afectación pulmonar –con desarrollo de fibrosis o hipertensión arterial pulmonar–, la afectación renal –con desarrollo de proteinuria y hematuria–, o la afectación neurológica, que se manifiesta con un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad de Parkinson[2].

Inicialmente se consideraba la GBA1 como la única enzima encargada de la degradación de la GlcCer, pero hallazgos posteriores parecen confirmar que existe una vía metabólica alternativa que se activa en caso de deficiencia de GBA1 como mecanismo compensatorio.

En esta ruta metabólica, parte de la GlcCer acumulada abandona el lisosoma y se convierte en sustrato de la glucocerebrosidasa 2 (GBA2) citoplasmática, produciendo esfingosina, metabolito tóxico para el hueso; mientras que el resto de la GlcCer se convierte en sustrato de la ceramidasa lisosomal produciendo glucosilesfingosina (GlcSph), que difundirá al citoplasma transformándose a esfingosina por la GBA2[2].

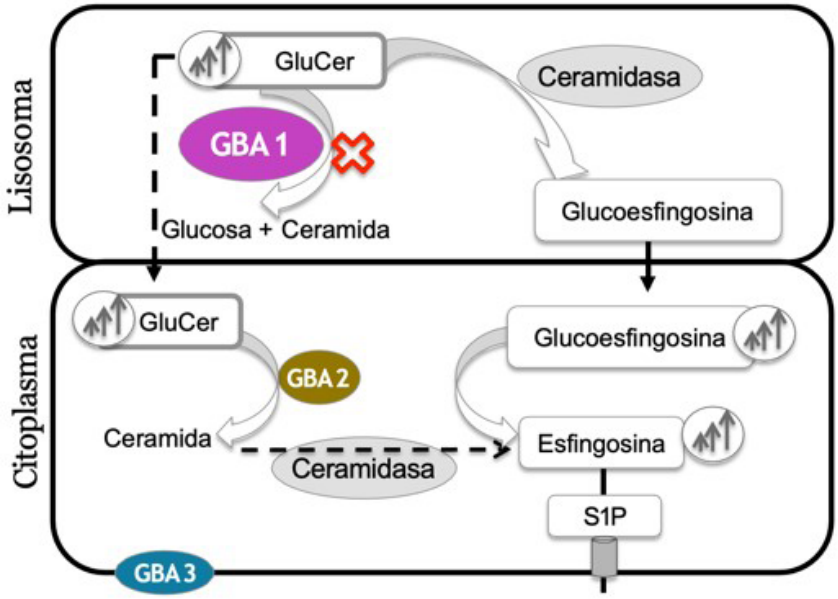


Figura 3. Vía metabólica para la eliminación de GlcCer. Adaptado de Stirnemann[2].

Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad

La EG puede diagnosticarse a cualquier edad, aunque la edad media de diagnóstico oscila entre los 10 y 20 años y frecuentemente se produce tras años desde los primeros síntomas, cuando el aspirado de médula ósea denota la presencia de células de Gaucher. El aspirado medular no es imperativo para el diagnóstico de EG, siendo los dos pilares fundamentales para su diagnóstico actual la determinación de la actividad enzimática de GBA1 deficiente mediante el análisis enzimático (AEz) en leucocitos totales o fibroblastos, donde una AEz residual inferior al 30% del valor de un individuo sano es indicativo de EG; y la detección de mutaciones en el gen GBA1 mediante el análisis de ADN, siendo la mutación más frecuente para EG1 en nuestro entorno la N370S (c.1226A>G) y L444P (c.1448T>C)[2].

Escalas de evaluación de la enfermedad

Diversas escalas han sido diseñadas y validadas para la valoración de la enfermedad de Gaucher, donde la estrategia principal se centra en las escalas de valoración de enfermedad global, las escalas de valoración clínica de la enfermedad ósea y el uso de biomarcadores derivados de macrófagos. La primera escala de valoración de enfermedad global fue la escala de valoración de la severidad (severity scoring index; SSI) o índice de gravedad de Zimran, que permite la estratificación de la severidad en el diagnóstico; aunque se centra en la enfermedad avanzada o irreversible y no presenta buena sensibilidad a los cambios clínicos de la patología. Posteriormente, Di Rocco et al desarrollaron el Índice de severidad de la enfermedad de Gaucher tipo 1 (GauSSI-1), un método fiable para estratificar la gravedad de la EG1 en adultos y sensible a los cambios clínicos y para la monitorización de la respuesta clínica al tratamiento,

por lo que se trata de la escala más utilizada en la práctica clínica. A su vez, la valoración ósea mediante resonancia magnética (RM) permite valorar el patrón de infiltración medular y detectar crisis óseas, infartos y necrosis en estadios precoces, así como aportar información para las escalas de puntuación de la afectación ósea, como la puntuación de la carga en la médula ósea (Bone Marrow Burden Score; BMB score) o la puntuación española por imágenes de RM (S-MRI score). La S-MRI score es una escala validada, sensible y específica para EG1 que aporta información para estratificar y determinar el pronóstico de la enfermedad[2-3].

Biomarcadores

Existen también biomarcadores derivados de macrófagos que permiten monitorizar a los pacientes con EG1, aunque solamente tres están aceptados internacionalmente por su elevada sensibilidad y especificidad en individuos con EG1. La quitotriosidasa (QT) expresada por los macrófagos se encuentra del orden de 1000 veces más elevada que en individuos sanos, y su reducción se correlaciona con la disminución de la hepatoesplenomegalia y el ascenso de la hemoglobina, y con ello la eficacia del tratamiento; aunque presenta el inconveniente de que pacientes homocigotos para la duplicación en 24pb del gen que la codifica (6-8% de la población) presentan un déficit absoluto para su actividad, y por tanto no resultará un biomarcador valorable. En estos pacientes se utiliza la quimiocina CCL18/PARC (Chemokine ligand 18/Pulmonary and activation chemokine), la cual también se eleva del orden de 40 veces más, permitiendo su correlación con la visceromegalia y la respuesta a la TES. La glucoesfingosina (GluSph), elevada del orden de 200 veces, es el marcador más sensible y específico para EG1 en la actualidad ya que se produce como consecuencia de la vía metabólica alternativa en pacientes con deficiencia de GBA1, y presenta buena correlación con QT, CCL18/PARC y la respuesta a TES. No obstante, nuevos biomarcadores están siendo estudiados para la monitorización de la EG1, como ferritina, neopterina, enzima convertidora de angiotensina, semaforina 7A, catepsinas, progranulina o proteína-1 similar a quitinasa-3 (YKL-40)[2,4]. Asimismo, dado que estos biomarcadores no son exclusivos de la EG y no presentan buena correlación con la respuesta clínica, se han diseñado técnicas más precisas como la caracterización de la AEz de GBA1 en métodos analíticos como la gota en sangre seca, la citometría de flujo o la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)[5-6].

Determinación cuantitativa de la actividad enzimática de glucocerebrosidasa

La cuantificación de la AEz de GBA1 en leucocitos totales mediante HPLC utilizando análogos fluorescentes de GlcCer es un método rápido, fiable y específico, y evidenció la disminución de Aez de GBA1 en leucocitos de pacientes con EG1 en comparación con individuos sanos[5]. Gracias a ello, se desarrolló un modelo PK/PD poblacional en pacientes con EG1 tratados con TES, cuantificando la actividad de la glucocerebrosidasa (GCasa) lisosomal, no-lisosomal y extrínseca (rGBA1) en leucocitos totales de sangre periférica; ya que la rGBA1 circulante desciende rápidamente en plasma debido a la escisión proteolítica en el plasma y la captación por el sistema monocito–macrófago (95% de los leucocitos totales) a través de los receptores de manosa-6P. Mediante muestras de sangre a los 0 minutos antes de iniciar la perfusión de terapia enzimática sustitutiva (TES) (t0), a los 50 minutos desde el inicio de la perfusión (t50), y a los 15 minutos después de la infusión intravenosa de TES (t75); se determinó la actividad enzimática media acumulada en leucocitos (Act75-0) y la actividad enzimática alcanzada en los leucocitos tras la perfusión de TES (Act75). Dicho modelo permitió relacionar la AEz de GCasa (GBA1, GBA2, GBA3 y rGBA1) intraleucocito con la cantidad de rGBA1 captada por los leucocitos (Act75-0) y con variables de eficacia clínica como GauSSI-1 o S-MRI score, así como detectar a los pacientes no respondedores a la TES por problemas en la captación de la enzima. Act75-0 y Act75 se consideraron marcadores predictivos de respuesta al tratamiento;

se tomaron como puntos de corte valores de Act75-0 mayor al 58% y de Act75 del 100%, y se vio que alcanzar dichos valores en pacientes con EG1 en comparación con la actividad de un individuo sano proporciona una mayor probabilidad de obtener respuesta óptima a la TES[6-7].

Tratamiento

El tratamiento de la EG1 se basa en dos aproximaciones terapéuticas: la terapia de reducción de sustrato (TRS) y la terapia enzimática sustitutiva (TES)[2].

Terapia de reducción de sustrato

El objetivo de la TRS es reducir el acúmulo celular de GlcCer disminuyendo su producción. Miglustat, un inhibidor de la GlcCer sintasa, está indicado para el tratamiento por vía oral de la EG1 de leve a moderada cuando la TES no es adecuada; la dosis recomendada es 100 mg diarios, aunque podrá reducirse en caso de diarrea. Eliglustat, un inhibidor más potente y específico de la GlcCer sintasa, está indicado para el tratamiento por vía oral de la EG1; la dosis recomendada es 84 mg dos veces al día, reduciéndose a una vez al día en metabolizadores lentos del CYP2D6 (requiere genotipado del CYP2D6 para su prescripción)[2].

Terapia enzimática sustitutiva

Sin embargo, el tratamiento de elección para la EG1 se basa en la administración de TES, lo que implica la reposición exógena de la enzima deficiente mediante una glucocerebrosidasa recombinante (rGBA1). Actualmente se encuentran comercializadas tres rGBA1: imiglucerasa (IMG; Cerezyme®), velaglucerasa (VELA; Vpriv®) y taliglucerasa (TALI; Elelyso®), aunque esta última no fue autorizada por la EMA[2].

Individualización terapéutica y evaluación de la respuesta

Las guías clínicas recomiendan el inicio de TES en aquellos pacientes con diagnóstico de EG1 y que cumplan alguno de los siguientes criterios clínicos: visceromegalias sintomáticas, antecedentes familiares de hermanos con enfermedad grave, anemia sintomática, plaquetas <20.000/mm3 o trombocitopenia con manifestación hemorrágica o riesgo de sangrado, enfermedad pulmonar por infiltración de células de Gaucher, enfermedad ósea clínica o radiológica, quimioterapia activa, diagnóstico en edad pediátrica o embarazo3. La dosis inicial recomendada es 60 U/kg/14días, con equivalencia de IMG o VELA tal como se demostró en el ensayo pivotal de no inferioridad, consiguiendo una mejoría de los parámetros hematológicos y viscerales en seis meses de tratamiento y la detención o mejoría de la progresión ósea a largo plazo. Posteriormente, la dosis de mantenimiento se ajusta de forma individual en función de la situación clínica y la respuesta terapéutica observada, a una pauta que puede variar desde la dosis máxima (60 U/kg/14días) a la mínima (15 U/Kg/14días) recomendada. Las principales reacciones adversas descritas son de hipersensibilidad y de tipo infusional. El enfoque individualizado de la terapia en EG1 se basa en la gravedad de la enfermedad que presenta el paciente al diagnóstico, el cumplimiento de unos objetivos terapéuticos establecidos de manera individual para cada paciente (basados en los criterios de Pastores[8]) y el marco de tiempo esperado para la respuesta al tratamiento (Tabla 1)[2].

Variables			0-12 meses	12-24 meses	2 -3er año	4º y años siguientes
1. Hb (g/dL)			Aumento continuado	> 11 mujeres > 12 varones	Mantener	
2. Plaquetas (x10^9/L)	Esplenectomía		>120	Mantener	Mantener	
	No esplenectomía	Plaquetas 40-100	Incremento en 1,5-2 veces	>120	Mantener	
		Plaquetas <40	Incremento de 1,5 veces	Aumento continuado (aunque no alcance valores normales)		
3. Volumen hepático (% peso corporal)			Reducción 20-30%		Reducción 30-40% o < 1,5 veces valor normal	
4. Volumen bazo (% peso corporal)			Reducción 30-50%	Reducción 50 -60% o <5 veces valor normal		
5. Enfermedad ósea			- Reducir o eliminar dolor óseo (escala EVA) - Prevenir crisis óseas, osteonecrosis, aplastamientos subcondrales articulares.		Además de mantener resto de objetivos: - Mejorar la densidad ósea (Tscore)	
6. Biomarcadores	Quitotriosidasa (nmol/h/mL)		Descenso entre 40-70%		Descenso continuado	< 600
	CCL-18/PARC (ng/mL)*		Descenso entre 30-50%		Descenso continuado	<72

Tabla 1. Objetivos terapéuticos desde el inicio del tratamiento con TES basados en los criterios de Pastores et al[8].

En base al cumplimiento de estos criterios en la evaluación anual del paciente, la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG) estratifica la respuesta al tratamiento en respuesta óptima (alcance ≥5/6 criterios de respuesta, incluido el criterio de enfermedad ósea), subóptima (alcance 3-4/6 criterios de respuesta) y respuesta nula (alcance ≤2/6 criterios de respuesta). Según dichos objetivos, la individualización se basa en una reducción hasta del 25% de la dosis habitual del paciente (cumpliendo dosis mínima 15 U/kg/14días) en caso de respuesta clínica óptima, o aumento hasta del 25% (cumpliendo dosis máxima 60 U/kg/14días) en respuestas subóptimas o nulas[8].

Caso clínico: optimización de TES mediante monitorización PK/PD

En el año 2021, el Hospital Doctor Peset de Valencia contaba con siete pacientes diagnosticados de EG1 en TES, seis de ellos en tratamiento con IMG y uno con VELA; las características biométricas y de dosificación de los pacientes y los costes asociados al tratamiento se muestran en la Tabla 2.

Paciente	TES	Edad	Peso	Sexo	Periodicidad	Ciclo	U/kg	Dosis (U)	Coste anual (€)
FIS	IMG	63	84	V	14	324	30	2800	216.238,67
AMC	VELA	42	79	V	14	212	30	2400	182.959,74
AMG	IMG	56	79	V	14	295	30	2800	216.238,67
RMM	IMG	49	74	V	28	65	30	2400	92.673,71
RMM	IMG	44	49	M	21	277	30	1600	82.376,63
CTI	IMG	61	41	M	14	179	20	800	61.782,48
JTI	IMG	59	95	V	14	312	50	4800	370.694,86

Tabla 2. Características clínicas, biométricas y de dosificación de los pacientes tratados con TES en 2021 y coste asociado.

Nuestro caso clínico es un varón de 40 años que acude a Hematología en octubre de 2009 derivado de la consulta de Reumatología por sospecha de enfermedad de Gaucher; como antecedentes se le había realizado previamente una reconstrucción de la cabeza del fémur en varias ocasiones, presentaba una dismetría en la cadera derecha y una prótesis en cadera izquierda. Cuando acude a la consulta el paciente no refiere problemas de deambulación, ni molestias digestivas; aunque sí presenta dolor crónico óseo y una sensación de plenitud post-prandial. En el momento del diagnóstico destaca por presentar trombopenia grave (plaquetas 38·109/L); esplenomegalia (bazo 22,6 cm) sin hepatomegalia asociada; un patrón de infiltración ósea con infiltración difusa en médula ósea de vértebras, pelvis y ambos fémures, infartos óseos en ambos fémures y osteonecrosis en cabeza femoral derecha; actividad enzimática residual de GBA1 del 16% (EG1: <30%); mutación en el gen GBA1 N370S; y un valor de quitotriosidasa de 1755 nmol/ml/h (VN: 4-76 nmol/ml/h). Al pasar las escalas de valoración de enfermedad global, se estratificó la EG1 como moderada, con una puntuación de 11/51 en el índice de gravedad de Zimran y 17/42 en el índice de severidad.
Ante diagnóstico de EG1 moderada, con enfermedad ósea grave, esplenomegalia y trombopenia grave se inició terapia enzimática sustitutiva a dosis de 45 U/kg/14d. Los objetivos terapéuticos para la valoración anual tras inicio de TES se establecieron basándose en la gravedad y la sintomatología al diagnóstico, estableciéndose en incremento de 1,5 veces el recuento de plaquetas, reducción de la esplenomegalia 30-50%, reducción del dolor óseo y prevención de nuevas lesiones, y descenso del valor de QT del 40-70%. En la valoración anual el paciente había alcanzado respuesta óptima a TES, con incremento del recuento de plaquetas, reducción de la esplenomegalia, descenso de los marcadores inflamatorios y QT, desaparición del dolor óseo (aunque con algún episodio de dolor osteomuscular generalizado) y mejoría radiológica del patrón de infiltración ósea.

En marzo de 2016 presenta respuesta no óptima a TES a dosis de 35 U/kg/14d, con mayor dolor óseo (dolor lumbar, cadera derecha y tibia izquierda), astenia, aumento volumen esplénico y disminución de plaquetas; escala GauSSI-1 de 15 puntos, principalmente por dominio esquelético. Para la individualización posológica de la TES, se midieron los marcadores de AEz como herramienta adicional en la toma de decisiones: Act75 fue del 41% (respecto al 100% que tiene un individuo sano) y Act75-0 del 29% (<58% del objetivo establecido). Se modificó el tratamiento con un aumento de dosis del 30% (45 U/kg/14d). Tras un mes de tratamiento con la pauta individualizada, se analizaron de nuevo los marcadores de AEz: la Act75 ascendió del 41% al 108% (es decir, la enzima que tendría un paciente sano), y la Act75-0 del 29% al 61%, alcanzando por tanto los valores establecidos como objetivo terapéutico. A los 8 meses de seguimiento el paciente presentó respuesta óptima al tratamiento, con aumento de las plaquetas, disminución del dolor óseo (reducción en escala EVA) y reducción de QT.

