

Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



TOMO IV ENFERMEDADES RARAS

Coordinado por:

Sergio Plata Paniagua
María Garrigues Sebastián
Ana Valladolid Walsh

Servicio de Farmacia



**GERENCIA
DE ATENCIÓN INTEGRADA
DE ALBACETE**

Acreditado por:



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN CASOS CLÍNICOS

Desde la perspectiva
de las Guías de Práctica Clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



Acreditado por:



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

TOMO 4

ENFERMEDADES RARAS

SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ALBACETE



© Contenidos: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Albacete

Edición, maquetación e impresión: Iberoprinter

www.iberoprinter.com

ISBN: 978-84-608-7717-2

Depósito Legal: S. 203-2016

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA
EN CASOS CLÍNICOS**

**TOMO 4
ENFERMEDADES RARAS**

Coordinado por:

Sergio Plata Paniagua
María Garrigues Sebastián
Ana Valladolid Walsh

Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Albacete

PRÓLOGO

El reto de dar visibilidad a las enfermedades raras es una necesidad en el que todos nos debemos sentir implicados. Un cambio que no es estadístico sino humanístico y donde la personas son el centro del sistema.

Por otro lado, aunque son enfermedades con una baja incidencia, su tratamiento constituye todo un reto para los sistemas sanitarios y para los profesionales implicados en su manejo. Los fármacos que se utilizan para estas enfermedades, los medicamentos huérfanos, presentan una gran complejidad en la adquisición, elaboración, dispensación y seguimiento de resultados en salud. Todo ello, sumado a un elevado impacto económico para los hospitales que aumenta la presión sobre los profesionales sanitarios.

Por tanto, las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos constituyen todo un reto para los farmacéuticos de hospital. En este sentido, la formación en enfermedades raras es una de las áreas con más necesidad de especialización, por lo que el desarrollo de nuevos materiales que contribuyan a adquirir nuevas competencias profesionales y a mantenerlas actualizadas es una excelente oportunidad para el farmacéutico de hospital en su desarrollo profesional.

El capítulo del libro “Atención Farmacéutica en Casos Clínicos: Enfermedades Raras” supone una oportunidad perfecta para fomentar la especialización en el abordaje de los pacientes con enfermedades raras y demuestra una vez más el papel protagonista que el farmacéutico de hospital puede desarrollar en su área de trabajo.

Enhorabuena a los autores, coordinadores y revisores por el gran trabajo realizado, y un especial agradecimiento por el gran esfuerzo que la obra denota. Gracias a los conocimientos recogidos en este libro, la práctica profesional de los farmacéuticos de hospital se verá enriquecida en el área de enfermedades raras, hecho que sin duda, repercutirá positivamente en el paciente.

JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

*Presidente de la Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria
Octubre 2015*

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

TOMO 4: ENFERMEDADES RARAS

Enfermedad de Behcet 9

Autores: Lidia Recuero Galve, Julia Sánchez Gundín, Marta Llorente Serano. Revisor: Caridad Martí Gil. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Enfermedad de Fabry..... 23

Autores: Elisa Zamora Ferrer, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, Teresa Gómez Lluch.

Revisor: Patricia Araque Arroyo. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna 33

Autores: María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante

Revisor: Raquel Lozano Toledo. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Enfermedad de Menkes..... 47

Autores: Sergio Plata Paniagua, Nuria Monteagudo Martínez

Revisora: María Garrigues Sebastiá. Gerencia de Atención Integrada de Albacete

Mielofibrosis idiopática..... 59

Autores: Gregorio Romero Candel, Marca Díaz Rangel, Jose Marco del Río

Revisora: María Garrigues Sebastiá. Gerencia de Atención Integrada de Albacete

Enfermedad de Pompe 71

Autores: Nuria Labrador Andújar, Javier Manzano Lista, Helena Quirós Amel

Revisora: Marta García Palomo. Hospital Virgen de La Salud. Toledo

Tirosinemia..... 83

Autores: Dolores Pilar Iturgoyen Fuentes, Sara Domínguez Herencias
Revisor: Clara Piqueras Romero. Hospital Nuestra Señora del Prado.
Talavera de la Reina

Trombocitopenia inmune primaria..... 95

Autores: Noelia Moreno Nieto, Alejandro Marcos de la Torre, Adriana Lidia
Álvarez Nonay
Revisor: Marta Blasco Guerrero. Hospital General Universitario de
Guadalajara. Guadalajara

Enfermedad de Wilson..... 109

Autores: Lorena Ruiz González; Mónica Gasanz Garicochea;
Revisora: Alicia Lázaro López. Hospital General Universitario de Guadala-
jara. Guadalajara.

Defectos del Ciclo de la Urea..... 121

Autores: María del Mar Alañón Pardo, Alberto Martín Sigüero
Revisor: Vera Áreas del Águila. Hospital General Universitario de Ciudad
Real

Nota: Debido a la baja prevalencia de estas enfermedades, la elección de las Enfermedades Raras desarrolladas en este libro se ha realizado atendiendo únicamente a criterios de existencia de algún caso de las mismas en los hospitales de Castilla-la Mancha.

Enfermedad de Behçet

Autores: Lidia Recuero Galve, Julia Sánchez Gundín, Marta Llorente Serrano.

Revisor: Caridad Martí Gil. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto

La enfermedad de Behçet (EB) es un trastorno inflamatorio, multisistémico y de evolución crónica caracterizado por ulceraciones bucales y genitales recidivantes y alteraciones oculares específicas. Además, puede cursar con afectación cutánea, articular, vascular, neurológica y/o gastrointestinal^{1,2,3}.

1.2. Epidemiología

Afecta principalmente a adultos jóvenes, debutando generalmente a los 20-40 años; no obstante, puede aparecer a cualquier edad^{4,5}. Se asume que la EB es más frecuente en el sexo masculino, aunque dicha frecuencia puede variar en función de la zona, aunque sí está descrito que los varones presentan cuadros más graves^{1,4}.

La EB tiene una distribución mundial, aunque es más frecuente y severa en países de la antigua “Ruta de la Seda”, siendo Turquía el país de mayor prevalencia (80-370 casos/100.000 habitantes)³. En España, la prevalencia estimada es 5-10 casos/100.000 habitantes⁴.

1.3. Etiopatogenia

La etiología es desconocida, influyendo factores genéticos, inmunológicos, ambientales e infecciosos, los cuales desencadenan un conjunto de procesos inflamatorios y trombóticos en los vasos sanguíneos dando lugar a las manifestaciones clínicas características⁴.

Existe tendencia a la agrupación familiar; aunque no es hereditaria, hay determinados genes cuya presencia hace que la enfermedad se desarrolle con más frecuencia⁴. Los pacientes con el sistema inmunitario alterado y predisposición genética poligénica son más propensos a desarrollar EB al contactar con diferentes antígenos y agentes externos infecciosos, como *heat shock proteins*, *Streptococcus*, virus herpes simple, parvovirus y *Helicobacter pylori*^{3,6}.

Uno de los primeros genes relacionado con la enfermedad fue el alelo HLA-B51, aunque recientemente se han identificado otras regiones genéticas implicadas, incluso fuera del complejo mayor de histocompatibilidad⁷. Cursa con un patrón citocinético Th1 y citocinas proinflamatorias (interleucinas, TNF α e interferon- γ), describiéndose además anticuerpos anticélulas endoteliales^{2,8}.

Sexo masculino, edad joven y presencia del alelo HLA-B51 se asocia con la forma más agresiva de la enfermedad⁶, presentando mayor riesgo de afectación de órganos vitales, especialmente ojos y sistema nervioso central.

1.4. Manifestaciones clínicas

Aftas orales (AO)

Prácticamente presentes en todos los pacientes. Suelen ser recurrentes, múltiples, dolorosas y de tamaño variable, apareciendo en cualquier lugar de la boca, con predilección por la mucosa no queratinizada⁶. Normalmente cicatrizan en 1-3 semanas, aunque con el paso del tiempo son menos frecuentes⁴.

Úlceras genitales (UG)

Son más grandes, profundas, dolorosas y duraderas que las orales, pero menos recurrentes. Aparecen particularmente en escroto, región perineal y perianal, vulva, vagina y/o cérvix. Duran varias semanas y cuando se resuelven, dejan una cicatriz o decoloración blanca^{4, 5}.

Cutáneas

Implican foliculitis, pústulas, pioderma, vesículas, pápulas, forúnculos, eritema nodoso y lesiones acneiformes⁶.

Oculares

Es la principal causa de morbilidad, por su posible repercusión sobre la agudeza visual (AV) y por la disminución significativa en la calidad de vida. Se caracteriza por ataques impredecibles, repetitivos e inflamatorios que se resuelven espontáneamente sin tratamiento. Si persiste inflamación entre brote y brote, se requieren inmunosupresores por tiempo prolongado⁴.

La uveítis es la afectación más frecuente y puede ser anterior (iridociclitis), anterior severa con material purulento (hipopion) o posterior (panuveítis)⁷.

Los ataques recurrentes pueden dar lugar a complicaciones tales como cataratas, sinequia posterior, edema macular, atrofia óptica y glaucoma⁹.

Articulares

Las afectaciones articulares (artritis y artralgias) son transitorias, generalmente no muy graves, y afectan especialmente a rodillas, tobillos, codos y muñecas^{4,5}. La artropatía periférica se presenta, habitualmente, con patrón oligoarticular/monoarticular. Otras manifestaciones comprenden dolor axial, entesitis, miositis y osteonecrosis aséptica⁶.

Vasculares

Existe un amplio rango de tipos de lesiones: oclusivas, aneurismas arteriales, trombosis venosas (TV) y trombosis intracardiaca. Son frecuentes las flebitis superficiales, en ocasiones recurrentes y migratorias, y las TV profundas, siendo la tromboflebitis subcutánea la afectación más común. El aneurisma de la arteria pulmonar es una de las complicaciones letales⁶.

Neurológicas

Son extremadamente variadas y más frecuentes en varones, siendo la cefalea la más común⁹. Las demás son infrecuentes, pero graves, y a menudo ocurren después de la aparición de manifestaciones en otros órganos. Pueden afectar solo a una porción del sistema nervioso dependiente de un vaso sanguíneo que lo irriga, como una trombosis o inflamación del mismo o bien, lesiones más difusas, dividiéndose en parenquimatosas (lesiones del tronco cerebral, medulares, hemisféricas y signos piramidales) y no parenquimatosas (hipertensión craneal, trombosis de senos venosos, meningitis aséptica y aneurisma intracraneal). También se han descrito alteraciones neuropsicológicas, como ansiedad, depresión, trastornos de personalidad, cambios psicóticos y/o demencia⁶.

Gastrointestinales

Suelen aparecer a los 4-5 años del diagnóstico. Se caracteriza por ulceraciones en cualquier zona del tubo digestivo⁴. Lo más habitual es la presencia de dolor abdominal, diarrea con o sin sangre, vómitos y pérdida de peso, siendo raro el estreñimiento o tenesmo⁶.

Otras manifestaciones minoritarias afectan al sistema renal, cardíaco y pulmonar³.

1.5. Diagnóstico

Es eminentemente clínico, basado en la historia clínica detallada y en los síntomas y/o signos que refiere o presenta el paciente, ya que no existe prueba diagnóstica específica, parámetro analítico ni lesión patognomónica^{4,10}. El hipopion y la pseudofoliculitis sugieren EB, pero no siempre están presentes al comienzo. En ocasiones se retrasa el diagnóstico, excepto cuando debuta con afectación ocular. La prueba de patergia a menudo da falsos negativos. En pacientes con enfermedad activa los marcadores de inflamación (inmunocomplejos, proteína C reactiva; velocidad de sedimentación globular) están alterados. La detección del alelo HLA-B51 apoya el diagnóstico, pero no es exclusivo de EB, pudiendo ser útil solicitar la determinación de inmunoglobulina D⁶.