En la actualidad nuestro paciente lleva 297 ciclos de administración de IMG en 13 años y mantiene respuesta óptima a TES, con buena calidad de vida, ausencia de dolor óseo y biomarcadores en descenso. Desde el inicio del tratamiento el paciente no ha desarrollado nuevas lesiones óseas (mejoría radiológica estable), ha triplicado su valor de plaquetas (aunque mantiene leve plaquetopenia) y ha presentado una reducción de la esplenomegalia del 58%.

Perspectivas futuras

A pesar que los estudios a largo plazo de TES han mostrado un beneficio sostenido y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, se están investigando nuevos tratamientos para la EG que se encuentran aún en estadios muy iniciales, principalmente dirigidos hacia la terapia génica y a la terapia de refuerzo enzimático con chaperonas. Por una parte, se está visto de forma preliminar que la transferencia de vectores retrovirales del gen GBA1 en células madre hematopoyéticas de pacientes con EG1 aumenta la expresión de GBA1 humano en macrófa-

gos de ratón, aunque los resultados la terapia génica aún no son reproducibles en el ámbito clínico. Otra alternativa es la terapia de refuerzo enzimático con chaperonas, pequeñas moléculas que estabilizan la conformación de las enzimas necesaria para su actividad, facilitando la eficacia funcional de las enzimas mutadas. Se ha descubierto que el fármaco expectorante ambroxol puede actuar como chaperona para la GBA1 en células de Gaucher, especialmente para las mutaciones asociadas a formas neuropáticas de EG, pero el desarrollo de esta estrategia también se encuentra aún en estadios iniciales[2].

Bibliografía

1. Abed Rabbo M, Khodour Y, Kaguni LS, et al. Sphingolipid lysosomal storage diseases: from bench to bedside. Lipids Health Dis. 2021 May 3;20(1):44

2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017 Feb 17;18(2):441

3. Giraldo P, de las Guías GdT. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Med Clínica. 2011;137:55-60

4. Da Silva T, Juárez C, García J. Análisis de biomarcadores para el seguimiento de pacientes con enfermedad de Gaucher. Revista Biomédica. 2021;32(3)

5. Gras-Colomer E, Martínez Gómez MA, González Álvarez A, et al. 'Development and application to clinical practice of a validated HPLC method for the analysis of B-glucocerebrosidase in Gaucher disease'. J Pharm Biomed Anal. 2014 Mar; 91:123-30

6. Gras-Colomer E, Martínez-Gómez MA, Climente-Martí M, et al. Relationship Between Glucocerebrosidase Activity and Clinical Response to Enzyme Replacement Therapy in Patients With Gaucher Disease Type I. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Jul;123(1):65-71

7. Gras-Colomer E, Mangas-Sanjuán V, Martínez-Gómez MA, et al. Quantitative assessment of the exposure-efficacy relationship of glucocerebrosidase using Markovian elements in Gaucher patients treated with enzyme replacement therapy. Br J Clin Pharmacol. 2021

8. Pastores GM, Giraldo P, Chérin P, et al. Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. Curr Med Res Opin. 2009 Jan;25(1):23-37

MICOSIS FUNGOIDE

Tutor: Manuel Alós Almiñana · Residente: Antonio García Molina · Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción enfermedad

La Micosis Fungoide (MF) es el trastorno linfoproliferativo cutáneo primario (LCP) más frecuente, con una incidencia de 0,5-0,7 casos/100.000 habitantes. Los LCP se definen como linfomas no Hodgkin que presentan afectación cutánea sin evidencia de afectación extra-cutánea. Los LCP son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos que se clasifican en función del tipo celular afectado en LCP de células B y T (Tabla1)[1].

Linfomas de células T y NK
• *Micosis fungoide/s. Sézary*
• *Síndromes linfoproliferativos cd30+*
• Papulosis linfomatoide
• Linfoma anaplásico cd30+
• *Linfoma t subcutáneo «paniculitis-like»*
• *Linfoma cutáneo de células tγ/δ*
• *Linfoma nk/t extranodal «tipo nasal»*
• *Proceso linfoproliferativo similar a hidroa vacciniforme linfoma t periférico no especificado, otros*
• *Entidades provisionales*
• Linfoma cutáneo primario de células t cd8+ citotóxico epidermotropo agresivo
• Linfoma cutáneo de células t cd8+ indolente acral
• Procesos linfoproliferativos de células t cd4 pleomórficas pequeñas/medianas (provisional)
Linfomas de células B
• *Linfoma primario cutáneo centrofolicular*
• *Linfomas de células b de la zona marginal extranodales (incluye los de presentación cutánea)*
• *Linfoma difuso de célula grande «tipo piernas»*
• *Linfoma difuso de célula grande «otros»*
• *Linfoma de célula grande intravascular*
• *Entidades provisionales*
• Úlcera mucocutánea veb+

Tabla 1. Clasificación de la OMS de los LCP.

El diagnóstico de MF debe basarse en el cuadro clínico, hallazgos histopatológicos e inmunofenotípicos y en la clonalidad celular. Clínicamente el cuadro puede asemejarse a lesiones inflamatorias benignas y supone un reto para el dermatólogo. La MF clásica se desarrolla generalmente en 3 fases progresivas: fase de parches, fase de placas y fase de tumores. Sin embargo, no todos los pacientes desarrollan estas 3 fases o al menos no de forma progresiva[2].

Fase de parches

Clínica: Aparecen parches y zonas eritematosas asimétricas que pueden ir asociadas con atrofia o teleangiectasias. Generalmente estas lesiones son asintomáticas. Esta fase puede durar años y en ausencia de otros signos de progresión la supervivencia es similar a la población general.

Histopatológico: Los hallazgos histopatológicos de la MF en parches se caracterizan por la presencia de escasos linfocitos dispersos en las capas basales de la epidermis, acompañados de paraqueratosis focal, fibrosis de la dermis papilar y mayor número de linfocitos dispuestos en banda a lo largo de la unión dermoepidérmica. Así mismo, es posible observar la presencia de un infiltrado predominantemente linfocitario, de disposición perivascular, perianexial o subepidérmico, con presencia de eosinófilos y algunas células plasmáticas.

Fase de placas

Clínica: Presencia de placas delimitadas y a menudo pruriginosas, eritematosas y de color parduzco. Es frecuente la descamación y suele afectar a gran parte de la superficie cutánea. Además es frecuente que estas lesiones coexistan con lesiones típicas de MF en parches

Histopatológico: Las características del estudio histopatológico son similares a la fase de parches pero con un mayor densidad del infiltrado linfocitario, con distribución liquenoide. Este infiltrado se compone principalmente de linfocitos de pequeño tamaño con núcleo hipercromático y pleomórfico.

Fase de tumor

Clínica: La característica clínica fundamental de la fase tumoral es la presencia de tumores cutáneos, que a menudo coexisten con parches y placas. Los tumores alcanzan un importante crecimiento vertical y adoptan un color rojo/parduzco y con tendencia a la sobreinfección.

Histopalógico: Infiltrado linfocitario difuso que adopta una morfología nodular. Se caracteriza por linfocitos grandes y pleomórficos con núcleo hipercromático y nucléolo prominente.

Es importante destacar que para realizar un correcto diagnóstico histopatológico es necesario suspender las cremas a base de corticoides, así como, tratamientos inmunosupresores sistémicos entre 2-4 semanas antes de tomar la biopsia[3]. Para estandarizar el diagnóstico se ha propuesto un algoritmo diagnóstico teniendo en cuenta las características clínicas, histológicas y moleculares[3] (Tabla 2). El análisis inmunohistoquímico también tiene un papel importan-

te. La MF se caracteriza por un aumento de células T CD4+ por lo que el resto de linfocitos T se verán reducidos en porcentaje. En concreto la pérdida de expresión de CD7 es el hallazgo más característico.

Criterios	Puntuación
Clínica *Criterio principal* Parches y placas persistentes y/o progresivas *Criterios adicionales* Áreas no fotoexpuestas Variación en tamaño y forma Poiquilodermia	2 puntos si criterio principal y 2 criterios adicionales 1 punto si criterio principal y 1 criterio adicional
Histopatología *Criterio principal* Infiltrado linfocítico superficial *Criterios adicionales* Epidermotropismo sin espongiosis Atipia linfocitaria (células con núcleo grande, hipercromático e irregular o "cerebriforme")	2 puntos si criterio principal y 2 criterios adicionales 1 punto si criterio principal y 1 criterio adicional
Biología molecular Reordenamiento monoclonal del gen γTCR	1 punto si clonalidad
Inmunopatología < 50% de células T CD2+, CD3+ y/o CD5 < 10% de células T CD7+	1 punto si al menos un criterio

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico de MF basado en características clínicas, histológicas, y moleculares. Son necesarios 4 puntos para considerar el diagnóstico de MF.

Para terminar de definir la enfermedad hay que destacar que además de la MF clásica se describen numerosas variantes clínicas, pero sólo tres se consideran entidades independientes reconocidas por la OMS: MF foliculotropa (MMF), piel laxa granulomatosa y reticulosis pagetoide[4,5]. La reticulosis pagetoide y el síndrome de piel laxa granulomatosa son muy infrecuentes, mientras que la MF foliculotropa supone hasta un 10% de los casos de MF.

MF foliculotropa: La MF foliculotropa (MFF) es una variante clínico-patológica peculiar caracterizada por un tropismo preferente por el epitelio del folículo pilosebáceo. Puede asociarse con mucinosis folicular. Las lesiones suelen localizarse en la cara, cuello y tronco, y se manifiestan como pápulas foliculares agrupadas, quistes, comedones, áreas alopécicas y/o lesiones pseudotumorales.

Reticulosis pagetoide: La reticulosis pagetoide (RP) es una variante localizada de MF, caracterizada clínicamente por una o varias placas hiperqueratósicas generalmente en áreas distales de las extremidades, e histopatológicamente por un intenso epidermotropismo. Las

células neoplásicas presentan un fenotipo CD8+ o CD4+ y con frecuencia son CD30+. Debe diferenciarse de otros subtipos de LCCT agresivos con epidermotropismo prominente, ya que la RP es un proceso de evolución clínica indolente, proponiéndose la radioterapia localizada como el tratamiento de elección.

Para el estudio de diseminación se utiliza el sistema TNM modificado en el que se diferencian 4 grados de alcance tumoral:

T: Piel
T1: Placas, pápulas o parches eccematosos abarcando <10% de la superficie corporal. Puede subclasificarse en T1a (solo parches) o en T1b (placa +/-parches). T2: Placas, pápulas o parches eccematosos abarcando ≥10% de la superficie corporal.Puede sub-clasificarse en T2a (solo parches) o en T2b (placa+/-parches). T3: Uno o más tumores (≥1 cm de diámetro). T4: Eritrodermia abarcando ≥80% de la superficie corporal.
N: Ganglios linfáticos
N0: Ausencia de adenopatías periféricas clínicamente anormales: no se requiere biopsia. N1: Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch o NCI LN0-2. (N1a sin monoclonalidad/ N1b Monoclonalidad) N2: Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch 2 o NCI LN3 N3: Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN4; con o sin monoclonalidad. Nx: Adenopatías periféricas clínicamente anormales sin confirmación histopatológica.
M: Órganos internos
M0: Ausencia de diseminación visceral M1 Diseminación visceral (requiere confirmación histológica)
B: Sangre periférica
B0: Ausencia de enfermedad significativa en sangre periférica B1: Baja carga tumoral: >5% de los linfocitos en SP son atípicos pero sin criterios de B2 B2: Alta carga tumoral: >1000 células de Sézary por microL junto con la detección de una clona

Tabla 3. Clasificación TNM de MF y Síndrome de Sezary. Adaptada de (5).

El pronóstico de la MF es muy variable en función de varios parámetros. Si bien es cierto que el pronóstico es mejor que en los pacientes con SS y aunque muchos pacientes fallecen por progresión de la enfermedad, la mayoría lo hace por complicaciones infecciosas[4]. No obstante, la MF y el SS son síndromes relacionados y se considera el SS como una progresión de la MF con expresión de células malignas típicas, alargadas, con núcleo complejo "células de Sezary" en sangre periférica[6]. En las fases tempranas de la enfermedad los pacientes con placas (T1b/T2b) muestran peor pronóstico que aquellos con parches (T1a/T2a). En los estadios avanzados los factores de peor pronóstico son la presencia del clon neoplásico en sangre periférica (B0b) y la variante foliculotropa. Otros factores de riesgo identificados son la edad superior a 60 años y el incremento de LDH. En función de estos y otros criterios se ha propuesto un índice pronóstico (CLIPi)[7].

Opciones terapéuticas actuales y futuras

El tratamiento de la MF se fundamenta en 2 variantes de tratamiento en función del estadio de la enfermedad. Por un lado la terapia tópica o terapia dirigida a piel (TDP) y por otro el tratamiento sistémico. Cabe destacar que la única opción de tratamiento con intención curativa es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Algunas de las características clave del tratamiento de la MF son[4]:

· Hasta el 84% de pacientes se diagnostican en fases precoces de la enfermedad.

· El TDP es adecuado en las fases precoces.

· La falta de respuesta o progresión de la MF a un tratamiento no imposibilita la indicación de otro tratamiento considerado de la misma línea.

· El tratamiento agresivo en fases precoces de la enfermedad no mejora la supervivencia del paciente.

· El objetivo es conseguir un control satisfactorio del linfoma, consiguiendo la menor morbilidad posible.

		Línea	Estadio
Abstención		1ª	IA, IB, IIA
TDP	Esteroides tópicos	1ª	IA, IB, IIA
	Fototerapia PUVA	1ª	IA, IB, IIA
	Fototerapia UVB	1ª	IA, IB, IIA
	ICTE	1º	IIB, IIIA, IIIB
		2ª	IA, IB, IIA
	Mecloretamina tópica	1ª	IA, IB, IIA
	Radioterapia localizada	1ª	IA, IB,IIA, IIB, IVA, IVB
		2ª	IVA, IVB
Sistémicos	Alemtuzumab	1ª	IVA, IVB
		2ª	IVA, IVB
	Bretuximab vedotina	2ª	IA-IVB
	Fotoféresis	1ª	IIIA, IIIB
	Vorinostat	2ª	IB-IVA
	Romidepsina	2ª	IB-IVA
	Interferon-alfa	1ª	IIB,IIIA,IIIB
		2ª	IA, IB, IIA
	Mogamulizumab	2ª	IA-IVB
	Monoquimioterapia	1ª	IIB, IVA, IVB
		2ª	IIIA, IIIB, IVA, IVB
	Metotrexato dosis bajas	1ª	IIB, IIIA, IIIB
		2ª	IA, IB; IIA
	Retinoides	1ª	IIB; IIIA, IIIB
		2ª	IA, IB, IIA
	Alo-TPH	2ª	IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB

Tabla 4. Tratamiento de la MF.

Terapia Dirigida Tópica (TDP)

La TDP es la terapia dirigida a células neoplásicas localmente sobre la piel evitando así los efectos adversos sistémicos. Es tratamiento de primera línea en fases precoces y sirve en combinación en fases avanzadas.

Corticoides tópicos

El más utilizado es el propionato de clobetasol con el cual se obtienen tasas de respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP) del 63 y 31% de los pacientes en estadio T1. Pertenece a la clase más potente de corticoesteroides tópicos (grupo IV) y el uso prolongado puede provocar efectos adversos sistémicos como osteonecrosis, inmunosupresión sistémica y alteraciones visuales[8]. Las formas galénicas más oclusivas, como ungüentos o pomadas son más eficaces, no obstante, debe individualizarse la formulación más adecuada a cada paciente en función del tipo de piel, la gravedad de las lesiones o presencia de infección[9].

Mecloretamina tópica

Se tratata de una mostaza nitrogenada tópica. No está comercializada en España y por tanto debe adquirirse como medicamento extranjero (Ledaga ®; presentación en gel) o formularla. El efecto adverso (EA) más frecuente es la dermatitis de contacto alérgica (hasta en un 70% de los casos), aunque este efecto se reduce mucho si se formula con un excipiente anhidro (<10%). También existe riesgo de desarrollar carcinomas cutáneos, aunque se asocia a tratamientos con varias líneas de TDP y a la aplicación en la zona genital. En pacientes pediátricos se puede utilizar de forma segura.

Fototerapia PUVA

Fototerapia en baño de psoralenos e irradiación con ultravioleta A. Los pacientes en estadios precoces (IA o IB) responden favorablemente (95%). Los efectos adversos más frecuentes son eritema, náuseas y prurito derivados de los psoralenos. También se utiliza en el tratamiento de la psoriasis y se ha visto aumentada la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma en pacientes tratados a largo plazo. En monoterapia es de los tratamientos con menos gastos asociados.

Fototerapia UVB

Fototerapia de banda estrecha sobre 311-312 nm. Es más eficaz en las lesiones tipo mancha que en placas.

Tratamiento con radioterapia localizada

Principalmente se utiliza en el tratamiento precoz (estadio IA), tratándose de un tratamiento muy eficaz, con RC superiores al 95% y SLA a 10 años del 85-91% para lesiones únicas. Generalmente se utilizan dosis bajas 20-30 greys (Gy), y el volumen a tratar suele ser con un margen de 1-2 cm sobre la lesión. También se utiliza en el tratamiento paliativo de placas a dosis más bajas (4-8 Gy) con respuestas algo inferiores pero sin apenas toxicidad.

Irradiación cutánea total con electrones (ICTE)

Es una alternativa terapéutica útil en estadios más avanzados IIA-B y IIIA. Consiste en

una modalidad de tratamiento en la que los electrones son atenuados para tratar toda la superficie cutánea con profundidad limitada y predefinida. El tratamiento generalmente se tolera bien. Los efectos adversos son dosis dependientes y se limitan a piel, pelo y uñas. Puede aparecer alopecia, teleangiectasias, hipohidrosis o pérdida de uñas.

Tratamiento sistémico

A. Agentes inmunomoduladores

Retinoides y bexaroteno

Los retinoides son derivados de la vitamina A y existen a nivel endógeno, con efectos biológicos diversos en el organismo (desarrollo embrionario, regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular, etc) mediante la interacción con receptores específicos RAR (receptor del ácido retinoico) y RXR (receptores retinoicos X). Bexaroteno se une específicamente a receptores RXR y está comercializado en España (Targretin ® 75mg) para uso por vía oral con indicación para el tratamiento de formas avanzadas de LCTP refractarios l menos a una línea de tratamiento. La dosis de inicio es 300mg/m2 que puede modificarse en función de la respuesta y/o toxicidad. Se trata de un fármaco de acción lenta con una mediana en el tiempo de respuesta de 20 semanas, por lo que no se deben tomar decisiones sobre la respuesta antes de este tiempo. Existen reacciones adversas específicas como alteraciones del metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia e hiperolesterolemia) a veces con pancreatitis asociada. Aparece hipotiroidismo central en casi la totalidad de pacientes, por lo que se recomienda monitorizar estrechamente el nivel de lípidos y de hormonas tiroideas, así como iniciar tratamiento preventivo con hipolipemiantes y hormona tiroidea desde el inicio del tratamiento. Otros retinoides, como el etretinato o la isotretinoina, también se pueden utilizar aunque no tienen indicación específica.

Interferon alfa

El tratamiento con IFN alfa 2b es eficaz en pacientes con estadios localizados, en los cuales se utiliza como tratamiento de segunda línea. También es eficaz en estadios avanzados con lesiones tumorales. En pacientes con afectación extensa se puede plantear como tratamiento de primera línea consiguiendo remisiones bastante duraderas sobre todo cuando se combina con otros tratamientos con PUVA o tratamientos sistémicos como bexaroteno o quimioterapia. La dosis habituales en MF son entre 3-10x106 unidades sc 3 veces por semana. Los efectos adversos más frecuentes son mielosupresión, transaminitis, efectos pseudo-gripales y alteraciones mentales que son dosis-dependientes y que frecuentemente causan la interrupción del tratamiento. Es medicamento extranjero y actualmente no está disponible.

Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis (FQEC)

La FQEC está aprobada por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de la MF extensa y el SS basándose en un estudio no controlado que mostro una Tasa de respuesta global (TRG) del 64% con un 20% de RC, sin mostrar la toxicidad habitual de la quimioterapia sistémica (mielotoxicidad, efectos GI y alopecia). La SG fue de 4 años en pacientes cuya expectativa de vida no superaba los 2 años. La técnica consiste en la administración oral de 8-metoxipsoraleno (8-MOP), seguido de aféresis leucocitaria con irradiación UVA extracorpórea y reinfusión de las células al paciente. Actualmente no se administra 8-MOP y es una técnica reservada a pacientes con enfermedad circulante (sangre).

B. Anticuerpos monoclonales

Aletumzumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD52 (que se expresa en linfocitos T y B maduros, monocitos y células dendríticas sanas y se expresa en algunos subtipos de linfomas no Hodgkin), aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En LCPCT es eficaz y se utiliza en pacientes con MF eritrodérmica (T4), con enfermedad circulante (B1) y también en SS. La mayor toxicidad del fármaco es la mielotoxicidad con se asocia a infecciones severas que pueden limitar la continuación de tratamiento. Se recomienda monitorizar la carga viral (CV) de CMV semanalmente y tratamiento profiláctico con cotrimoxazol y aciclovir mantenidos al menos hasta 2 meses tras finalizar el tratamiento. Alemtuzumab no tiene la indicación pero se puede solicitar a través de un programa de acceso especial.

Brentuximab vedotina (BV)

Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-CD30 ligado a un agente antitumoral, la monometil auristatina. Los datos de eficacia son superiores a brentuximab o metotrexato (estudio ALCANZA) en pacientes en recaía o refractarios a una mediana de 4 tratamientos previos. La mejoría se observa para cualquier estadio TNM e independientemente de la zona de piel afectada. Además es posible el retratamiento con BV consiguiendo un 23% de tasas de respuesta. La toxicidad más frecuente es la neuropatía periférica que en el 86% de casos revierte sin necesidad de discontinuación del tratamiento

Mogamulizumab

Es un anticuerpo anti-CCR4 aprobado por FDA y EMA para MF/SS en recaída tras una o más líneas de tratamiento sistémico previas. Sin embargo sólo está financiado para el tratamiento de pacientes con síndrome de Sézary no candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y con expresión de CCR4 en la piel mayor o igual del 10%, si está disponible la determinación. En el tratamiento de la MF es más eficaz en estadios III/IV. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones infusionales, diarrea y exantema. Los EA más graves son celulitis, pirexia y trombopenia.

C. Quimioterapia

Metotrexato

La dosis más habitual son 25 mg semanales VO, con dosis máximas 75mg/semana para intentar reducir toxicidad. No obstante el ISLC/EORTC propone dosis entre 5-25 mg semanales.

Otros agentes quimioterápicos

En general la quimioterapia no es demasiado eficaz en comparación con la toxicidad que genera. La respuesta suele ser escasa y de corta duración y prácticamente todos los pacientes recaen a corto plazo. Gemcitabina y doxorrubicina liposomal tienen actividad en LCPCT con una tolerancia aceptable en monoterapia y TRG del 40%. En general se reservan para enfermedades agresivas y teniendo en cuenta que será necesaria otra estrategia posterior para mantener la respuesta.

D. Inhibidores de la histona deacetilasa

Romidepsina

Es un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa clase I, que también ha demostrado ejercer una activación intrínseca de la apoptosis celular. En los estudios pivotales fase 2 que le concedieron la aprobación por la FDA demostraron respuestas rápidas y duraderas. En España no está comercializado y se debería acceder a él mediante uso compasivo y solicitarlo como medicación extranjera.

Vorinostat

Vorinostat inhibe las HDAC de clase I y II y está aprobado también por la FDA en pacientes con LCP recidivante o refractario con TRG en torno al 30% en estudios fase 2. No obstante vorinostat se evaluó frente mogamulizumab siendo inferior a este tanto en TRG como en SLP. Los EA graves fueroncelulitis, embolia pulmonar y sepsis.

E. Fármacos en estudio

Pralatrexato

Es un citostático inhibidor de la hidrofolato reductasa y aunque no está aprobado en LCPCT es activo en pacientes con MF en recaída, refractarios y en casos con trasnformación a linfoma de célula grande. Los resultados son mejores en combinación con bexaroteno.

Inmunoterapia

Se ha demostrado que en la MF/SS existen alteraciones genéticas en las moléculas que componen el eje PD1/PDL1, por lo que son una potencial diana terapéutica. Se ha estudiado pembrolizumab en MF avanzada (IIB-IV) y en SS en un estudio fase II multicéntrico con 24 pacientes con SLP y SG estimadas a 1 año de 65 y 95% respectivamente.

Otros agentes no citostátios

Otros fármacos en estudios son los inhibidores de PI3K como duvelisib, inmunomoduladores (lenalidomida), inhibidores del proteasoma (bortezomib), tipifarnib y moduladores epigenéticos y otros hibidores de HDAC (panobinostat, belinostat).

Caso clínico

Descripción del caso

Paciente varón de 40 años con antecedentes de dermatitis atópica que es derivado al dermatólogo para control de lesiones cutáneas pruriginosas que refiere tener desde la infancia en la zona de cadera y glúteos. A la exploración se observa eritrosis y descamación de base generalizado con predominio en caderas. El paciente no refiere tratamiento salvo "ictiane" tópico (emoliente). Se extrae muestra de piel para análisis en **anatomía patológica**, en la que se observan dermis superficial infiltrada por linfocitos atípicos con focos de epidermotropismo y con predominio CD3 y CD8 (CD4 negativo). Con esta AP se inicia tratamiento con metilpred-

nisolona tópica y aerius ® y es derivado a hematología en el HCUV. El TAC en el momento del diagnóstico no revela adenopatías por lo que se confirma enfermedad localizada en piel.

Tratamiento con bexaroteno – 1ª línea

La actitud terapéutica inicial fue tratamiento tópico con corticoides más tratamiento emoliente y medidas higiénicas (baños de sol, aumentar lavados para evitar infecciones). No obstante, tras 3 meses de tratamiento sin mejoría de las lesiones se valora añadir tratamiento sistémico (PUVA vs bexaroteno) optando finalmente por tratamiento con **Bexaroteno 75 mg comp. (5 comprimidos al día/375mg)** obteniendo mejoría de las lesiones, aunque no se consigue la desaparición de las mismas. Obteniendo respuesta parcial y control de la enfermedad por lo que el paciente se mantiene en tratamiento durante 5 años.

Complicaciones del tratamiento con bexaroteno:
· Hipotiroidismo iatrogénico -> Controlado con levotiroxina
· Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia-> Tratado con fenofibrato 160 mg/día + atorvastatina 40mg/día

A los 3 años del inicio del tratamiento de bexaroteno se evidencia empeoramiento de las lesiones en placa (abdomen lado izquierdo, muslo derecho y zona lumbar) por lo que se añade tratamiento con imiquimod 5% 3aplicaciones/semana durante 5-6 semanas (pautado por dermatología)

Nota: Imiquimod es un fármaco inmunomodulador que tiene propiedades antivirales y antitumorales con indicación en carcinoma basocelular. No está incluido en las guías clínicas porque no existe gran evidencia (series de casos y estudios piloto con muy pocos pacientes). Pero dadas sus propiedades antitumorales puede utilizarse como adyuvante al tratamiento.

A los 4 años del inicio con bexaroteno 375mg/día hematología intenta bajar la dosis para mejorar el perfil lipídico y el hipotiroidismo. Esto conllevó un ligero empeoramiento de las lesiones que se controlan por parte de dermatología:
· Baños de sol (20 minutos – 3 días por semana)
· Emolientes
· Champú antipruriginoso para cueros cabelludos sensibles (sensinol ®)
· Diprosalic solución (betametasona 0,05% + ácido salicílico 2%)
Finalmente se concluye progresión de la enfermedad (estadio IIB) con afectación del 80% de la superficie corporal con eritrodermia y con AP que confirma la progresión "lesiones compatibles con MF con hiperplasia pseudoeritematosa epidérmica".

Tratamiento con IFN-alfa – 2ª línea

Se inicia tratamiento con IFN-alfa 4,5 MU lu-mi-vi y corticoides tópicos. Con IFN-alfa se consigue estabilización de la enfermedad a nivel cutáneo (sin placas infiltradas ni tumores) y sin afectación de ganglios linfáticos en los TAC de control. El tratamiento lo tolera bien.
A los 3 años del inicio del tratamiento se produce progresión de la enfermedad (T4; N1 // estadio IIIA): Eritrodermia con descamación, con aspecto poquilodérmico. Se decide iniciar tratamiento con PUVA.

Tratamiento con PUVA – 3ª línea

PUVA + metixopsoraleno 35 mg/2 días. El metoxipsoraleno es un fármaco fotosensibilizante que potencia la efectividad de la terapia con radiación UVA. Tras varios meses de tratamiento y escasa respuesta al tratamiento, se decide finalizar el tratamiento.

ICTE + BEXAROTENO – 4ª línea

Tras aumento de adenopatías se decide tratamiento con baño de electrones (irradiación corporal total con electrones) (en hospital general). Tras el tratamiento con el baño de electrones, la respuesta es muy buena y se decide reiniciar tratamiento con bexaroteno 225mg/día (asociando levotiroxina) y se consigue una clara mejoría clínica.

En 2019 se produce progresión cutánea y se solicita estudio de inmunofijación en SP donde se evidencian células de Sezary (pérdida de CD7 y CD26// 60% de CD4 // ratio CD4/CD8 = 1.6) Los criterios del paciente de progresión son:

- Clona T dominante por PCR
- Ratio CD4+/CD26 >30%

Ante progresión cutánea y hematológica se valoran alternativas terapéuticas y se decide tratamiento con **Brentuximab Vedotina**.

Tratamiento con Brentuximab Vedotina – 5ª línea

La tolerancia a Brentuximab es buena. Episodio de hiperglucemia que se controla con metformina 850 mg y control por su MAP.

Tras 6 ciclos de BV se realiza un estudio inmunohistoquímico en el que se evidencia progresión de enfermedad (N3 grado 3). Clínicamente se describe como eritrodermia con máculas y placas. Poiquilodermia en muslos y adenopatías axilares.

Tratamiento con Doxorrubicina Liposomal – 6ª línea

En este momento se plantea tratamiento de rescate (se valora mugamulizumab vs TPH) por lo que se inicia el estudio de HLA de sus hijos. Mientras tanto se decide tratamiento con **doxorrubicina liposomal** para control de la enfermedad. Incidencias durante el tratamiento con caelyx (total 6 ciclos administrados):

- Accidente isquémico transitorio en el contexto de trombofilia por la propia MF -> Anticoagulación ambulatoria (enoxaparina 60mg)
- Deterioro gasométrico con imágenes en TAC que plantean infección vs progresión de la enfermedad. El paciente ingresa y tras fibrobroncoscopia sin aislamientos microbiológicos y nuevo TAC se confirma progresión de enfermedad. Durante este ingreso requiere ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria y requerimiento de soporte vasoactivo. Tras la estabilización y con la evidencia de enfermedad no controlada se decide tratamiento con esquema ICE (etoposido 100mg/m2 d1-3//carboplatino AUC5 (800mg) d2// Ifosfamida 5000mg/m2 (mesna5000mg/m2) d2)

7ª y 8º línea con ICE y Br-GEMOX

Tras el alta se administra un ciclo más de ICE y se valora enfermedad mediante TAC, en el cual se evidencia nueva progresión: Administración de Br-GEMOX a la espera de aloTPH. Recibe 6 ciclos.

Búsqueda de donante aloTPH

Durante la búsqueda de donante se identifican donantes con compatibilidad 9/10 pero el paciente tiene anticuerpos anti-HLA por lo que se requiere alto grado de compatibilidad.

Se realiza la tipificación HLA de sus 3 hijos, de los cuales ninguno tiene compatibilidad óptima por reacciones cruzadas. Por lo que se optará por DNE:

· El donante final elegido es un donante no emparentado con compatibilidad (9/10) y (10/12)

Características TPH:

· Enfermedad de base: Micosis Fungoide trasnformada estadio IV (afectación pulmonar compatible con biopsia)
· Protocolo: TALOG DNE
· Situación pre TPH: Enfermedad estable
· Indice de comorbilidad
  - Charlson modificado (Sorror) 5 (3 DLCO, 1 DM, 1 AIT)
  - Karnofsky: 90%
· Acondicionamiento: Intensidad reducida
  - TT 5mg/kg DT
  - FLU 150mg/m2 DT
  - BU 6,4mg/kg DT
· Profilaxis EICH: Ciclofosfamida, sirolimus y MM
· Número de diferencias en el estudio HLA 1/10 y 2/12 pero HvG 11/12 y GvH 12/12 (permisivo missmatch)

Incidencias post-trasplante:

IFI posible EORTC 2019 (criterio clínico + radiológico) que mejora tras inicio del tratamiento antifúngico. Tratado inicialmente con anfotericina B liposomal y posteriormente con isavuconazol.

Mucositis grado 1 que evoluciona a grado 2 tras 48 horas. Inicialmente tratado con tramadol 50 mg/12h y posteriormente con perfusor de cloruro mórfico 20 mg, que se puede retirar tras 5 días por mejoría clínica

Sobredosificación de sirolimus con concentración 19,8 ng/mL tras inicio de tratamiento con sirolimus. Controlado con ajuste posológico y con posterior reducción al 50% tras inicio de isavuconazol.

Epistaxis bilateral en relación con trombopenia, que requiere de taponamiento por ORL y transfusión de plaquetas cada 24-48h. Se decide suspender HBPM hasta mejoría de trombopenia y epistaxis.

Estado actual post-trasplante

Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento por hematología y dermatología. A nivel hematológico la respuesta al trasplante es buena, mostrando quimerismo completo y sin lesiones tumorales en PET-TAC de control. A nivel cutáneo dermatología valora la aparición progresiva de nuevas lesiones en contexto de progresión cutánea vs EICH.

Mensajes clave

· La MF es una enfermedad de etiología hematológica con síntomas cutáneos y de evolución lenta.
· El control de la enfermedad y los síntomas requiere de un abordaje multidisciplinar, principalmente entre hematología y dermatología. El farmacéutico debe ser el tercer pilar clave para la conciliación del tratamiento y la educación al paciente en el curso de su tratamiento.
· Es importante comprender la terapia tópica, así como, apoyar al clínico en la decisión de utilizar una u otra formulación en función de la localización corporal de las lesiones o las características de las mismas.
· Dada la baja incidencia de la enfermedad la evidencia de los tratamientos es limitada. Algunos de ellos requieren gestión especial por ser medicamentos huérfanos (mogamulizumab) o extranjeros (mecloretamina).

Bibliografia

1. Pujol, R. M. & Gallardo, F. Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas. Actas Dermosifiliogr. 112, 14–23 (2021).
2. Muñoz-González, H., Molina-Ruiz, A. M. & Requena, L. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. Actas Dermosifiliogr. 108, 192–208 (2017).
3. Pimpinelli, N. et al. Defining early mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. 53, 1053–1063 (2005).
4. GELTALMO. GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO. (2021).
5. Willemze, R. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 133, 1703–1714 (2019).
6. Girardi, M., Heald, P. W., Wilson, L. D. & Radiology, T. The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032810 350, 1978–1988 (2009).
7. Benton, E. C. et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Eur. J. Cancer 49, 2859–2868 (2013).
8. FICHA TECNICA DECLOBAN 500 microgramos/g POMADA. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56530/FT_56530.html.
9. Zackheim, H. S. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol. Ther. 16, 283–287 (2003).

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Tutora: Isabel Gil Gómez · Residente: Roser Olives Casasnovas · Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Introducción de la enfermedad

La Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, adquirida y sistémica de las células madre hematopoyéticas. Tiene una incidencia inferior a 1 caso cada 100.000 habitantes y afecta igual en ambos sexos (1:1). La edad media de aparición son los 30-40 años y la supervivencia sin tratamiento es de 10-20 años[1,2].

A nivel fisiopatológico, la HPN es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas y su progenie celular que se origina al adquirir una mutación somática en el gen fosfatidil-inositol-glicano del grupo A (PIG-A), localizado en el brazo corto del cromosoma X. El producto de este gen, es requerido para el primer paso en la biosíntesis de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), glucolípido responsable de la unión de múltiples proteínas de la superficie celular a la membrana plasmática de las células hematopoyéticas. Como consecuencia, hay una reducción o ausencia de proteínas ancladas mediante GPI en la progenie de células madre hematopoyéticas afectadas. Algunas de estas proteínas, son el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55) y el inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRL (CD59), ambos, inhibidores fisiológicos del complemento. Su ausencia o deficiencia provoca la hiperactivación del sistema complemento, hemólisis de eritrocitos y activación de monocitos, granulocitos y plaquetas[1-4].