Los criterios diagnósticos más utilizados y aceptados son los del Grupo Internacional para el estudio de la EB¹¹ (GIEEB), de 1990, por ser los más sensibles y específicos. El diagnóstico necesita la presencia de tres criterios clínicos, uno de los cuales debe ser AO recurrentes (tabla 1):

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la EB del GIEEB	
Criterio	Descripción
AO recurrentes	Presencia de aftosis mayor, aftosis menor y/o úlceras herpetiformes al menos 3 veces al año
Más dos de los siguientes:	
▪ UG recurrentes	
▪ Afectación ocular	
▪ Lesiones cutáneas	
▪ Test de patergia positivo	Hipersensibilidad cutánea caracterizada por la aparición de una pústula estéril o nódulo eritematoso >2mm diámetro, a las 24-48h de la punción cutánea con una aguja en la zona anterior del antebrazo.

El valor de los criterios es relativo. Su uso como herramienta diagnóstica puede retrasar la identificación de muchos pacientes ya que la ausencia de AO no excluye EB. Además, no incluyen otras manifestaciones clínicas, como los trastornos articulares, vasculares y neurológicos². Por este motivo GIEEB diseñó un algoritmo¹² que permite diagnosticar al paciente con solo dos manifestaciones clínicas con el fin de prevenir la aparición de las manifestaciones más graves.

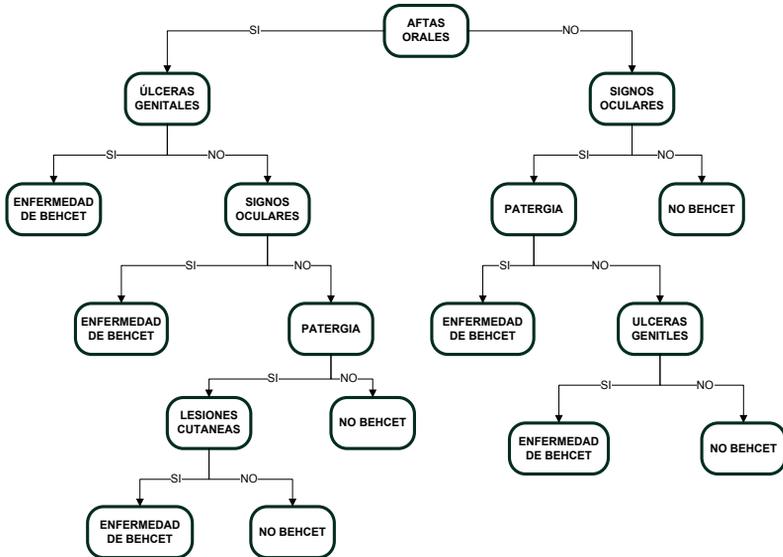


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de EB.

1.6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en pacientes con AO incluye infección herpética, pénfigo vulgar, penfigoide cicatrizal, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome de Stevens-Jonson, enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reactiva³.

Las UG pueden relacionarse con infecciones de transmisión sexual y con EII, donde pueden producirse ulceraciones o fístulas perineales similares¹⁰.

La uveítis anterior puede ser idiopática o asociada a la espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter y/o artritis crónica juvenil¹⁰.

En cuanto a las lesiones cutáneas, hay que tener en cuenta si las pústulas son efecto adverso de los glucocorticoides o propias de la enfermedad. Las lesiones acneiformes son comunes en pacientes con EB, diferenciándose del acné vulgar por presentarse en extremidades. El eritema nodoso, además de aparecer en EB, también puede estar presente en EII o sarcoidosis⁹.

Las manifestaciones articulares no deben confundirse con espondiloartropatías seronegativas, pues predomina la forma oligoarticular en vez de la afectación sacroilíaca. La artritis simétrica y la afectación de manos y pies no son frecuentes, no habiendo confusión con la artritis reumatoide¹⁰.

El diagnóstico diferencial para manifestaciones vasculares incluye alteraciones venosas y arteriales como la enfermedad de Buerger y LES. A nivel venoso hay que diferenciar la enfermedad arterioesclerosa y traumatismos como causa de tromboflebitis o tromboembolismo y a nivel arterial, pueden producirse aneurismas que se deben distinguir de los arterioescleróticos e infecciosos¹⁰.

Respecto a las alteraciones gastrointestinales, EB presenta síntomas comunes a EII, difícilmente distinguibles, a menos que exista algún granuloma visible en biopsia que oriente el diagnóstico a enfermedad de crohn⁹.

2. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es la disminución de síntomas y signos de inflamación, regulación del sistema inmunológico y prevención del daño orgánico^{1,6}. Debe ser individualizado, teniendo en cuenta el tipo y severidad de los síntomas, la gravedad del órgano afectado y el índice de recurrencias, ya que la enfermedad es intermitente y cursa con remisiones espontáneas y exacerbaciones impredecibles.

Las recomendaciones EULAR (“*European League Against Rheumatism*”)¹³, especialmente en lo que respecta a las complicaciones oftalmológicas graves, han quedado algo obsoletas, al ir adquiriendo un rol fundamental la terapia biológica, especialmente los anti-TNF^{6,14}, para los cuales se han publicado unos criterios de selección de pacientes (tabla 2) y recomendaciones de uso¹⁵.