El diagnóstico actualmente se hace mediante ensayos de citometría de flujo que detectan con precisión la deficiencia o ausencia de proteínas ancladas mediante GPI en las células sanguíneas y define el tamaño de la población de células sanguíneas HPN, mediante el marcaje con anticuerpos monoclonales marcados fluorescentemente. Estos ensayos son de gran utilidad para el diagnóstico, clasificación y monitorización de pacientes con diferentes formas clínicas de la HPN[1,5,6,7].

Según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia actualizada en 2014, la citometría de flujo se deberá realizar en pacientes que presenten una o más de las siguientes manifestaciones: anemia aplásica con prueba de Coombs negativa, hemoglobinuria, trombosis sin causa aparente (en pacientes jóvenes, lugares inusuales, con evidencia de hemólisis y presencia de citopenia), disfagia intermitente o dolor abdominal si etiología clara con evidencia de hemólisis, aplasia medular, síndrome mielodisplásico hipoplásico o citopenias idiopáticas mantenidas en el tiempo[7].

Las series hematopoyéticas asiduamente analizadas son neutrófilos, monocitos y serie roja. Esta última puede subestimar el tamaño del clon debido a su corta vida útil de estos y/o por su dilución tras transfusiones de sangre de donantes no afectados[5,7].

Además, se deberá realizar una anamnesis para detectar signos y síntomas de hemólisis, anemia, trombosis; análisis de laboratorio que incluya hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta, haptoglobina, hemoglobinuria y hemosiderinuria, test de Coombs, función renal y perfil metabólico del hierro; aspirado de médula ósea para determinar anormalidades cromosómicas; biopsia medular; estudios de trombofilia; ecografía Doppler abdominal si existen trombosis y resonancia magnética craneal o angioTC si el paciente sufre cefaleas[1,7].

La clasificación de la HPN depende de la sintomatología y gravedad que presente el paciente. También se deberá valorar el grado de insuficiencia medular en pacientes con leucopenia o trombocitopenia. La clasificación es dinámica, por lo que un paciente puede evolu-

cionar de un tipo a otro a lo largo del tiempo y según la evolución de la patología[1,6].

a) HPN subclínica en pacientes sin hallazgos clínicos importantes, con un tamaño de clon menor (granulocitos ≤ 20% y serie roja normal), sin síntomas de hemólisis, recuento de glóbulos blancos y plaquetas normales o asintomáticos y morfología medular normal[1,6].

b) HPN hemolítica (clásica) en pacientes que existe hemólisis intravascular con sintomatología, tamaño de clon superior (granulocitos > 50% y serie roja variable), recuento de glóbulos blancos y plaquetas normal, leucopenia y/o trombocitopenia leve o asintomática y médula ósea con hiperplasia eritroide sin displasia significativa[1,6].

c) HPN asociada a otra patología hematológica, en estos pacientes el tamaño de clon es variable, existe sintomatología de hemólisis, leucopenia y/o trombocitopenia grave y sintomática y médula ósea con criterios de anemia aplásica grave o síndrome mielodisplásico de alto riesgo[1,6].

Las manifestaciones clínicas varían entre los individuos, la mayoría presentan anemia hemolítica, fatiga, ictericia u orina oscura. Otros, con menos frecuencia, sufren dolor de cabeza, disfagia, confusión, trombosis venosa en sitios atípicos, dolor abdominal, disfunción eréctil, insuficiencia renal o hipertensión pulmonar y neutropenia o trombocitopenia[1,3].

Un gran número de pacientes con HPN, tienen cierto grado de disfunción medular que puede ser de leve y asintomática a una hipoplasia grave.

Opciones terapéuticas actuales y futuras

El tratamiento de la HPN ha ido evolucionando hacia un régimen específico con inhibidores del complemento. Hasta 2007, el tratamiento era a base de medidas de soporte en pacientes sintomáticos o trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH alogénico) en pacientes con insuficiencia medular grave. Los pacientes asintomáticos eran vigilados y monitorizados para un mejor control evolutivo de la patología[1,3].

Aquellos pacientes con síntomas relacionados con la hemólisis, anemia, trombosis, eran tratados con medidas de soporte para reducir la sintomatología con hierro, ácido fólico o vitamina B12 según déficit de la anemia; anticoagulantes en pacientes con trombosis; transfusiones en pacientes con anemia grave (hemoglobina < 7g/dL) o corticoides en caso de crisis hemolítica durante periodos cortos para evitar sus efectos adversos[1,3].

Los pacientes con HPN con insuficiencia medular y transcurso grave de la enfermedad aun habiendo recibido tratamiento específico (SMD, leucemia aguda o AA) eran sometidos a TCH alogénico siempre que se tuviese un donante histocompatible y médicamente fuese posible[1,3].

A partir de 2007, con la aparición de los inhibidores del complemento, los pacientes sintomáticos con ciertos criterios clínicos, podían beneficiarse del tratamiento con estos fármacos. Actualmente, tanto eculizumab y ravulizumab, inhibidores del complemento C5, como pegcetacoplam, péptido pegilado contra el complemento C3, están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Eculizumab y ravulizumab están comercializados en España.

Eculizumab (Soliris®), es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2/4κ, producido por tecnología de ADN recombinante, que se une selectivamente a C5 (proteína del sistema complemento terminal), inhibe el complemento terminal y mantiene las fases iniciales de la cascada del complemento, que permiten la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos. Se logra un bloqueo de la activación de complemento terminal y la hemólisis intravascular[8].

El fármaco está indicado para el tratamiento de adultos y niños con HPN y síndrome he-

molítico urémico atípico (SHUa), tratamiento en pacientes adultos con Miastenia gravis generalizada refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina y en el trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4) con curso recidivante de la enfermedad[8].

La pauta posológica[8] para pacientes adultos o niños con peso superior a 40 kg con HPN es una dosis fija:

· Dosis de carga: 600 mg intravenosos semanales durante 4 semanas.

· Dosis de mantenimiento: 900 mg intravenosos quincenalmente a iniciar la siguiente semana de terminar la dosis de carga.

Se puede administrar en pacientes de edad avanzada y no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En insuficiencia hepática no se ha estudiado la seguridad.

En niños con peso inferior a 40 kg, se dosifica por peso corporal:

· 5 kg a < 10 kg: 300 mg la primera semana, 300 mg la tercera semana y a continuación, 300 mg cada 3 semanas.

· 10 kg a < 20 kg: 600 mg la primera semana, 300 mg la tercera semana y a continuación 600 mg quincenalmente.

· 20 kg a < 30 kg: 600 mg semanales durante tres semanas y a continuación 600mg quincenalmente.

· 30 kg a < 40 kg: 600 mg semanales durante dos semanas, 900 mg la tercera semana y a continuación 900 mg quincenalmente.

Una vez iniciado el tratamiento se deberá monitorizar para evaluar la eficacia y seguridad mediante hemograma completo, recuento de reticulocitos y LDH semanal durante la fase de inducción y después podrá ser mensual o bimensual; perfil metabólico del hierro (sideremia, transferrina, índice de saturación de la transferrina y ferritina) cada 3 meses; prueba de Coombs directa y anti-C3 cada 3-6 meses; función renal cada 3 meses y citometría de flujo anual. Cada 6 meses se revisará el beneficio del tratamiento según la mejoría clínica y los parámetros analíticos[1,7,8].

Ravulizumab (Ultomiris®)[1,9], es otro de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HPN, es un anticuerpo monoclonal IgG2/4κ, con el mismo mecanismo de acción que eculizumab y aprobado por la EMA y FDA. Comercializado en España desde junio de 2021, indicado para:

· Pacientes adultos y pediátricos con peso superior o igual a 10 kg con HPN que:

- Presentan hemólisis con síntomas clínicos de alta actividad de la patología.
- Patología estable tras al menos 6 meses en tratamiento con eculizumab.

· Pacientes con SHUa sin tratamiento previo o con eculizumab al menos durante 3 meses y que presentan respuesta a este fármaco.

La pauta posológica[9] en adultos se dosifica por peso corporal y consta de una fase de inducción (días 1 y 15) y una fase de mantenimiento con administración cada 8 semanas.

· ≥ 40 kg a < 60 kg: 2400 mg intravenosos los días 1 y 15, a continuación 3000 mg cada 8 semanas.

· ≥ 60 kg a < 100 kg: 2700 mg intravenosos los días 1 y 15, a continuación 3300 mg cada 8 semanas.

· ≥ 100 kg: 3000 mg intravenosos los días 1 y 15, a continuación 3600 mg cada 8 semanas.

En caso de la población pediátrica, también se dosifica por peso. En niños, la dosis de carga es única y la dosis de mantenimiento según el peso puede ser cada 4 o 8 semanas.

· ≥ 10 kg a < 20 kg: dosis de carga de 600 mg intravenosos y a continuación 600 mg cada 4 semanas.
· > 20 kg a < 30 kg: dosis de carga de 900 mg intravenosos y a continuación 2100 mg cada 8 semanas.
· ≥ 30 kg a < 40 kg: dosis de carga de 1200 mg intravenosos y a continuación 2700 mg cada 8 semanas.

En cuanto a efectos adversos, en general, los inhibidores del complemento se asocian a un mayor riesgo de infección o sepsis por *Neisseria meningitidis*, por lo que están contraindicados en pacientes con infección por neisseria no resuelta. En estos pacientes, se deberá vacunar tanto de Meningococo ACYW135 como del serogrupo B, dos semanas antes de la primera dosis del inhibidor del complemento. Si no se puede esperar y requiere la administración urgente del inhibidor del complemento, se deberá hacer una profilaxis antibiótica durante 2-3 semanas, hasta la inmunidad de la vacuna. También pueden provocar hemólisis extravascular (complemento C3 opsoniza los glóbulos rojos), dolor de cabeza, nasofaringitis, dolor de espalda y náuseas[1,7,8].

Existen otras terapias disponibles como medicación extranjera o en fase de estudio, entre ellas:

Pegcetacoplan (Aspaveli®), péptido pegilado que actúa contra la proteína del complemento proximal C3. El beneficio que presenta es la inhibición tanto de la hemólisis intravascular como extravascular. Está aprobado por la FDA y la EMA. La pauta posológica es 1080 mg subcutáneos dos veces a la semana (día 1 y 4)[1,10].

Este fármaco está indicado para pacientes adultos con HPN tratados durante al menos 3 meses con un inhibidor del complemento C5 y que continúa anémico. En este caso, se deberá continuar con el inhibidor del complemento C5 al menos durante 4 semanas tras el inicio con pegcetacoplan[10].

Existen otros fármacos todavía en fase de estudio como son el danicopan, inhibidor del factor D (vía alternativa del complemento) e iptacopan, inhibidor del factor B (vía alternativa del complemento). Ambos fármacos son de administración oral[1].

Caso clínico

Descripción del caso clínico

Paciente ecuatoriano de 31 años que en 1998 fue diagnosticado de Anemia aplásica, tratada con corticoides. Sin alergias conocidas y trabajador de la construcción.

En 2002 se le diagnostica HPN con tuberculosis pulmonar concomitante en otro hospital. En el diagnóstico, el análisis de laboratorio presenta una clara pancitopenia con función renal conservada, morfología de la médula ósea normal y en la biopsia medular presenta una médula ósea hipoplásica con hiperplasia relativa de la serie roja y aplasia de la serie granulocítica. Se le realiza la citometría de flujo donde se observa una débil expresión de CD55 y CD59 en hematíes y granulocitos que sugiere el diagnóstico de HPN.

Con el diagnóstico de HPN, se propone para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, pero finalmente se desestima por falta de familiar histocompatible, por lo que inicia el tratamiento de soporte con hierro, ácido fólico y transfusiones según niveles de hemoglobina. En caso de crisis hemolíticas, se le trata con corticoides (prednisona).

Se le actualiza el estado de vacunación, administrando las vacunas de Meningococo ACYW135, Haemophilus Influenzae B y Neumococo.

En 2010, el paciente llega a nuestro hospital donde se le realiza una analítica completa

de sangre y orina: hemoglobina 9,6 g/dL; reticulocitos 183 x 109/L; bilirrubina total 2,65 mg/dL; LDH 4326 U/L; hierro 50 g/dL; IST 13,4%; Capacidad de fijación del hierro 373 ug/dL; B12 303 pg/mL; ácido fólico 20 ng/mL; creatinina 0,63 mg/dL; proteinuria y hemoglobinuria.

Se le propone al paciente iniciar con eculizumab, pero desestima el tratamiento y continua con tratamiento de soporte oral con hierro, ácido fólico, transfusiones según niveles de hemoglobina y corticoides si crisis hemolítica.

De 2010 a 2013, el paciente requiere transfusiones sanguíneas aproximadamente cada dos meses, presenta períodos de epistaxis, orinas oscuras, ictericia y episodios de crisis hemolíticas. Los niveles de hemoglobina, LDH y recuento de reticulocitos que presenta durante estos años se observan en las gráficas siguientes:

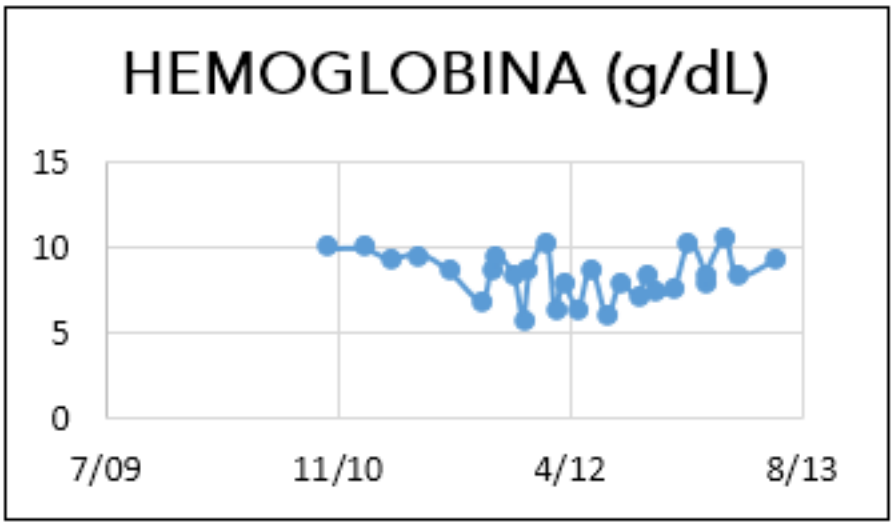


Figura 1. Niveles hemoglobina durante 2010 y 2013.

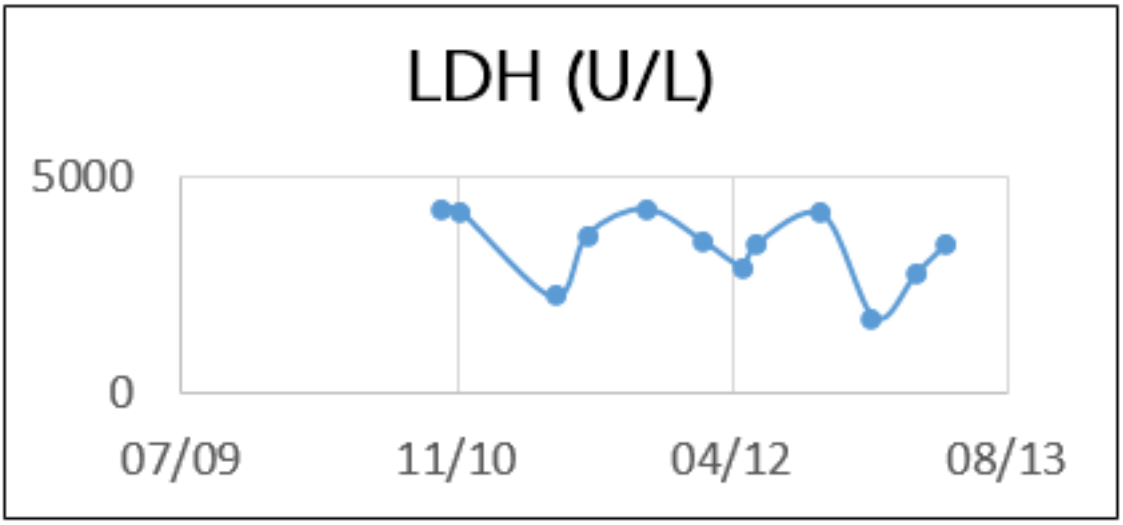


Figura 2. Niveles LDH durante 2010 y 2013.

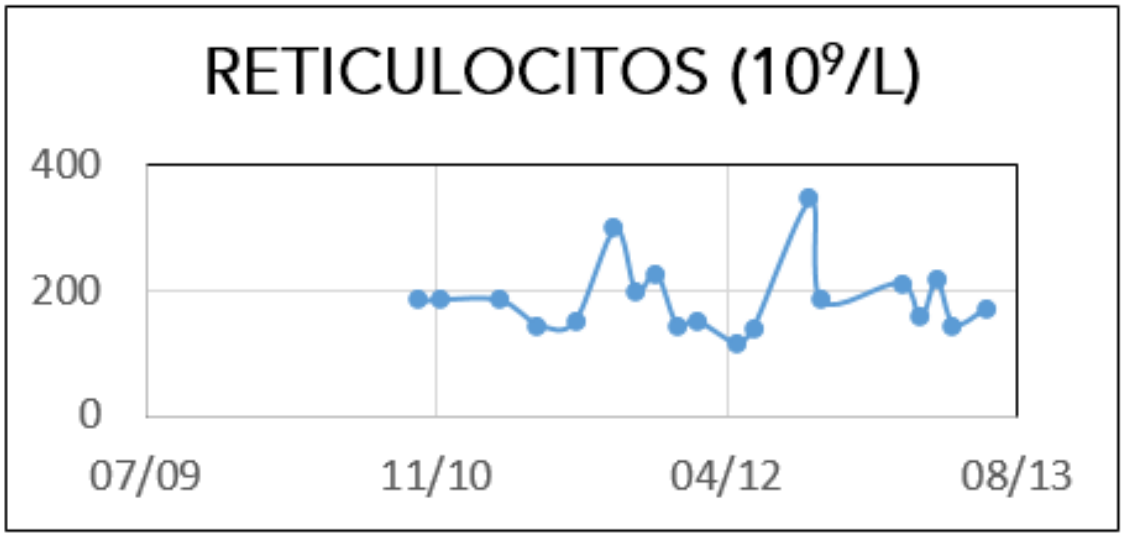


Figura 3. Niveles recuento de reticulocitos durante 2010 y 2013.