Tabla 2. Criterios de selección de pacientes para tratamiento con anti-TNF

Criterios de selección de pacientes

- Diagnóstico definitivo de enfermedad de Behçet
- Presencia de actividad, incluidos signos objetivos de inflamación (*Behçet's disease activity index*)
- Fracaso, contraindicaciones o intolerancia previos, combinados o no con dosis bajas de corticoides (dosis equivalente de 7,5 mg/día de prednisona)
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento con anti-TNF

Esta enfermedad requiere un abordaje multidisciplinar. Reumatólogos, internistas, oftalmólogos, gastroenterólogos, dermatólogos, neurólogos, cirujanos vasculares, radiólogos intervencionistas, psicólogos y ginecólogos participan en el estudio de EB². Actualmente, el farmacéutico desempeña un papel importante debido al nuevo enfoque terapéutico de EB: la terapia biológica, al tratarse de medicamentos de uso hospitalario y/o dispensados desde Servicios de Farmacia Hospitalaria y que, además, se emplean en indicaciones *off-label*, según Real Decreto 1015/2009¹⁶. La farmacoterapia se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico de EB

Manifestaciones clínicas	Fármacos	Comentarios
Mucocutáneas	1. <u>Tratamiento tópico</u>	
	Colutorios con antisépticos y/o anestésicos	El tratamiento tópico puede mejorar los síntomas. Si no es suficiente, pasar a tratamiento sistémico ¹³
	Glucocorticoides tópicos o intralesionales	<ul style="list-style-type: none"> • AO <ul style="list-style-type: none"> - Enjuagues bucales (clorhexidina, tetraciclinas, ciclosporina, sucralfato)^{6,9,13,17} - Hidrocortisona, carbenoxolona⁶ - FM^{6, 3, 17} <ul style="list-style-type: none"> Lidocaina viscosa 2% Clorhidrato tetraciclina 2% en Orabase[®] Acetónido triamcinolona 0,1% en Orabase[®] Hidróxido de aluminio+lidocaina viscosa 2% • UG <ul style="list-style-type: none"> - Aplicación tópica sucralfato^{13,17} - Glucocorticoides potentes
	Fórmulas magistrales (FM)	
	Sucralfato	
	2. <u>Tratamiento sistémico</u>	
	Colchicina	Útil para manifestaciones leve-moderadas, especialmente UG ¹³
	Glucocorticoides sistémicos	Cuando el tratamiento tópico y/o colchicina no mejora la sintomatología o cuando existen numerosas lesiones ¹⁷
	Dapsona ^{6,9}	Medicamento extranjero Comprobar previamente déficit 6-glucosa fosfato deshidrogenasa Riesgo de anemia hemolítica
	Azatioprina ⁹	Realizar test de tiopurina-metiltransferasa
anti-TNFa (Infliximab, etanercept, adalimumab)	En pacientes con pobre calidad de vida a pesar de tratamiento (o intolerancia) a azatioprina, colchicina o talidomida y que requieran metilprednisolona ^{2,15} Adalimumab: reservado a casos refractarios ^{6,14}	
Talidomida Lenalidomida ^{6,9}	Elevado efecto teratogénico Programa prevención embarazo	
Otros	IFNa ^{9,13,17} , penicilina benzatina ¹³ , ciclosporina, toxina botulínica ⁶ , pentoxifilina ⁶ , indometacina ⁶ , tacrolimus/pimecrolimus ^{6,17}	

Cutáneas	Colchicina	Pseudofoliculitis y eritema nodoso ¹⁷
	Glucocorticoides (sistémicos, depot ⁶)	Lesiones nodulares ¹³ , eritema nodoso ¹⁷
	Azatioprina	Eritema nodoso ¹⁷
	Talidomida	Lesiones papulopustulares ¹³
	Ciclosporina	Pyoderma gangrenoso ⁶
Manifestaciones clínicas	Fármacos	Comentarios
Uveítis anterior	Glucocorticoides tópicos Agentes midriáticos	Escopolamina 0.25%, ciclopentolato 1% ¹⁷
Panuveítis	Azatioprina Glucocorticoides (sistémicos, intraoculares)	Inmunosupresor de primera línea, combinados con corticoides durante los brotes ¹³
	anti-TNF α (infliximab)	Afectación unilateral con AV<0,2 1ª línea en afectación bilateral ^{2,15}
Enfermedad oftalmológica refractaria o severa	Ciclosporina Azatioprina Glucocorticoides sistémicos	Afectación retiniana y/o AV
	anti-TNF α	1ª línea en uveítis recidivante con afectación de la AV ⁶ Infliximab concomitante con ciclosporina o glucocorticoides ofrece mejores resultados que la monoterapia ¹⁴ Adalimumab ¹⁸ Etanercept menos eficaz, no debería usarse en uveítis ⁶ En pacientes con 2 ó más episodios/año a pesar de tratamiento (o intolerancia) a azatioprina y/o ciclosporina, o IFN combinado con prednisona ^{2,15}
	Otros	Metotrexato, IFNa, rituximab, micofenolato, ciclofosfamida