En 2013, tras crisis hemolíticas recurrentes y mal control de la patología, se decide iniciar eculizumab por lo que el paciente firma el consentimiento informado y se solicita al SAISE (subcomité especializado de medicamentos de alto impacto sanitario y económico) su aprobación. El SAISE evalúa estrictamente el diagnóstico de HPN, los datos analíticos y otras pruebas complementarias realizadas. A mediados del año 2013, se aprueba el uso de eculizumab.

Previo al inicio del tratamiento, el paciente recibió la vacuna de Meningoco B y fue actualizado el estado de vacunación según el calendario anual. Se inició con una dosis de 900 mg semanales intravenosos durante 4 semanas y a continuación 600 mg intravenosos quincenalmente.

Desde 2013 hasta a día de hoy, el paciente continúa con eculizumab 600 mg intravenosos quincenales. Desde el inicio del tratamiento con inhibidores del complemento, se ha estabilizado, ha reducido el número de transfusiones sanguíneas, ha estabilizado el grado de hemólisis y no ha presentado ningún efecto adverso a la medicación. Poco después de iniciar el tratamiento con eculizumab, volvió a trabajar, aumentó de peso y mejoró la tolerancia al esfuerzo.

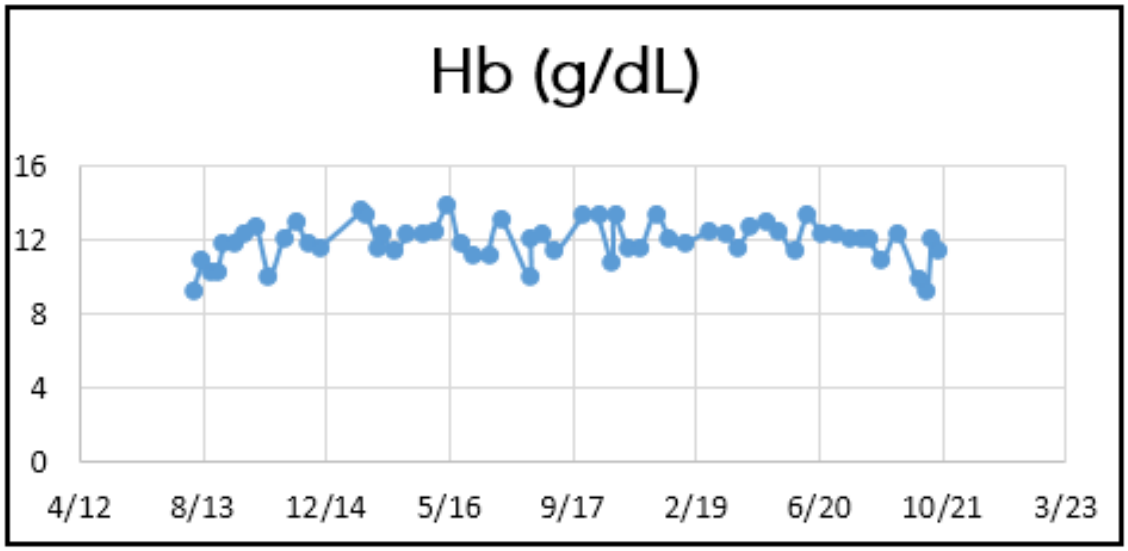


Figura 4. Niveles hemoglobina durante 2013 y 2022.

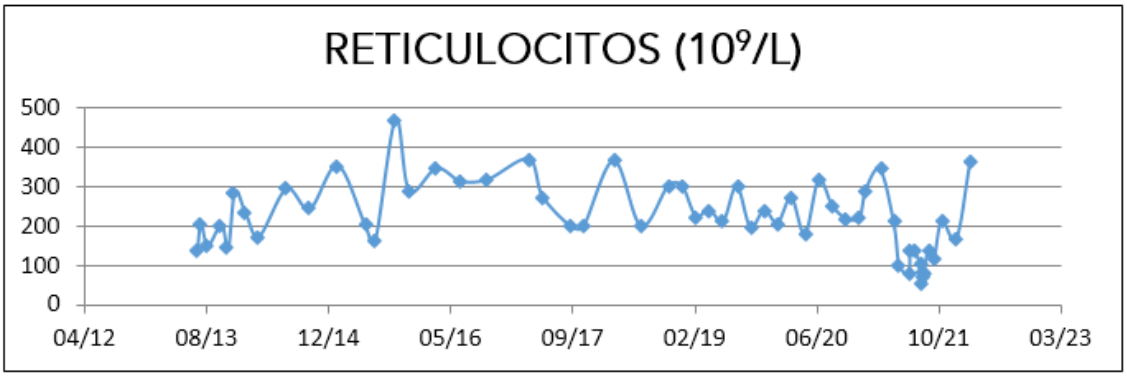


Figura 5. Niveles recuento reticulocitos durante 2013 y 2022.

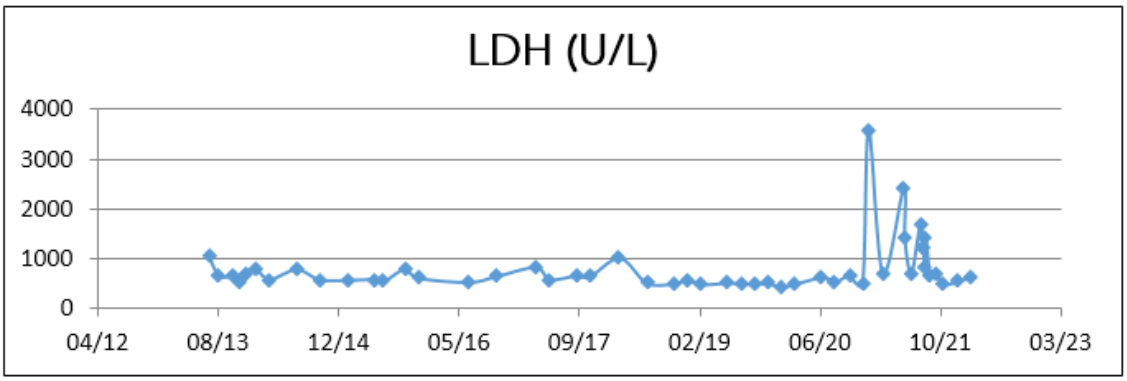


Figura 6. Niveles LDH durante 2013 y 2022.

Las descompensaciones que ha sufrido el paciente durante estos años han sido externas a la patología. En octubre de 2021, fue operado de colecistectomía laparoscópica, por lo que se programó la cirugía el día después de la dosis de eculizumab para evitar descompensaciones de la HPN.

Mensajes clave

· La HPN surge de una mutación somática adquirida en el gen PIG-A que causa una deficiencia de las proteínas ancladas a GPI e hiperactivación del sistema complemento.
· El diagnóstico se hace mediante citometría de flujo y se determina el grado de afectación con análisis de laboratorio (LDH, hemoglobina, reticulocitos…) y exámenes de la médula ósea.
· La sintomatología que presentan los pacientes es variable: anemia hemolítica, fatiga, disnea, trombosis, dolor de cabeza, insuficiencia medular…
· El tratamiento de elección es con inhibidores del complemento como eculizumab, aunque en la actualidad se han abierto nuevos horizontes con otros fármacos como ravulizumab, pegcetacoplan, danicopan e iptacopan.

Bibliografía

1. UpToDate® Robert A Brodsky, MD. (2021) Treatment and prognosis of paroxismal nocturnal hemoglobinuria. Review 2022.

2. Sahin, F., Ozkan, M. C., Mete, N. G., Yilmaz, M., Oruc, N., Gurgun, A., Kayikcioglu, M., Guler, A., Gokcay, F., Bilgir, F., Ceylan, C., Bilgir, O., Sari, I. H., & Saydam, G. (2015). Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American Journal of Blood Research, 5(1), 1–9.

3. Villegas, A., Arrizabalaga, B., Bonanad, S., Colado, E., Gaya, A., González, A., Jarque, I., Núñez, R., Ojeda, E., Orfao, A., Ribera, J.-M., Vicente, V., Urbano-Ispizua, Á., & Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. (2016). Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Medicina clinica, 146(6), 278.e1-7.

4. Brodsky, R. A. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 124(18).

5. Diagnóstico y seguimiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo Introducción. Catlab Informa. Butlletí nº 112- Desembre 2020

6. Morado, M., Subirá, D., López Rubio, M., & Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo. (2010). Hemoglobinuria paroxística nocturna: nuevos tratamientos y recomendaciones generales para su diagnóstico. Medicina clinica, 134(8), 369–374. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.09.026

7. Grupo de trabajo en HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2014.

8. Soliris®. Ficha técnica del medicamento. Consultada 30/03/2022 https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html

9. Ultomiris®. Ficha técnica del medicamento. Consultada 30/03/2022 https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191371002/FT_1191371002.pdf

10. Aspaveli®. Ficha técnica del medicamento. Consultada 30/03/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_es.pdf

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Tutor: Carlos Devesa García · Residente: Gabriel Martínez Orea · Hospital Vega Baja de Orihuela

Introducción de la enfermedad

La dermatomiositis (DM) es un tipo de enfermedad inflamatoria sistémica, perteneciente al grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas, que afecta mayoritariamente a nivel muscular y cutáneo.

Tiene un curso progresivo y lo más frecuente es el inicio subagudo de debilidad muscular simétrica que comienza siendo proximal hasta hacerse distal, mientras que en la analítica suele encontrarse elevación de enzimas musculares, como la creatinquinasa (CK). También puede aparecer disfagia y disfonía. No se ven afectados los reflejos musculares ni la capacidad sensitiva, lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial[1,2].

Las alteraciones cutáneas son fotosensibles y lo más llamativo es la aparición de un eritema facial de coloración violáceo, que suele acompañarse con cierto grado de edema y que afecta principalmente a los párpados de manera bilateral (exantema heliotropo). También destaca el signo de Gottron, que consiste en la aparición de unas pápulas moradas acompañadas de descamación en las articulaciones interfalángicas, aunque pueden aparecer sobre cualquier otra articulación.

Se ha demostrado que existe una asociación entre la dermatomiositis y el desarrollo de ciertas neoplasias (como el cáncer de páncreas, de ovario y de pulmón) especialmente cuando se presentan determinados autoanticuerpos. Algunos de estos son específicos de la enfermedad (Tabla 1), como los anti-TIF1-γ (previamente conocidos como anti-p155/140) que en adultos están relacionados con el desarrollo de neoplasias, mientras que en la DM juvenil se han relacionado con una forma más severa de la enfermedad, incluyendo calcinosis, refractaria al tratamiento[3].

Está catalogada como enfermedad rara y la incidencia anual se sitúa en torno a 5 casos por cada millón de habitantes. Es el doble de frecuente en mujeres y afecta tanto a niños como a adultos con dos picos de prevalencia, entre los 4 y 14 años y entre los 40 y 60[4].

Anticuerpos	Tipo	Asociación con neoplasias
Anti-Mi2	DM	Ninguna
	JDM	Ninguna
Anti-TIF-1 (anti factor transcripcional intermediario 1-γ; previamente anti-p155/140)	DM	Muy asociados con neoplasias
	JDM	Ninguna
Anti-MDA5 (anti proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma; previamente CADM-140)	DM	Ninguna
	JDM	Ninguna
Anti-NXP2 (anti proteínas de la matriz nuclear 2)	DM	Riesgo aumentado de neoplasias
	JDM	Ninguna
Anti-SAE (anti enzima activadora modificadora pequeña tipo ubiquitina)	DM	Desconocido
	JDM	Desconocido
DM, dermatomiositis en adultos; JDM, dermatomiositis juvenil		

Tabla 1. Anticuerpos específicos de dermatomiositis y su relación con el desarrollo de neoplasias[3].

Aunque su etiología es desconocida, se ha observado relación entre el desarrollo de DM y la presencia de determinados factores ambientales, genéticos e inmunes. La exposición a radiación ultravioleta, la infección por algunos virus, la ingesta de ciertos medicamentos y el tabaquismo se consideran factores ambientales que pueden activar el sistema inmunitario en pacientes genéticamente susceptibles, especialmente en aquellos con variaciones alélicas (como las producidas en el haplotipo 8.1). Además, algunas citoquinas como los interferones tipo 1 y 2 se encuentran reguladas al alza en estos pacientes. La activación del sistema del complemento o la presencia de autoanticuerpos no específicos y específicos de DM también están relacionados con el desarrollo de la enfermedad[3].

En 1975, Bohan y Peter[5] establecieron 5 criterios diagnósticos (Tabla 2): debilidad muscular simétrica y progresiva, biopsia muscular anormal, elevación en suero de enzimas musculares, cambios en el electromiograma y alteraciones dermatológicas. Siempre deben presentarse las lesiones cutáneas y con 3 criterios adicionales el diagnóstico sería definitivo, con 2 probable y con 1 posible. Hoy en día, estos criterios se utilizan como apoyo en el diagnóstico ya que se disponen de otras herramientas como la presencia de autoanticuerpos específicos de la enfermedad, que pueden facilitar el diagnóstico en ausencia de biopsia o en casos clínicos atípicos.

1. Debilidad muscular proximal y simétrica, que progresa durante semanas o meses, con o sin disfagia o afectación de los músculos respiratorios.

2. Biopsia muscular con evidencia de necrosis de las fibras tipo 1 y 2, fagocitosis, regeneración con basofilia, vesículas sarcolémicas con núcleos grandes y nucleolos prominentes. Atrofia con distribución perifascicular, variación en el tamaño de las fibras e infiltrado inflamatorio, con frecuencia perivascular.

3. Elevación en suero de enzimas musculares esqueléticas, particularmente de la CK y en ocasiones de aldolasa, LDH, AST y ALT.

4. Hallazgos característicos en la EMG: potenciales de unidades motoras polifásicas de corta duración y amplitud pequeña denominadas unidades miopáticas, fibrilaciones, ondas positivas, irritabilidad de la membrana muscular y descargas extrañas repetitivas de alta frecuencia

5. Manifestaciones cutáneas: exantema heliotropo, pápulas de Gottron.

Diagnóstico	Número de criterios	
Definitivo	3 o 4	+ lesiones cutáneas
Probable	2	+ lesiones cutáneas
Posible	1	+ lesiones cutáneas

CK, creatinquinasa; LDH, lactato deshidrogenasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa, EMG, electromiografía

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Bohan y Peter para dermatomiositis.

Opciones terapéuticas actuales y futuras

El tratamiento de elección inicial consiste en la combinación de glucocorticoides sistémicos e inmunosupresores a dosis altas. Suele emplearse la prednisona oral y en caso de una presentación aguda de la enfermedad con disfagia, disnea o debilidad muscular de rápida evolución, se pueden utilizar bolos de metilprednisolona durante 3 o 5 días. También pueden usarse corticoides tópicos para controlar los síntomas cutáneos. Entre los inmunosupresores más utilizados destaca metotrexato y micofenolato de mofetilo, sin que se haya observado diferencia en términos de eficacia entre ambos. Además, la combinación de los anteriores con un antipalúdico como hidroxicloroquina, mejora el control de los síntomas cutáneos[1].

No existe consenso respecto al momento adecuado en el que pasar a una segunda línea de tratamiento, aunque se suele recomendar esperar entre 3 y 6 meses o cuando exista recaída durante la retirada de los corticoides. Dentro de esta segunda línea encontramos fármacos como rituximab o la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).

En caso de fracaso a las líneas anteriores se pueden emplear otros inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, pudiendo administrar este último por vía tópica en aquellos

pacientes con lesiones cutáneas refractarias al tratamiento con corticoides tópicos. También se pueden utilizar otros fármacos como abatacept, azatioprina y ciclosporina.

Dado que las alteraciones cutáneas son fotosensibles, se recomienda el uso de fotoprotectores en los pacientes con DM. Además, la actividad física no se encuentra contraindicada y mejora la capacidad aeróbica de los pacientes.

Se está investigando el papel que tiene la vía de señalización intracelular JAK-STAT en el desarrollo de la DM[6]. Se conocen 4 tipos de proteínas JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2, las cuales se encuentran asociadas a receptores de citoquinas en forma de dímeros. La interacción de una citoquina con su receptor provoca su oligomerización y el acercamiento de las JAK asociadas hace que se fosforilen entre ellas. A continuación, las proteínas STAT, unos factores de transcripción, se unen al receptor de citoquinas por la cara citoplasmática y son fosforiladas por las JAK, lo que las activa. Tras esto, se desplazan al núcleo donde se unen al ADN y activan la transcripción de genes proinflamatorios.

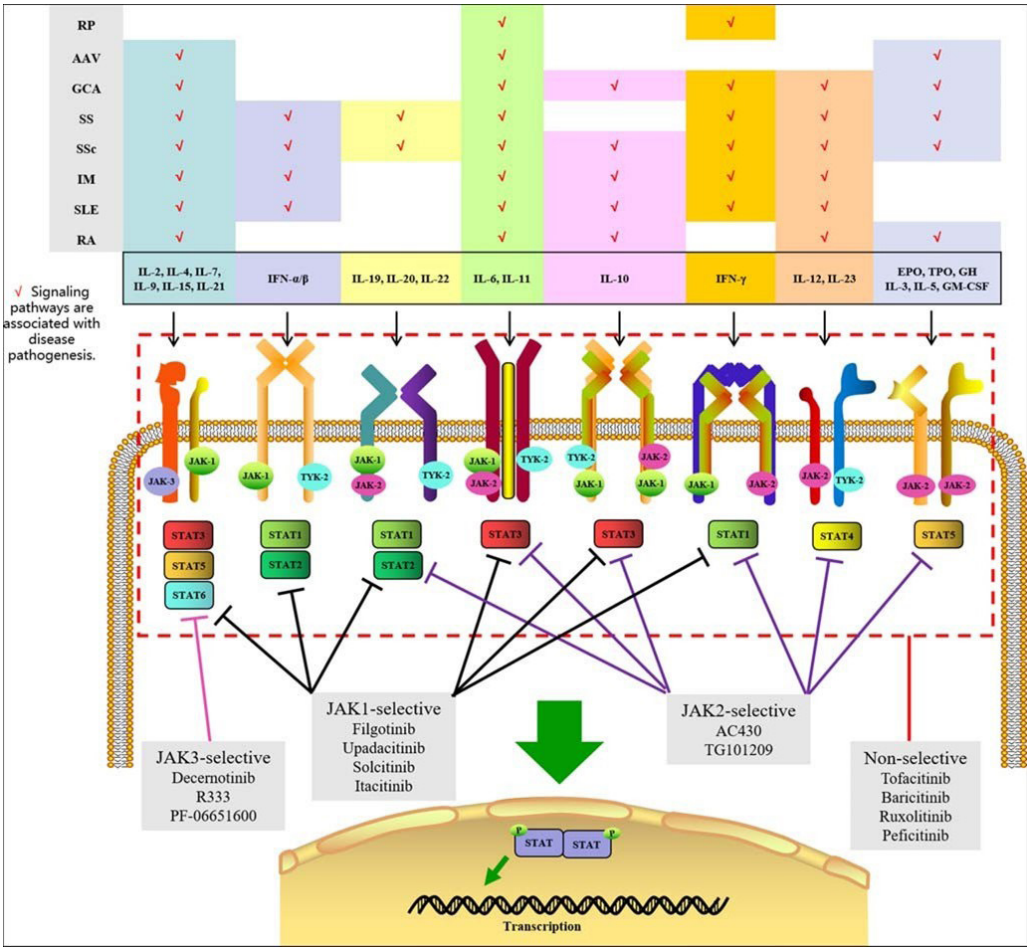


Figura 1. Descripción general de las vías de señalización de Janus quinasa (JAK) y los inhibidores JAK en enfermedades inmrias[7].

Tofacitinib es un inhibidor JAK-1 y JAK-3 de administración oral, autorizado en artritis reumatoide, que bloquea las señales de transducción producidas por las interleucinas 2, 4, 6, 7, 9, 15 y 21 y por los interferones I y II, cuya vía de señalización se encuentra sobre expresada en pacientes con DM.

El uso de inhibidores JAK de primera generación como tofacitinib en pacientes con DM han demostrado ser eficaces en casos refractarios de DM. No obstante, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, los estudios disponibles hasta el momento consisten en casos

clínicos o series de casos con pocos pacientes[8,9].

Actualmente se está desarrollando un ensayo abierto (NCT04966884) en el que se pretende reclutar a 20 pacientes con DM y que tiene por objetivo evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes portadores de anticuerpos anti-MDA5.

Caso clínico

Descripción del caso

Se nos presenta una mujer de 19 años, nacida en Paraguay sin alergias conocidas ni antecedentes de interés, que acude a urgencias en abril del año 2020 por presentar un exantema generalizado con lesiones cicatriciales, odinofagia, astenia y debilidad muscular que le dificulta caminar, subir escaleras y alzar los brazos mientras está tumbada.

En la exploración física, la paciente presentaba exantema heliotropo (Figura 2), rash cutáneo en el pecho, espalda y en los brazos (Figuras 3 y 4), pápulas violáceas hiperqueratósicas en las manos y en los brazos (Figura 5), y disfagia.

El análisis de sangre mostró una elevación de la creatinquinasa hasta las 5728U/L y la presencia de anticuerpos anti-TIF1-γ. Dado el sexo y la edad de la paciente, se solicitó valoración por el servicio de ginecología y se realizó un PET/TC para descartar una posible malignidad ovárica.

En la electromiografía se observaron datos sugestivos de irritación de la membrana muscular de distribución proximal en las extremidades, mientras que la resonancia magnética nuclear (RMN) confirmó la afectación muscular.

La paciente fue tratada con bolos de metilprednisolona a altas dosis durante 4 días y posteriormente con prednisona (0,5mg/kg/24h), micofenolato de mofetilo (MMF) (500mg/12h) y con hidroxicloroquina (200mg/12h). Tras una mejoría clínica en los síntomas cutáneos y musculares, la paciente fue dada de alta.

Figura 2. Exantema Heliotropo.

Figura 3. Rash cutáneo en el pecho.

Figura 4. Rash cutáneo en los brazos.

Figura 5. Pápulas de Gottron.

Tras 6 meses, durante la retirada gradual de la prednisona, la paciente experimentó un empeoramiento dermatológico y la reaparición de mialgias en los miembros inferiores, por lo que se inició el tratamiento con IGIV (2g/kg/mes), presentando una mejoría temporal. No obstante, 2 meses después sufrió otra recidiva y comenzó a ser tratada con rituximab.

En enero del año 2021 la paciente acude de nuevo a urgencias por presentar fiebre de 3 días de evolución, astenia, mialgias, y un empeoramiento en las lesiones cutáneas, por lo que se sustituyó MMF por tacrolimus, presentando una inadecuada respuesta al mismo.

Después de una evolución tórpida, en mayo de 2021 la paciente comienza a ser tratada con tofacitinib con una pauta posológica de 5mg/12h.

Medida de resultados en salud

El tratamiento con tofacitinib fue bien tolerado por la paciente, sin la aparición de efectos adversos. Cinco meses después no presentó ninguna recaída. Las mialgias remitieron, así como la debilidad muscular, permitiéndole realizar ejercicio de manera habitual. También se observó una mejoría en las lesiones cutáneas respecto al inicio del tratamiento con tofacitinib, especialmente en las manos (Figura 4).

En marzo del año 2022 (10 meses después) la paciente mantiene una buena adherencia al tratamiento y no ha vuelto a presentar debilidad muscular. Además, se ha podido retirar con éxito el tratamiento con corticoides y con tacrolimus, al mismo tiempo que se ha reducido la dosis de IGIV.

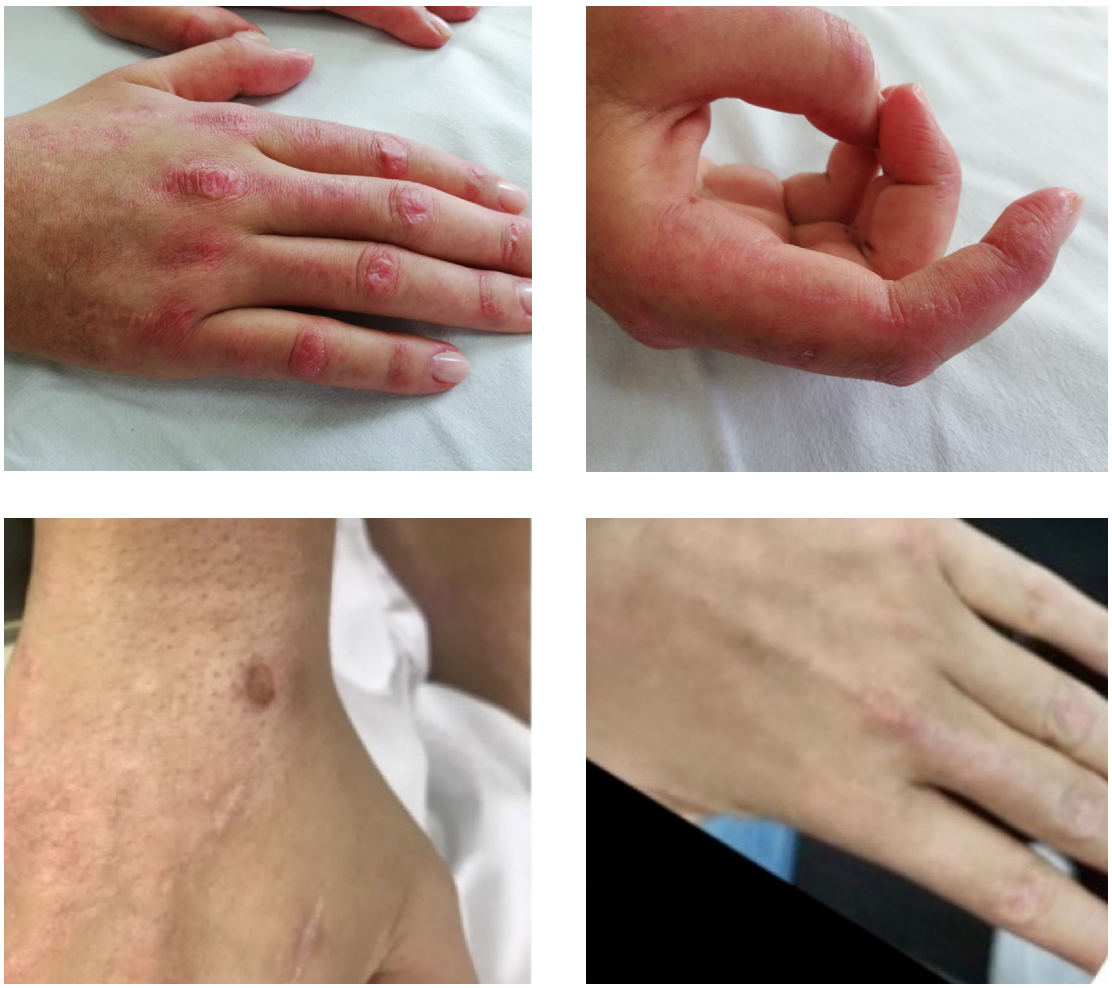


Figura 4. Cambio en las lesiones cutáneas tras 5 meses de tratamiento con tofacitinib. Las 2 imágenes superiores fueron tomadas al inicio del tratamiento y las 2 inferiores tras 5 meses de tratamiento.

Mensajes clave

· La DM es una enfermedad rara con un gran impacto en el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria.
· Puede afectar tanto a adultos como a niños y es el doble de frecuente en mujeres.
· Produce debilidad muscular simétrica y proximal, y lesiones cutáneas características, aunque también puede afectar a otros órganos.
· Está relacionada con el desarrollo de neoplasias.
· En el diagnóstico se tienen en cuenta diversos criterios clínicos como la exploración física, pruebas analíticas y de imagen.
· El tratamiento inicial de elección es la combinación de corticoides junto con inmunosupresores.
· El uso de tofacitinib en DM es útil, especialmente en pacientes refractarios.
· Es importante continuar investigando la utilidad de los inhibidores JAK en pacientes con DM.

Bibliografía

1. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. J Am Acad Dermatol. 2020 Feb 1;82(2):283–96.

2. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. Muscle Nerve. 2015 May 1;51(5):638–56.

3. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2020 Feb;82(2):267–81.

4. Vargas-Leguás H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí M, Pérez EH, Grau-Junyent JM, Martínez Gómez X, et al. Polimiositis y dermatomiositis: incidencia en España (1997-2004). Medicina Clínica. 2007 Nov 24;129(19):721–4.

5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975 Feb;292(7):344–7.

6. Paudyal A, Zheng M, Lyu L, Thapa C, Gong S, Yang Y, et al. JAK-inhibitors for dermatomyositis: A concise literature review. Dermatologic Therapy. 2021 May 1;34(3).

7. You H, Xu D, Zhao J, Li J, Wang Q, Tian X, et al. JAK Inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Dec;59(3):334–51.

8. Paik JJ, Casciola-Rosen L, Shin JY, Albayda J, Tiniakou E, Leung DG, et al. Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis: An Open-Label Pilot Study of Ten Patients. Arthritis Rheumatol. 2021 May;73(5):858–65.

9. Yu Z, Wang L, Quan M, Zhang T, Song H. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis: a pilot study and literature review. Rheumatology (Oxford). 2021 Apr;60(4):1700–7.

MUCOPOLISCARIDOSIS

Tutor: Maria Jose Company Albir · Residente: Alejandro Valcuende Rosique · Hospital Universitario de la Ribera

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que se generan por deficiencias enzimáticas, caracterizadas por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los glucosaminoglucanos (GAG) o mucopolisacáridos. Los GAG son cadenas largas de hidratos de carbono, muchos de ellos unidos a proteínas formando proteoglicanos. Estas moléculas se sitúan en la superficie de las células y en la matriz extracelular a la que aportan viscosidad e intervienen en la formación de los huesos, cartílagos, tendones, córnea, piel y tejido conectivo.

Los pacientes con mucopolisacaridosis no producen suficientes cantidades de alguna de las 11 enzimas requeridas para transformar estas moléculas en moléculas más sencillas, o producen enzimas que no funcionan correctamente, dando lugar a una acumulación progresiva de estas moléculas en los lisosomas de las células del tejido conectivo, incluido cartílago y hueso, así como en el hígado, bazo y vasos sanguíneos Esto produce daños celulares permanentes y progresivos, afectando a una gran parte de los órganos del individuo incluido el desarrollo mental.

Existen seis tipos de MPS (algunas de ellas con varios subtipos) que se diferencian, además de por el defecto enzimático, por el tipo de GAG acumulado, tal y como se muestra en la Tabla 1. Todas estas enfermedades son de herencia autosómica recesiva, a excepción de la MPS tipo II o enfermedad de Hunter, que está ligada al cromosoma X. La incidencia global se estima en 1/22.500 según las series.

De los seis tipos de MPS que existen, nos centraremos en la MPS tipo IV conocida como enfermedad de Morquio. Existen dos subtipos de Enfermedad de Moriquio: tipo A y tipo B, producidas por una acumulación de queratán sulfato y condroitín sulfato, respectivamente y con manifestaciones clínicas similares Este capítulo se centrara principalmente en la Enfermedad de Morquio Tipo IVA[1-3].

Tipo	Nombre y Subtipos	Defecto enzimático	Acúmulo
MPS tipo I	Hurler Scheie	α-L-iduronidasa	Dermatán sulfato y heparán sulfato
MPS tipo II	Hunter	Iduronato-2-sulfatasa	Dermatán sulfato y heparán sulfato
MPS tipo III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	Heparán-N-sulfatasa α-N-etilglucosaminidasa AcetilCoA-α-glucosamida acetiltransferasa N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	Heparán sulfato
MPS tipo IV	Morquio A Morquio B	Galactosamina-6-ulfatasa Beta-Galactosidasa	Queratán sulfato y Condroitín sulfato
MPS tipo VI	Maroteaux-Lamy	Arilsulfatasa B	Dermatán sulfato
MPS tipo VII	Sly	β-Glucuronidasa	Dermatán sulfato, heparánsulfato y condroitín sulfato

Tabla 1. Clasificación de las mucopolisacaridosis.

Enfermedad de Morquio tipo A[4]

La MPS tipo IVA (MPS IVA) o enfermedad de Morquio tipo A, fue inicialmente descrita en 1929 por el Dr. Luis Morquio en Uruguay al comunicar el caso de una familia con cuatro hermanos que presentaban una distrofia esquelética severa. Se trata de un trastorno hereditario autosómico recesivo causada por la deficiencia de la hidrolasa lisosoma Galactosamina-6-sulfatasa. La deficiencia de esta enzima acumula GAG como queratán sulfato y condroitina-6 sulfato en múltiples tejidos, principalmente hueso, cartílago, válvulas cardíacas y córnea, lo que lleva a una displasia esquelética devastadora con osificación incompleta y desequilibrio sucesivo del crecimiento. Se estima una incidencia media de un caso por cada 200.000 a 300.000 recién nacidos vivos.

Características clínicas

La MPS IVA puede manifestarse con una clínica grave con rápida progresión o con una clínica de progresión más lenta. La mayoría de los pacientes no presentan hallazgos clínicos distintivos al nacer. La forma grave suele manifestarse entre el primer y tercer año de vida y la forma lentamente progresiva puede no presentar manifestaciones clínicas hasta la niñez tardía

o la adolescencia. En ambas las manifestaciones iniciales varían y los individuos pueden presentar un o varios síntomas y o signos.

La displasia esquelética es la principal manifestación observándose en estos pacientes cifoescoliosis, genu valgum, baja estura, cuello y tronco cortos, pectus carinatum, coxa valga y dolor y rigidez de cadera (debido al colapso y aplanamiento del fémur proximal). La compresión medular es la afectación neurológica más importante debida a la displasia esquelética. La afectación de otros sistemas de órganos puede conducir a una morbilidad significativa, incluyendo compromiso respiratorio, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardíaca valvular, deficiencia auditiva, opacidad de la córnea, anomalías dentales y hepatomegalia. Es común la laxitud ligamentosa que resulta en articulaciones hipomóviles; sin embargo, se puede observar una disminución de la movilidad articular en las articulaciones grandes, incluidas las rodillas, las caderas y los codos. También hay rasgos faciales toscos, pero más leves que en otras mucopolisacaridosis y la capacidad intelectual no se ve afectada.

Los pacientes con formas graves de la enfermedad pueden fallecer por problemas respiratorios, complicaciones de la médula espinal cervical o por fallos de las válvulas cardíacas a los 20 o 30 años si no reciben tratamiento y hasta los 70 años de vida si presentan una forma leve de la enfermedad.