Neurológicas	Glucocorticoides sistémicos	Trombosis del seno dural y brotes de afectación parenquimatosa: dosis altas de corticoides ^{6,13}
	Azatioprina	1ª línea afectación parenquimatosa ^{6,17}
	Ciclofosfamida	
	anti-TNFa	Infliximab: pacientes con afectación parenquimatosa refractarios a ciclofosfamida+metilprednisolona o aquellos que hayan recidivado con azatioprina+prednisolona ^{2,15}
	Otros	Metotrexato, micofenolato, IFNa: tras recaída, respuesta lenta/insuficiente/fracaso a glucocorticoides ⁶
Articulares	Colchicina	Útiles en la mayoría de casos ⁶
	AINEs	
	Glucocorticoides sistémicos	Prednisona, de segunda elección tras colchicina y AINEs ¹⁵
	Azatioprina	Brotes recurrentes y/o casos refractarios a glucocorticoides ⁶
	Metotrexato	
	anti-TNFA	Formas severas/casos refractarios Infliximab/etanercept tras fracaso a dos inmunosupresores incluido metotrexato, combinados con glucocorticoides ^{2,15,17}
	IFNA	
Vasculares	Glucocorticoides	Aneurimas pulmonares ¹³
	Ciclofosfamida	Lesiones oclusivas asintomáticas ⁶
	Anticoagulantes Antiagregantes ¹⁹	No existe consenso, no deberían administrarse en monoterapia ⁶ . Uso con precaución: riesgo de aneurismas ¹³
	Azatioprina Ciclosporina IFNa	El tratamiento inmunosupresor es esencial ⁶ . Su elección depende de la gravedad y extensión de la afectación ¹³
Gastrointestinales	Glucocorticoides	De elección ¹⁷
	Azatioprina	
	anti-TNFa (Infliximab, adalimumab)	Tras fracaso a dos inmunosupresores, en pacientes que requieran glucocorticoides ^{14,15,17} Combinados con azatioprina/sulfasalazina ¹⁷
	Sulfasalazina Mesalazina	Afectación esofágica, junto con anti-TNFa ^{13,17}
	Talidomida	Tras fracaso a tratamiento convencional ⁶

AO: aftas orales; UG: úlceras genitales; FM: fórmulas magistrales; IFNa: interferon a, AV: agudeza visual

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo de ingreso

Mujer, 18 años, derivada a nuestro hospital desde otro centro sanitario en febrero 2009 por candidiasis orofaríngea con AO, UG y perirrectales, junto con cuadro de eritema nodoso en brazos y piernas.

3.2. Antecedentes personales

Sin interés. No toma ninguna medicación. No alergias conocidas.

3.3. Evolución clínica y tratamiento

Exploración general: sin alteraciones en las constantes vitales. Extremidades y cara con exantema macular.

Exploración genital: lesiones con bordes eritematosos en labios menores y fondo blanquecino. Labios mayores con aspecto limpio, que sugerían proceso de curación. Flujo vaginal abundante. La paciente refería herpes genital hace unos días.

Exploración oral: faringe hiperémica con múltiples erosiones en paladar. Lesiones blanquecinas con aspecto eritematoso en mucosa bucal, lengua blanquecina y halitosis.

Exploración rectal: heces en ampolla rectal, mínima hemorroide sin sangrado, dedo de guante limpio sin apreciar mocos rectales.

Se decidió su ingreso en Medicina Interna. Durante el primer día se dejó en dieta absoluta a la paciente. Tratamiento pautado: fluidoterapia (1500mL cloruro sódico 0.9%/24h, 1500mL glucosado 5%/24h, 60mEqClK/24h), dexketoprofeno IV 25mg/8h, esomeprazol IV 40mg/24h, aciclovir IV 250mg/6h (suspendido al día siguiente), fluconazol oral 150mg/24h y amoxicilina/clavulánico IV 2g/8h. Presentaba cefalea, disnea y pico febril (39.4°C) precisando administración de paracetamol IV 1g además de analgesia pautada.

En el segundo y tercer día continuaba con dolor y fiebre, cursándose hemocultivos (estériles), urocultivo (negativo), serología (herpes simple tipo 1 positivo), estudio de autoinmunidad e interconsultas a Dermatología y Otorrinolaringología. Ante la dificultad de tragar por edema orofaríngeo se pautó nutrición enteral normocalórica hiperproteica 200mL/8h. Dermatología reintrodujo aciclovir IV 250mg/8h ante el hallazgo de lesiones orales graves de primoinfección herpética y Medicina Interna cambió amoxicilina/clavulánico por piperacilina-tazobactam IV 4g-0.5g/8h (duración: 48h), fluconazol oral a IV 100mg/24h y añadió indometacina supositorio 50mg/12-24h y colchicina 1mg/24h. Otorrinolaringología prescribió colutorios y antisépticos orales, por lo que el médico

internista solicitó al Servicio de Farmacia lidocaína viscosa 10% como fórmula magistral y añadió al tratamiento enjuagues bucales con sucralfato suspensión 1g/8h. Se diagnosticó de estomatitis herpética y posible EB versus EII, por lo que se solicitó colonoscopia y gastroscopia e interconsulta a Oftalmología.

El cuarto día mejoró dolor oral con lidocaína, pero se apreciaba extensión de exantema por palmas de manos, pautando metilprednisolona IV 40-0-20mg. Se introdujo nutrición parenteral periférica tricameral comercial debido a la disfagia, suspendiendo nutrición enteral y fluidoterapia. Refería molestias en ojo izquierdo, ante lo que Oftalmología no encontró hallazgos significativos ni signos de uveítis, no requiriendo tratamiento.

El séptimo día del ingreso se encontraba afebril y ante la mejoría bucal comenzó con dieta túrmix. Las AO no presentaban exudados, se disminuyó dosis de metilprednisolona IV a 40mg/24h y se suspendió dexketoprofeno, fluconazol e indometacina. Se realizó test de patergia (negativo).

Los tres días siguientes mejoró favorablemente. Se cambió el tratamiento corticoide a prednisona oral 60mg/24h.

A los doce días del ingreso se realizó gastroscopia, colonoscopia y biopsia de íleon terminal con resultado normal (se descarta EII) y eco-Doppler de miembro inferior derecho ante la presencia de dolor en la cara interna del tobillo y pierna derecha, sin hallazgos significativos.

A los catorce días del ingreso, tras persistencia de dolor se realizó un segundo eco-Doppler en el que se evidenciaba una tromboflebitis de la vena safena mayor infrarrotuliana. Ante la mejoría clínica de las manifestaciones cutáneas y orofaríngeas, se decidió alta hospitalaria ese mismo día con el diagnóstico definitivo de EB con estudio HLA-B51 positivo. Tratamiento al alta: prednisona 50mg/24h, colchicina 1mg/24h, bempiparina 2500UI/24h y omeprazol 20mg/24h.

Un mes más tarde acudió a revisión apreciándose ligera foliculitis, sin otros cambios significativos. Se cambió bempiparina por ácido acetilsalicílico 100mg/24h. Se disminuyó prednisona a 40mg/24h, que se mantuvo durante dos meses debido a la aparición de nuevas AO y lesiones en brazos y piernas. Una vez resueltas dichas manifestaciones, se disminuyó 10mg de prednisona mensualmente hasta una dosis de mantenimiento de 5mg/48h y se añadió la asociación de calcio + vitamina D.

Tras 6 meses sin incidencias, se disminuyó colchicina a 1mg/48h y cuatro meses más tarde, se suspendió todo el tratamiento manteniendo solo colchicina.

En diciembre 2012 acudió a Urgencias por un posible brote artrítico de EB tratado con lornoxicam 8mg/12h durante 7 días.

Un año más tarde volvió a acudir a Urgencias, en dos ocasiones, una por exantema cutáneo que conllevó una pauta descendente de prednisona durante una

semana y otra por un episodio de diarrea con fiebre sin vómitos, asociado a un dolor abdominal, que mejoró con recomendaciones dietéticas, paracetamol y *Lactobacillus reuteri*.

Hasta la fecha la paciente no ha referido nuevos brotes de EB.

3.4. Discusión

Se trata de una mujer joven que presenta manifestaciones típicas de EB como lesiones cutáneas, AO y UG, estas últimas también consecuentes a infección herpética. Al inicio, la paciente es tratada con antivíricos y antibióticos, además de analgésicos, ante el posible diagnóstico de infección vírica/bacteriana (diagnóstico diferencial con EB)¹⁰. Ante la no mejoría con este tratamiento y el posible diagnóstico de EB *versus* EII, se pauta inicialmente colchicina y sucralfato^{13,17}.

Debido a la extensión del exantema se añaden corticoides IV, recomendados en este tipo de lesiones. Éstos interfieren negativamente en el resultado del test de Patergia (por su efecto antiinflamatorio) que, junto a la no aparición de uveítis, complican un diagnóstico definitivo (criterios de GIEEB)¹¹.

Tras la gastroscopia, colonoscopia y biopsia con resultados normales se descarta el diagnóstico de EII. Con eco-Doppler se detecta tromboflebitis, complicación frecuente de la EB.

Al alta, tras estudio positivo HLA-B51, se diagnostica de EB, siendo su tratamiento domiciliario adecuado: corticoides en pauta descendente, colchicina para manifestaciones cutáneas y mucocutáneas y anticoagulantes/antiagregantes para la afectación vascular.

Durante los tres años siguientes al diagnóstico, surgen complicaciones típicas de la propia enfermedad: artritis, alteraciones cutáneas y trastornos gastrointestinales, no apareciendo ningún nuevo episodio hasta la fecha.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Haralampos H, Moutsopoulos. Síndrome de Behçet. En: Wilson et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Vol 2. 12a ed. Madrid: McGraw-Hill; 1991. 1687-8.
2. Graña Gil J. Aspectos clínicos novedosos en la enfermedad de Behçet. Reumatol Clin. 2008; 4 Supl 1: 50-5.
3. Patogenesis of Behçet's disease. UpToDate.com [Internet]. [actualizado septiembre 2013; citado 14 mayo 2014]. Disponible en:

http://www.uptodate.com/contents/search?search=enfermedad+behcet%60s&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=&autoComplete=true

4. behcet.es [Internet]. Asociación Española de la Enfermedad de Behçet. Gra nada: Norberto Ortego Centeno. [actualizado julio 2007; citado 21 junio 2014]. Disponible en: <http://www.behcet.es/documents/Asociacion/Eventos/IJornadasBehcet/IJornadas-Manifestaciones%20y%20Diagnostico.pdf>
5. ser.es [Internet]. Sociedad Española de Reumatología. ¿Qué es la Enfermedad de Behcet? [citado 15 julio 2014]. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/08.pdf>
6. Monográfico: Enfermedad de Behçet. Cuadernos de autoinmunidad 2011; 2: 10-6. Disponible en: http://www.gemu-sedu.es/imagenes/boce-to3_cuadautoimmun_9.pdf
7. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87 (9): 1175-83.
8. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology*. 2006; 45:1461-5
9. Ambrose LA, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9 (2): 79-89.
10. Graña Gil J, Sánchez Meizonoso MO. Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp*. 2002; 202 (1): 20-2.
11. Internacional Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990; 335 (8697): 1078-80.
12. Barnes CG. Behçet's syndrome-classification criteria. *Ann Med Intern*. 1999; 150 (6): 477-82.
13. Hatemi et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (10):1528-34.
14. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41 (1): 61-70.
15. Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations. *Rheumatology*. 2007; 46 (5): 736-41.

16. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [citado 30 enero 2015]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
17. Treatment of Behçet's disease. UpToDate.com [Internet]. [actualizado mayo 2014; citado 14 mayo 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-behcets-disease?topicKey=RHEUM>
18. Díaz-Lagares C, Berenguer R, Ramos-Casals M. Revisión sistemática del uso de adalimumab en enfermedades autoinmunes. Eficacia y seguridad en 54 pacientes. *Reumatol Clin.* 2010; 6 (3): 121–7.
19. Vidaller A. Tratamiento de la enfermedad de Behçet. *An Med Interna (Madrid)*; 19 (11); 594-598.

Enfermedad de Fabry

Autores: Zamora Ferrer, E; Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, P; Gómez Lluch, T.