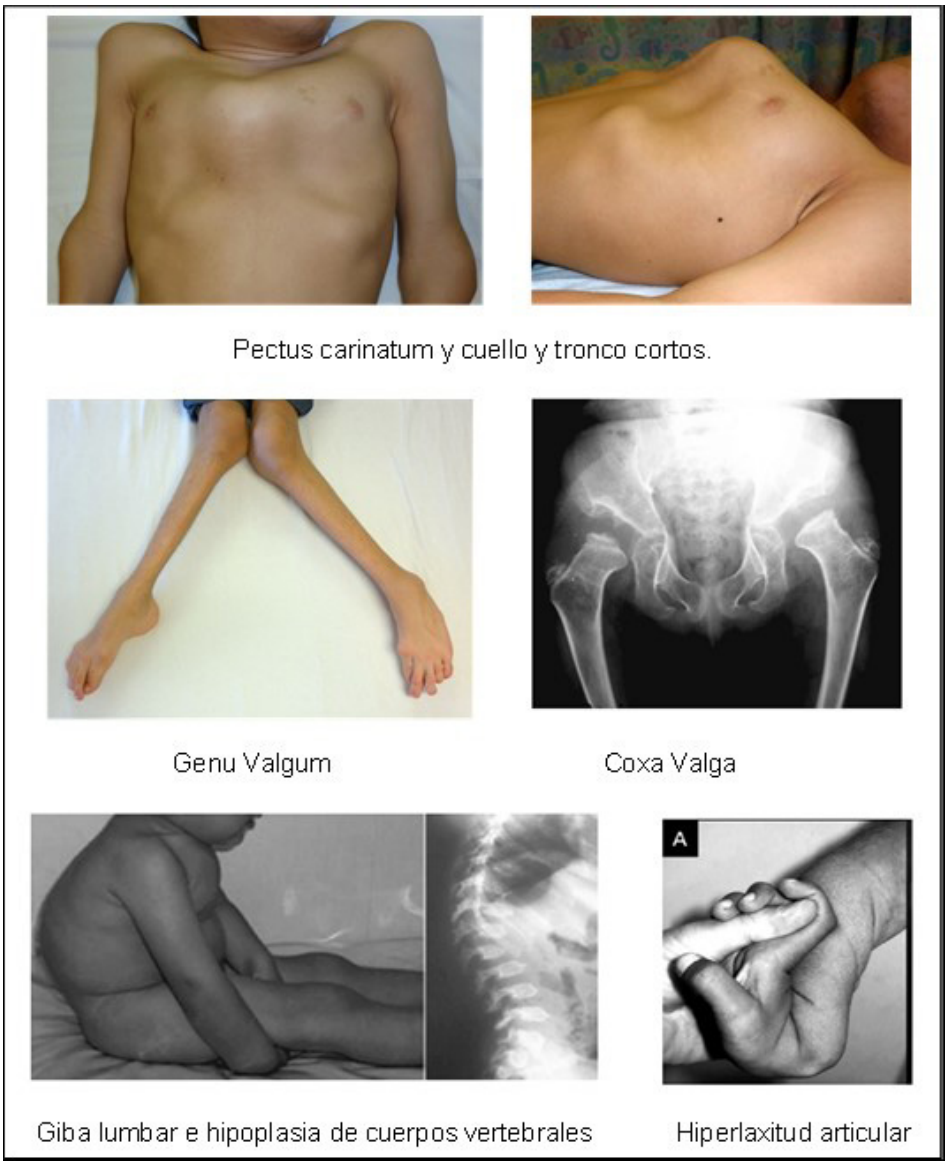


Figura 1. Manifestaciones Clínicas MP IVA. (Fuente: Debra et al.[4]; Politei et al[5]).

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Morquio A está basado en un conjunto de signos y síntomas clínicos, confirmándose posteriormente mediante pruebas radiográficas, bioquímicas y genéticas.

Las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente inician el proceso de diagnóstico diferencial. El análisis de los niveles en orina de queratán sulfato y condroitina-6 sulfato pueden orientar el diagnóstico que debe ser confirmado mediante la determinación de actividad enzimática baja GALNS en fibroblastos o leucocitos cultivados o mediante la identificación de variantes patogénicas bialélicas en GALNS en pruebas genéticas moleculares.

Manejo, tratamiento y seguimiento

La evaluación y el manejo de personas con MPS IVA requiere múltiples especialistas, coordinados por un médico especializado en el cuidado de personas con problemas médicos complejos.

El tratamiento de la enfermedad de Morquio A está basado en dos pilares: por un lado el tratamiento sintomático y quirúrgico de las alteraciones óseas y por otro lado la terapia de reemplazo enzimático.

El tratamiento sintomático pude requerir diferentes intervenciones quirúrgicas. Así se emplea la cirugía para corregir la mala alineación de las extremidades inferiores, la subluxación y/o el dolor de cadera, la inestabilidad de la columna cervical superior y/o la cifosis toracolumbar progresiva. La afectación de la válvula cardíaca puede requerir el reemplazo de la válvula. La obstrucción de las vías respiratorias superiores y la apnea obstructiva del sueño se tratan mediante la extirpación de las amígdalas. El estrechamiento de las vías respiratorias puede requerir la utilización de presión positiva y/o traqueotomía. En todas las cirugías el manejo de la anestesia se debe realizar por equipo experimentado y prestar especial atención a los riesgos secundarios a las anomalías de la columna vertebral y manejo de vías respiratorias difíciles.

En 2014 la EMA autorizo el primer tratamiento dirigido para la enfermedad de Morquio A: la terapia de reemplazo enzimático (ERT) con elosulfasa alfa. La elosulfasa alfa es una forma recombinante de la GALNS humana que llega hasta los lisosomas para ejercer su función: degradar GAG, como el condroitín sulfato y queratán sulfato, evitando su acúmulo celular. La dosis recomendada de elosulfasa alfa es de 2mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana en perfusión intravenosa de aproximadamente 4 horas de duración. Debe tenerse especial precaución con la posible aparición de anafilaxis y reacciones alérgicas graves, así como a otras reacciones asociadas a la perfusión. Es un fármaco bien tolerado que ha demostrado efectividad aumentando la distancia que los pacientes pueden caminar y mejorando la función respiratoria. Sin embargo, existen varias limitaciones: infusiones semanales con una duración de 4-6 horas, pequeña semivida del fármaco y elevado coste. Además, los pacientes tratados con ERT no han demostrado ninguna remisión de la displasia esquelética o de la patología ósea[6].

La experiencia de la terapia con células madre hematopoyéticas es limitada y no ha sido bien estudiada. La terapia génica y la terapia de reducción de sustrato se encuentran en ensayos preclínicos.

El seguimiento de estos pacientes incluye una examen físico cada 6 meses y una evaluación anual del dolor y parámetros de carga de enfermedad: pruebas de función pulmonar y cardiovascular, sistema musculoesquelético y nervioso (funcionalidad mala alineación, displasia/subluxación, cifosis, compresión medular, etc). La determinación de queratán sulfato en orina o GAG totales se recomienda cada seis meses.

Enfermedad de Morquio tipo B

La enfermedad de Morquio B, también llamada Mucopolisacaridosis IVB es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen GLB1 que conduce deficiencia de la enzima beta-galactosidasa. La deficiencia de esta enzima acumula GAG como condroitina-6 sulfato en múltiples tejidos, principalmente hueso y cartílago. Debido a que las manifestaciones clínicas de MPS IVA y MPS IVB son indistinguibles, se acostumbra medir la actividad de GALNS y GLB1 al mismo tiempo. Se trata de una enfermedad menos común que Morquio A con una prevalencia de 1:250.000-1.000.000 nacidos vivos. Clínicamente se trata de una fenocopia leve de la enfermedad de Morquio A al presentar el mismo tipo de displasia espondiloepifisaria que involucra partes trabeculares de huesos largos y la columna vertebral.

Actualmente la terapia de apoyo y manejo sintomático es la única opción de tratamiento disponible, siendo las cirugías ortopédicas el pilar de las terapias.

Caso clínico

Se trata de un varón de 16 años de edad que en el momento del nacimiento no presentó alteraciones ni malformaciones. A los dos años y medio de vida, tras una revisión rutinaria es diagnosticado de un soplo inocente. Un mes después, se detecta en una radiografía una espondilolistesis lumbar con un aparente déficit óseo en la vértebra L4. Ante este diagnóstico se realiza un TAC lumbar identificándose una alteración de la morfología de los cuerpos vertebrales de L2 y L3. Estos hallazgos sugirieron una malformación tipo hipoplasia anterior del cuerpo vertebral. Ante esas alteraciones, se realizó un estudio radiológico y en valoración multidisciplinar en el año 2009 en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe. La sospecha diagnóstica a los 4 años de edad era Enfermedad de Morquio En ese momento, las alteraciones que presentaba el paciente fueron las siguientes:

· A nivel craneal: macrocráneo, frente abombada, erupción dental irregular, dientes de leche pequeños, arcada mandibular pequeña, hipoplasia malar, párpados edematosos, ojos rasgados, labios carnosos, prognatismo, maloclusión, hipertrofia gingival. Hipoacusia moderada-severa en ambos oídos, orofaringe con asimetría amigdalar y otitis media serosa bilateral.

· A nivel torácico: hombros hacia delante, cuello corto, tronco corto en relación con las extremidades tórax abombado y cifosis dorsal.

· A nivel de extremidades superiores: leve limitación de los codos, muñecas laxas, dedos cortos y anchos con limitación de movilidad.

· A nivel de extremidades inferiores: pies planos con limitación de movilidad, rodillas prominentes con discreta limitación, dificultad para la marcha y deambulación característica.

Ante la sospecha de Enfermedad Morquio, para poder confirmar el dignóstico fue realizado un estudio enzimático con los siguientes resultados:

· Déficit enzimático del 96.8% de galactosa-6-sulfatasa respecto del valor estándar.

· Deleción 423-566 con pérdida completa del exón 5 del gen GALNS y mutación p.R386C en el exón 11 del gen GALNS.

Por todo lo mencionado anteriormente, el paciente es diagnosticado de Enfermedad de Morquio tipo A.

Abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico del paciente ha sido realizado tanto en el centro de referencia (Hospital Universitario y Politécnico la Fe) como en el de origen (Hospital Universitario de la Ribera) en tres ámbitos diferentes: sintomático, quirúrgico y reemplazo enzimático.

El tratamiento sintomático se debe a la displasia esquelética que sufre, la cual se trata de estabilizar mediante cirugías. Desde el diagnóstico, el paciente ha sido intervenido hasta la fecha en 3 ocasiones: dos intervenciones de columna (artrodesis) y una hemiepifisiodesis interna distal de fémur.

En octubre de 2015, con 10 años de edad, se inicia tratamiento de reemplazo enzimático con Vimizin® (elosulfasa alfa). En ese momento el paciente tenía un peso de 35.5 kg (situándose entre el percentil 25 y 50), una talla de 120.5 cm y estaba cursando cuarto de primaria con buen rendimiento escolar.

El paciente recibe tratamiento a dosis de 2mg/kg (21 viales de 5 mg) en infusión intravenosa semanal en una perfusión de 4 horas, siendo bien tolerada. Únicamente presentó un episodio de cefalea y mareo transitorio que se resolvió con la administración de Paracetamol y Metilprednisolona.

La administración del tratamiento se realiza en el hospital de referencia hasta marzo de 2020 en la que por solicitud de la familia se deriva al Hospital de la Ribera. Al no disponer el centro de hospital de día pediátrico, el paciente recibe el tratamiento en la sala de hospitalización.

Con motivo de la pandemia por COVID-19, se decidió de forma consensuada a nivel nacional, la infusión quincenal durante los meses de marzo a mayo para todos aquellos pacientes diagnosticados de MPS en tratamiento con elosulfasa alfa.

En cuanto a la administración del tratamiento, destacar que es administrado en el hospital hasta enero de 2022 (total dosis 316). A partir de entonces, se autoriza la administración domiciliaria del tratamiento, siendo el laboratorio el responsable del gasto económico de las infusiones domiciliarias a través de una empresa especializada del sector sanitario.

En cuanto a la eficacia terapéutica, destacar que los GAGs en orina se han reducido de forma notable con el paso del tiempo y el paciente ha sido capaz de realizar más metros en el test de la marcha de 6 minutos (Tabla 2).

Año	Gags en orina (mg/mmol)
2009	14,23
2014	9,22
2015	2,93
2016	7,09
2017	7,7
2018	3,4

Tabla 2. Concentración de GAGs en orina en función del tiempo.

Mensajes clave

· La enfermedad de Morquio tipo A es una enfermedad autosómica recesiva por lo que es imprescindible realizar un árbol genealógico de los familiares.
· Todas las MPS cursan con una displasia esquelética debido a la acumulación de GAGs, siendo la giba lumbar y la hiperlaxitud articular los síntomas más característicos de la enfermedad de Morquio.
· Se trata de una patología no curable y el tratamiento de elección se basa en la terapia de reemplazo enzimático con elosulfasa.
· Estos pacientes requieren de un abodaje multidisciplinar siendo fundamental la participación de la Farmacia Hospitalaria.

Bibliografía

1. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. Rev Chil Pediatr. 2016 Jul-Aug;87(4):295-304.

2. Yuskiv N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct GLB1-Related Dysostosis Multiplex. Int J Mol Sci. 2020 Nov 30;21(23):9121.

3. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. Int J Mol Sci. 2020 Feb 23;21(4):1517

4. Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. 2013 Jul 11 [Updated 2021 Jun 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

5. Politei J, Schenone AB, Guelbert n, Fainboim A, Szlago M. Enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. Arch. argent. pediatr. 2015; 113(4): 359-36

6. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elosulfasa alfa (Vimizim®). 2016.

ENFERMEDAD DE FABRY

Tutor: Marina Real Panisello · Residente: Iris León Murciano · Hospital General Universitario de Elda

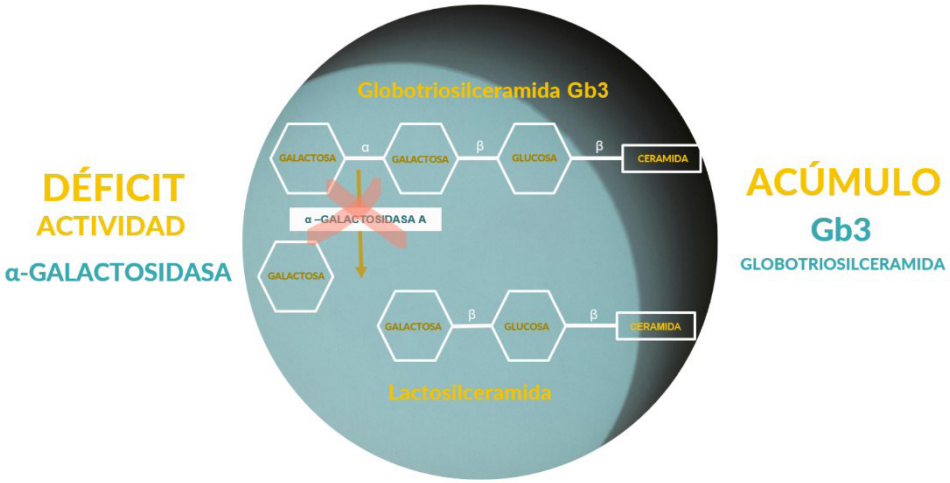
Introducción

La enfermedad de Fabry (EF), también denominada enfermedad de Anderson-Fabry es una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuente. La prevalencia estimada se encuentra entre 1:40.00 hasta 1:117.000 nacidos vivos.

Es un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X, de esta forma las mujeres portadoras del gen defectuoso transmitirán la enfermedad al 50% de sus hijos independientemente del sexo, mientras que los hombres portadores la transmitirán la enfermedad únicamente a sus hijas[1].

La enfermedad de Fabry está causada por una mutación del gen GLA, localizado en la banda Xq22.1 del brazo largo del cromosoma X. Los defectos en dicho gen son heterogéneos, habiéndose descrito más de 800 variantes. La mayoría son mutaciones puntuales (de cambio de aminoácido "missense" o generación de un codón de parada "nonsense"). Esta gran variedad de mutaciones permite explicar las variaciones clínicas de la enfermedad de Fabry[2].

La mutación producida en el gen GLA provoca una deficiencia en la actividad de la enzima que codifica, la alfa-galactosidasa A, también llamada melibiasa. Se trata de una enzima lisosomal que degrada lípidos complejos como los glucoesfingolípidos hidrolizando los grupos alfa-galactosil terminales.



El déficit de actividad de la alfa-agalsidasa A produce la acumulación progresiva de sus sustratos, como es el caso de la globotriaosilceramida (GL-3 o Gb3) y de su forma desacilada, la globotriaosilesfingosina (liso-GL-3 o liso-Gb3), en plasma, orina, y en una amplia variedad de células de todo el organismo, provocando el daño de los mismos[1,3].

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Fabry presenta manifestaciones clínicas muy heterogéneas y se caracteriza por una progresión lenta. Se han descrito dos formas de manifestación de la enfermedad. Por una parte, se encuentra el fenotipo clásico, observado casi siempre en varones sin actividad enzimática residual; y el fenotipo no clásico o atípico, también conocido como fenotipo de inicio tardío.

Los pacientes con EF clásica suelen presentar signos y síntomas característicos que aparecen en la infancia o adolescencia, existe afectación multisistémica y el perfil de manifestaciones se va modificando según la edad, por lo que suele haber una demora en el diagnóstico (aproximadamente 10-20 años).

La forma de inicio tardío se caracteriza por una evolución más variable, en la que las manifestaciones pueden limitarse a un solo órgano. Los varones con EF no clásica suelen tener cierta actividad enzimática residual y concentraciones más bajas de liso-Gb3 plasmática[4].

En el caso de las mujeres, debido al fenómeno de lionización, el espectro de la enfermedad va desde fenotipos asintomáticos o fenotipos leves de inicio tardío, hasta el fenotipo clásico grave[5,6].

A nivel renal, el acumulo del sustrato Gb3 puede producir cicatrices y fibrosis. La nefropatía se caracteriza por la presencia de proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico y progresión hacia la insuficiencia renal. Cabe destacar que el marcador inicial de nefropatía es la microalbuminuria.

Las manifestaciones cardíacas se deben fundamentalmente a la hipertrofia ventricular izquierda y a la progresión hacia la insuficiencia cardíaca. A este nivel también son frecuentes las alteraciones del ritmo cardíaco, trastornos de la conducción con bradicardia, bloqueos, etc.

A nivel cerebrovascular puede tener lugar la formación de trombos y con ello provocar un accidente isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular.

Por otro lado, las manifestaciones neurológicas se caracterizan por presentar mayor sensibilidad al frío y al calor en manos y pies principalmente, y a la aparición de polineuropatías sensitivas, que pueden dificultar los movimientos finos.

A nivel dermatológico, los angioqueratomas son altamente sugestivos, pero no patognómicos de la enfermedad de Fabry. Se producen por el acúmulo de la Gb3 en los vasos sanguíneos. Comienzan en la infancia o la adolescencia y se encuentran agrupados en la región glútea, umbilical, y muslos. Con el paso del tiempo aumentan en tamaño y número.

También son frecuentes la hipohidrosis o la anhidrosis, y se puede ver disminuida la producción de lágrimas y saliva.

En los niños aparecen frecuentemente las alteraciones dérmicas y la intolerancia al frío y calor. Además, se puede encontrar hasta en un 70% de ellos la presencia de córnea verticillata, la cual se trata de una anomalía a nivel ocular que se produce por depósitos de Gb3 hallados en las capas superficiales de la córnea.

En cuanto a las manifestaciones auditivas, las más frecuentes son el tinnitus y la hipoacusia; y a nivel gastrointestinal puede aparecer dolor abdominal, diarrea, saciedad temprana, estreñimiento y retraso del vaciado gástrico[2,3,7].

En la Tabla 1 se muestran las diferencias en las principales manifestaciones cínicas según el fenotipo de la enfermedad.

Características		Clásico	Atípico
Edad de inicio		4-8 años	>25 años
Edad media de muerte		41 años	>60 años
Manifestaciones	Angioqueratoma	++	–
	Acroparestesia	++	–/+
	Hipohidrosis/anhidrosis	++	–/+
	Córnea verticillata	+	–
	Enfermedad cardíaca	HVI/isquemia	HVI/miocardiopatía
	Enfermedad cerebrovascular	AIT/ACV	–
	Enfermedad renal	ESRD	Proteinuria/ ESRD

Tabla 1. Comparación de manifestaciones clínicas según fenotipo.

En cuanto a la mortalidad de la enfermedad, en el análisis de 2001 de una de las bases de datos internacionales de pacientes con enfermedad de Fabry (Fabry Outcome Survey (FOS)) se identificó como causa de muerte más frecuente el fracaso renal8. Un análisis posterior (entre 2001 y 2007) posicionó la patología cardiovascular como causa de muerte más frecuente[9]. A la misma conclusión se llegó con el análisis de la base de datos Fabry Registry en 2008. El cambio en la principal causa de mortalidad se ha relacionado con la aparición de terapias dirigidas contra la enfermedad de Fabry[10].

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se puede realizar mediante el estudio de la actividad enzimática. La actividad α-Gal A por sí sola es diagnóstica en los varones si es < 5% del intervalo normal. Cuando el nivel de actividad no es concluyente se deberá recurrir al diagnóstico molecular para identificar la mutación patogénica mediante secuenciación del gen GLA.

En las mujeres es preciso evidenciar la presencia de una mutación patogénica del gen GLA, ya que la actividad enzimática suele encontrarse dentro del intervalo normal debido a que presentan un gen normofuncionante.

En cuanto a la Gb3 y la liso-Gb3 se encuentran elevadas en pacientes varones con enfermedad de Fabry clásica, pero pueden estar levemente aumentadas o normales en pacientes con variantes tardías o en heterocigotas.

Por último, a nivel prenatal, el diagnóstico se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática, mediante test de ADN de las vellosidades coriónicas o mediante cultivo de células amnióticas[11,12].

Tratamiento

El tratamiento se centra en el empleo de la terapia dirigida (sustitución enzimática, chaperonas) y el tratamiento de las manifestaciones clínicas.

Como tratamiento dirigido, disponemos de la terapia de reemplazo enzimático (TSE), la cual consiste en proporcionar a los pacientes afectados la enzima deficiente alfa-galactosidasa A (alfa-Gal A).

Existen dos moléculas de alfa-Gal A humana recombinante disponibles: agalsidasa alfa (Replagal®), producida en una línea celular humana genéticamente modificada, y agalsidasa beta (Fabrazyme®), producida en una línea celular de ovario de hámster chino.

Ambos fármacos tienen indicación como TSE a largo plazo en pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry. En adultos y niños mayores de 7 años en el caso de la agalsidasa alfa, y mayores de 8 años en el caso de la agalsidasa beta.

La pauta posológica de agalsidasa alfa es de 0,2 mg/kg de peso corporal en semanas alternas mediante perfusión intravenosa durante 40 minutos. Mientras que en el caso de la agalsidasa beta su dosificación es de 1 mg/kg, con una infusión quincenal que se debe iniciar a un ritmo no superior a 0,25 mg/min (15 mg/h). Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores (en ascensos de 5mg/h).

Por lo general, ambos fármacos son bien tolerados siendo las reacciones adversas más frecuentes: náuseas, cefaleas, fatiga y reacciones infusionales.

Tanto la agalsidasa alfa como la beta son proteínas recombinantes, por lo que se espera el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con poca o ninguna actividad enzimática residual. El desarrollo de anticuerpos se suele producir en los 3 meses posteriores a la primera infusión[13,14,15].

En cuanto al tratamiento farmacológico con chaperonas, actualmente se encuentra disponible el migalastat (Galafold®). Las chaperonas son moléculas de bajo peso molecular con una distribución multisistémica. Estas se unen de forma selectiva y reversible a los sitios activos de algunas formas mutantes de la enzima alfa-galactosidasa A, cuyos genotipos sean mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

La unión del migalastat a la enzima estabiliza estas formas mutantes en el retículo endoplásmico y facilita su adecuada circulación hacia los lisosomas. Una vez en los lisosomas, el migalastat se disocia de la enzima y se restablece la actividad de esta, lo que conduce al catabolismo de la Gb3 y los sustratos relacionados.

El migalastat tiene indicación en adultos y niños mayores de 12 años portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. La pauta posológica es de una cápsula (123 mg) cada 48 horas. Es importante tomarla siempre a la misma hora y permitiendo un ayuno mínimo de 4 horas, es decir, no se deben consumir alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después tras la toma del fármaco. Esto es importante ya que, en presencia de alimentos, la absorción se puede ver reducida hasta en un 40%.

Este fármaco suele ser bien tolerado, aunque las reacciones adversas más frecuentes pueden ser cefalea, náuseas y dolor abdominal.

Cabe destacar que, dada su eliminación fundamentalmente renal, está contraindicado el tratamiento con este fármaco en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30ml/min) (15,16).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, estas deben ser tratadas con gabapentina, carbamazepina u otros anticonvulsivantes en el caso de afectación neurológica, antihipertensivos y antiagregantes en caso de afectación cardíaca; bloqueantes del sistema renina angiotensina en caso de proteinuria, etc.

Caso clínico

Varón de 50 años, exfumador, sin antecedentes conocidos de dislipemia, diabetes mellitus, ni hipertensión arterial. Madre fallecida a los 75 años por insuficiencia cardíaca y renal. Acude a urgencias en 2013 por presentar dolor torácico intenso (opresión retroesternal) y disnea asociada a mínimos esfuerzos. Se realiza electrocardiograma objetivándose ondas T negativas profundas en cara anterior y posterior ecocardiograma el cual muestra el ventrículo izquierdo no dilatado con fracción de eyección conservada. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se observó una hipertrofia del ventrículo izquierdo moderada con un septo de 16,6mm.

En el resto de las pruebas realizadas (bioquímica, hemograma y cateterismo) no muestran alteraciones.

Tras el periodo de hospitalización, el paciente es dado de alta con el diagnóstico de angor inestable de esfuerzo progresivo junto con miocardiopatía hipertrófica. Se le instaura tratamiento domiciliario con ácido acetilsalicílico y diltiazem. Derivándose a consultas externas de cardiología para su seguimiento.

En el año 2015, durante la consulta programada con cardiología, el paciente refiere cansancio crónico y mantenimiento del dolor torácico relacionado con el esfuerzo. Las pruebas solicitadas revelan un aumento de la hipertrofia del ventrículo izquierdo a 18,2mm en la RMN y ligera microalbuminuria.

Ante el aumento de la hipertrofia se solicita estudio genético para la búsqueda de mutaciones relacionadas con la miocardiopatía y se deriva al paciente al servicio de nefrología para estudio de la microalbuminuria.

El estudio genético detecta la variante c.713G>a;p.Ser238Asn en el gen GLA. Dicha variante está descrita en la Base de Datos de Mutaciones de Genes Humanos como variante patogénica relacionada con la enfermedad de Fabry.

Por su parte, el servicio de nefrología solicita, entre otras pruebas, biopsia renal y determinación de la actividad enzimática alfa-galactosidasa.

La biopsia renal informa de depósitos de Gb3 y mínima fibrosis, siendo el resultado de la actividad enzimática de 0,1 µmol/L/h (2,0-11,7), adicionándose al tratamiento cardiológico candesartán como nefroprotector.

Dichos resultados, junto con el estudio genético, confirman el diagnóstico de enfermedad de Fabry.

El caso se expone ante el Comité de la Enfermedad de Fabry del Departamento de Salud de Elda, constituido por dirección médica y facultativos pertenecientes a los servicios de nefrología, cardiología y farmacia. Debido a la alta prevalencia de la enfermedad en el departamento cuya variante mayoritaria de fenotipo atípico es la c.713G>a;p.Ser238Asn, en el año 2016 se constituyó dicho comité en el cual se valoran todos los casos seleccionando el tratamiento más adecuado bajo criterios de efectividad, seguridad y eficiencia.

El comité evalúa el caso y se decide inicio de tratamiento en el año 2016 con terapia sustitutiva enzimática, concretamente con la molécula alfa-agalsidasa.

En revisión efectuada en 2018 y tras 2 años en tratamiento con TSE, el paciente refiere ligero empeoramiento de la clínica con disnea a moderados esfuerzos y dificultad significativa para la movilización, detectándose en la RMN un aumento de la masa del ventrículo izquierdo (231,59 g). En cuanto a la función renal se mantiene conservada, aunque con un ligero aumento de la microalbuminuria.

Por otro lado, el paciente es derivado a neurología por manifestar calambres en piernas y manos que le dificultan los movimientos finos, diagnosticándose de polineuropatía sensitiva y añadiéndose a su tratamiento habitual eslicarbazepina.

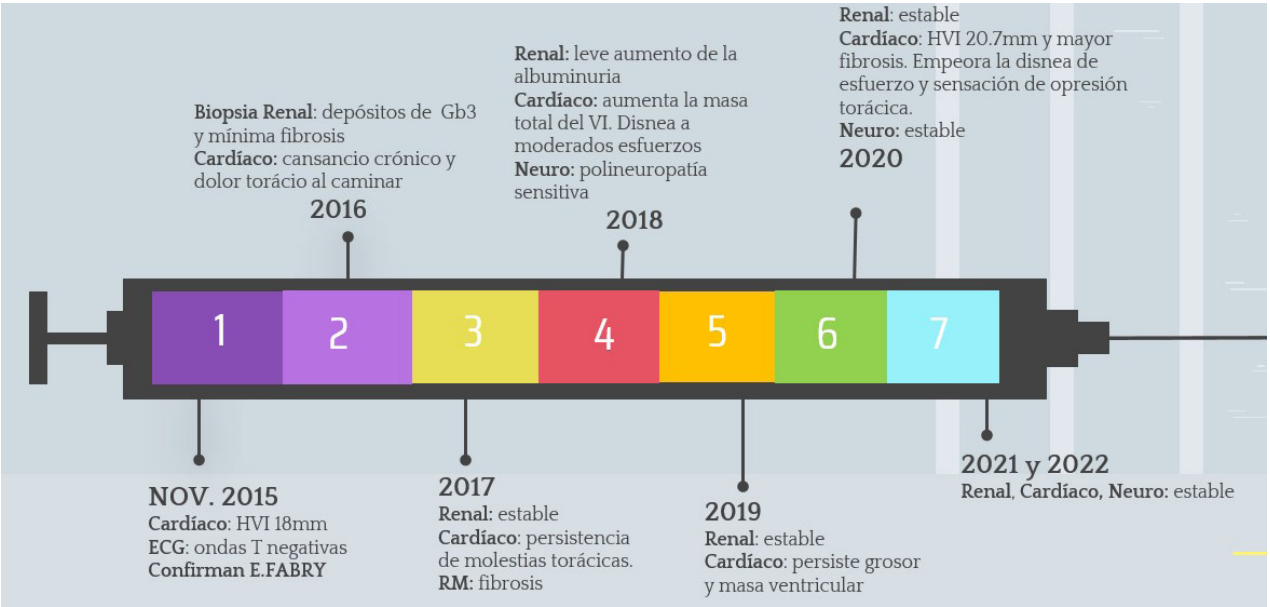


Figura 1. Evolución cronológica. Abreviaturas: ECG: electrocardiograma, HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo, VI: ventrículo izquierdo.

El caso es reevaluado en 2018 por el Comité de Enfermedad de Fabry, acordándose el cambio a agalsidasa beta (única alternativa disponible en aquel momento) dada la progresión de la enfermedad y la sintomatología del paciente.

En 2019 se añade a su tratamiento habitual empaglifozina para el manejo de la clínica cardíaca y renal.

En el año 2020 se produce un ligero aumento de la sintomatología (disnea de esfuerzo y sensación de opresión torácica). La RMN muestra un aumento de septo a 20,7mm.

En la actualidad, el paciente continúa en tratamiento con agalsidasa beta, refiere la misma sintomatología, manteniéndose estable a nivel cardíaco, renal y neurológico.

En la Figura 1 se representa de forma cronológica la evolución clínica del paciente.

Para concluir, como se puede apreciar en las figuras 2, 3 y 4, el parámetro bioquímico de microalbuminuria mejora con el cambio de agalsidasa alfa a agalsidasa beta. La tasa de filtración glomerular (TFG) se mantiene dentro de los parámetros normales con ambos tratamientos. En los depósitos de Gb3 se aprecia una disminución en ambos periodos de tratamiento, más acusado en el caso de la terapia con agalsidasa beta. En la actualidad no existen estudios que relacionen los niveles de Gb3 con la eficacia de tratamiento, solo se ha podido demostrar una relación de dichos niveles con la gravedad de la enfermedad.

En cuanto a la evolución cardiológica se ha evidenciado una progresión continua de la afectación cardiaca, paralela a la sintomatología del paciente.

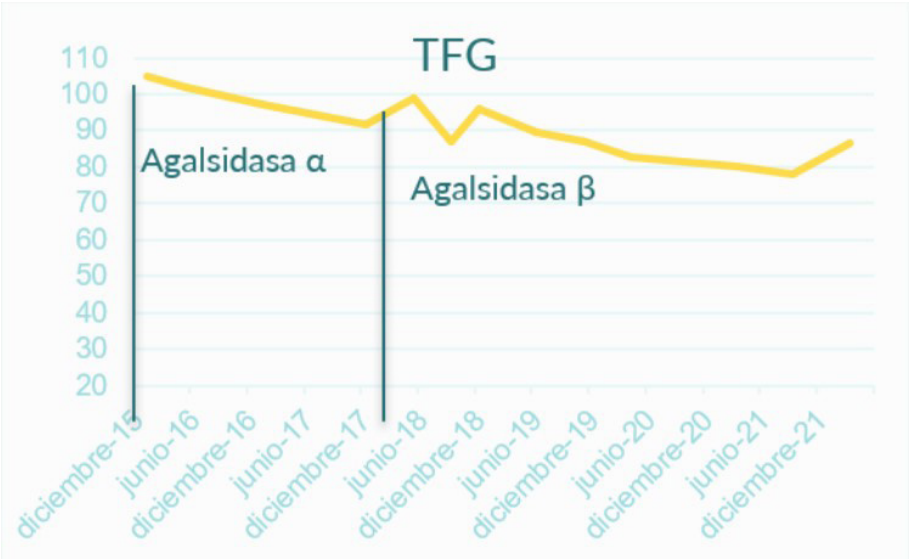


Figura 2. evolución de la tasa de filtración glomerular. Abreviaturas: TFG: tasa de filtración glomerular (mL/min/1.73m2).

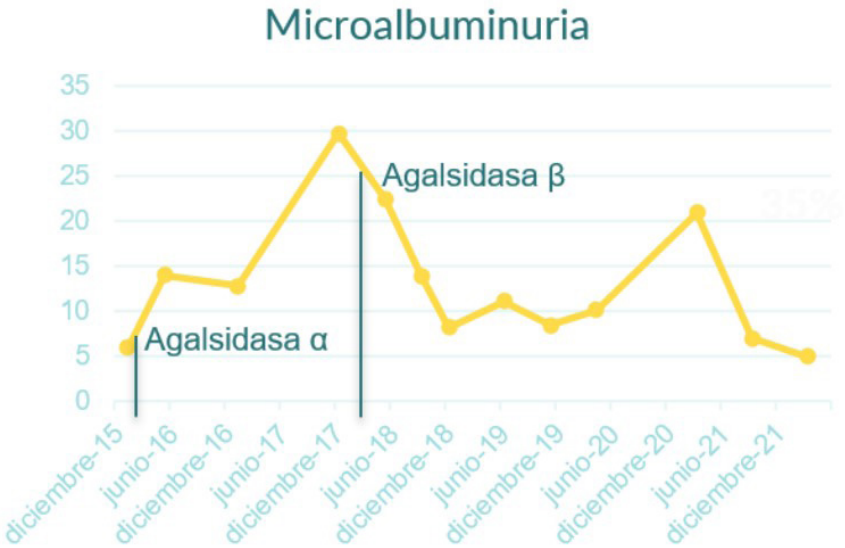


Figura 3. Evolución de la microalbuminuria.

Figura 4. Evolución de los depósitos de Gb3.

Bibliografía

1. Desnick R. J, Iannou Y.A., Eng CM. α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease, in:C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly, D.Valle (Eds.),The metabolic and molecular bases of inherited disease,8th ed.,McGraw-Hill, NewYork,2001,pp.3733–3774.

2. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416-27.

3. Germain DP. Fabry disease, Orphanet. Orphanet J Rare Dis. 2010 Nov 22;5:30.

4. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1631-41.

5. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagete AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 2016 Jan;89(1):44-54.
8. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al.

6. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. Mol Genet Metab. 2008 Feb;93(2):112-28.

7. Neumann et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de fabry. Medicina (Buenos Aires). 2013; 73: 482-494.

8. Mehta et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004;34(3):236-42.

9. Mehta et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. J Med Genet 2009;46:548–552.

10. Walked et al.Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. Genet Med 2009:11(11):790 –796.

11. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. J Inherit Metab Dis. 2011 Apr; 34(2): 509.

12. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. Biochim Biophys Acta. 2011 Jan;1812(1):70-6.

13. Replagal®. Ficha Técnica del medicamento. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01189001/FT_01189001.html.

14. Fabrazyme®. Ficha Técnica del medicamento. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01188004/FT_01188004.html.

15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de migalastat (Galafold®) en pacientes con enfermedad de Fabry IPT, 7/2018. V1 Fecha de publicación: 12 de marzo de 2018.

CASOS CLÍNICOS DE

EERR

FARMACIA HOSPITALARIA COMUNIDAD VALENCIANA

provalentia Telf.: +(34) 963 734 690 · inscripciones2@provalentia.com