Revisor: Araque Arroyo, P. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Etiología

La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno metabólico hereditario debido a mutaciones en el gen de la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A), situado en el cromosoma X (Xq22.1) que produce un déficit de su actividad enzimática¹. Este déficit genera un depósito lisosómico por acúmulo progresivo de glucoesfingolípidos no metabolizados, especialmente de globotriaosilceramida (Gb3), en las paredes de los vasos sanguíneos y la musculatura lisa. Afecta principalmente a hombres, en los que la actividad α -Gal A es nula o muy reducida. Actualmente, también se acepta que las mujeres heterocigotas puedan presentar formas graves de la enfermedad. En general, en las mujeres la enfermedad progresa más lentamente, no manifestándose hasta edades más avanzadas y la gravedad de los síntomas es ligeramente inferior y más variable que en los hombres.²

1.2 Epidemiología

Se ha informado de una incidencia anual de 1/80.000 nacidos vivos, pero este dato puede subestimar la prevalencia de la enfermedad. Cuando se han considerado variantes de aparición tardía, se ha sugerido una prevalencia de aproximadamente 1:40.000-170.000³.

1.3 Patogenia

Se trata de una enfermedad clínicamente heterogénea, no existiendo signos o síntomas patognomónicos. Es un síndrome complejo en el que pueden verse afectados diferentes órganos: riñones, corazón, aparato gastrointestinal, ojos, piel, sistema nervioso central (SNC) y periférico.

Los síntomas aparecen típicamente en la infancia en forma de acroparestesias. Además, los pacientes presentan desde jóvenes unas lesiones papulares purpúricas diseminadas especialmente localizadas en tronco, así como una sudoración disminuida y una lesión corneal típica. La enfermedad progresa lentamente y los síntomas renales (sobre todo proteinuria), cardíacos y neuro-

lógicos (ictus tempranos sin causa aparente) suelen aparecer entre los 35 y 40 años. En realidad, muchos pacientes son diagnosticados cuando aparece la sintomatología renal o cardíaca.⁴

Los pacientes sin tratamiento de sustitución enzimática (TSE) presentan una mortalidad precoz, principalmente debida a enfermedad renal, cerebrovascular o cardiovascular. En ellos, el fallecimiento se presenta en la cuarta o quinta década de la vida en los varones y en la sexta o séptima en las mujeres.¹

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza ante la existencia de un cuadro clínico típico, o bien el hallazgo de una hipertrofia miocárdica, insuficiencia renal o ictus de origen incierto, determinando la actividad enzimática de α -Gal A y/o realizando el estudio molecular de su gen (gen GAL). En los varones homocigotos, la medición de la actividad enzimática revelará que ésta es baja o ausente. En cambio, muchas mujeres heterocigotas pueden presentar una actividad enzimática dentro del intervalo normal. El análisis del gen GAL confirma el diagnóstico en ambos sexos, siendo el único método diagnóstico definitivo en mujeres heterocigotas.²

El diagnóstico inicial es erróneo entre un 20 y un 40% de los casos, y la clínica inespecífica, lo que demora el diagnóstico una media de 10-12 años y provoca la confusión con otras enfermedades.¹

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con patologías como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, fiebre reumática, enfermedad celíaca, intestino irritable, intolerancia a la lactosa, porfiria, espondilitis anquilosante, enfermedad de Raynaud, fibromialgia, glomeruloesclerosis, miocardiopatía hipertrófica familiar y/o idiopática, vasculitis cerebral y enfermedades neuropsicológicas (depresión, neurosis, neuropatía periférica).^{1,5}

Estudio familiar y Consejo genético

Ante el diagnóstico inicial de EF se recomienda informar del curso natural de la enfermedad, las opciones terapéuticas y la posible existencia de familiares afectados. Resulta también conveniente realizar diagnóstico genético en familiares directos para detectar el origen de la mutación y posibles portadores sin clínica, así como la posibilidad de efectuar un diagnóstico prenatal, si procediese.¹ Éste puede realizarse en muestras de vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 11 de gestación o en cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de la semana 16 de embarazo. Todo estudio prenatal debe ser confirmado tras el parto.⁶

2. TRATAMIENTO

Antes de la introducción del TSE, el tratamiento de la EF era únicamente sintomático. Incluía tratamiento analgésico, diálisis, trasplante renal y tratamiento de las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares.

2.1 Tratamiento sintomático

Para el dolor crónico resulta eficaz utilizar tratamientos como carbamazepina, gabapentina, fenitoína y pregabalina. En caso de crisis dolorosa ha demostrado beneficio el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) u opiáceos a demanda. Es importante evitar ejercicio físico intenso, estrés emocional y cambios de temperatura.

Para el control de la proteinuria se utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de receptores de angiotensina (ARA II) y se recomienda una dieta baja en sodio y proteínas. En casos de insuficiencia cardíaca también pueden añadirse digoxina o beta bloqueantes. Si el paciente presenta cardiopatía isquémica se usarán fármacos beta bloqueantes, calcioantagonistas o nitratos. En trastornos del ritmo se utilizan antiarrítmicos, anticoagulantes o incluso marcapasos. Si aparece dislipemia, pueden prescribirse también estatinas. En pacientes con enfermedad cerebrovascular asociaremos antiagregantes o anticoagulantes. Para la afectación gastrointestinal se pueden usar enzimas pancreáticas, procinéticos, inhibidores de los receptores de histamina tipo 2 (anti-H2) o metoclopramida y se debe recomendar una dieta pobre en grasas, con ingestas frecuentes y de poca cantidad. En obstrucción pulmonar es necesario añadir un broncodilatador.^{2,7}

2.2 Tratamiento sustitutivo enzimático farmacológico (TSE)

La TSE es el tratamiento de elección en la EF. Actualmente existen dos tratamientos con α -Gal A: agalsidasa beta (Fabrazyme®, GENZYME) y agalsidasa alfa (Replagal®, TKT)⁴, ambos autorizados mediante procedimiento centralizado por la EMA en 2001. La FDA únicamente aprobó la agalsidasa beta en 2004.^{2,7}

La agalsidasa alfa presenta una semivida plasmática relativamente corta y una vida media tisular mucho mas larga. En los pacientes con insuficiencia renal no es preciso ajustar la dosis del TSE ya que el riñón contribuye mínimamente al aclaramiento plasmático. La dosis recomendada de agalsidasa alfa en ficha técnica es de 0,2mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa durante 40 minutos, cada 2 semanas.⁸

En cuanto a la agalsidasa beta la dosis recomendada es de 1mg/kg cada 2 semanas a una velocidad inicial de administración no superior a 15mg/hora en perfusión intravenosa.⁹ En los pacientes con insuficiencia renal no es preciso

ajustar la dosis del TSE ya que el riñón contribuye mínimamente al aclaramiento plasmático.

a) Criterios para el inicio del TSE

Dado que el objetivo es prevenir, estabilizar o revertir la progresión de la enfermedad, el TSE será más eficaz cuanto más precoz sea su inicio.¹

Independientemente de la edad y el sexo del paciente, el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente presente al menos un criterio mayor o dos criterios menores (Tabla 1).⁵

Tabla 1. Criterios para el inicio de TSE

Criterios mayores:

- Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o cardiopatía
- Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica >1,5 mg/dl)
- Compromiso neurológico: Accidente cerebrovascular y/o isquemias cerebrales objetivadas por resonancia magnética y/o dolor neuropático severo recurrente (escala analógica visual > 6 puntos)
- Compromiso neurológico: accidente cerebrovascular y/o isquemias cerebrales objetivadas por resonancia magnética nuclear (RMN) y/o dolor neuropático severo recurrente (escala analógica visual > 6 puntos)
- isquémica

Criterios menores:

- Hombres en edad adulta (>16 años)
- Dolor neuropático leve o moderado
- Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico
- Hipohidrosis y/o trastornos de termorregulación
- Hipoacusia y/o vértigo
- Angioqueratomas
- Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos
- Fenómenos oclusivos retinianos
- Retraso en la velocidad de crecimiento pondoestatural
- Doppler transcraneano anormal
- Test de cuantificación sensitivo anormal
- Resonancia magnética de cerebro sin isquemias en secuencias habituales, con coeficiente de difusión alterado
- Strain Rate anormal
- ECG anormal

Se valorará suspender el TSE cuando:

- El paciente no cumpla adecuadamente con el tratamiento al menos en el 50% de las infusiones o no acuda a consulta para una monitorización adecuada.
- No se produzca mejoría de la sintomatología, ni se detenga la progresión de la enfermedad tras un año de tratamiento.
- Aparezcan efectos secundarios, que no sean tolerados por el paciente.
- El paciente presente enfermedad incurable, que comprometa el pronóstico vital a corto plazo (esperanza de vida < 1 año).
- Anafilaxia en las perfusiones que no cede con profilaxis.
- Enfermedad renal terminal sin opción a trasplante, en combinación con insuficiencia cardiaca avanzada.
- Deterioro cognitivo grave.
- Solicitud del paciente.

c) Contraindicaciones del TSE ^{3,7}

- Embarazo y lactancia.
- Presencia de otra enfermedad con compromiso vital, cuyo pronóstico no varía con el TSE (esperanza de vida < 1 año).
- Enfermedad renal terminal sin opción a trasplante, en combinación con insuficiencia cardiaca avanzada.
- Deterioro cognitivo grave
- Enfermedad cardiaca avanzada con fibrosis extensa si la enfermedad cardiaca es la única indicación para el tratamiento.
- Pacientes con EF grave, que no se beneficien del TSE.

d) Interacciones de la TSE con otros fármacos ⁷

Debido a la farmacocinética de la agalsidasa alfa y beta, no es probable que se presenten interacciones mediadas por el citocromo P450. No obstante, algunos fármacos como los β -bloqueantes, amiodarona, gentamicina y cloroquina deben evitarse durante el TSE, debido al riesgo teórico de que inhiban la actividad intracelular de la enzima α -GAL A.

e) Reacciones adversas y tolerancia al TSE ⁷

En general, el tratamiento a largo plazo con agalsidasa alfa y beta es bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos son consecuencia de la historia natural de la EF y no atribuibles al TSE.

Los efectos secundarios más frecuentes se producen durante la infusión y son especialmente comunes en las primeras administraciones. Se producen con mayor frecuencia con agalsidasa beta debido a que la dosis administrada es mayor. La reducción del ritmo de perfusión y/o la administración de antihistamínicos o antiinflamatorios pueden reducirlos.

f) Criterios de eficacia del tratamiento con TSE ⁹

Se define que el TSE cumple criterios clínicos de eficacia cuando existe mejoría o no empeoramiento de la función renal, cardíaca, neurológica, de los síntomas gastrointestinales, audición, neuropatía periférica, dolor, sudoración y de la calidad de vida. En el caso de los niños, si hay una normalización del crecimiento y desarrollo.

Se define como criterio bioquímico de eficacia del TSE cuando existe reducción en los niveles plasmáticos de Gb3.

2.3 Seguimiento pacientes con EF

a) Sin tratamiento con TSE ¹⁰

Es suficiente la realización cada 6-12 meses de un hemograma y análisis de orina, ECG, escala de dolor, escala de calidad de vida; y cada 12-24 meses de aclaramiento de creatinina, proteinuria en orina de 24 horas, Doppler Tisular, RNM cerebral, audiometría, examen oftalmológico y escala de evaluación funcional neurológica.

b) Seguimiento de pacientes adultos con TSE ⁷

- Cada 3-6-12 meses: determinación de electrolitos, creatinina sérica y urinaria, nitrógeno urémico en sangre, cociente albúmina/creatinina y proteinuria.
- Cada 6 meses: examen neurológico (acroparesias, fatiga, fiebre, sudoración, intolerancia al calor y al frío, dolor en articulaciones y síntomas relacionados con ictus), oftalmológico y de función pulmonar (disnea, tos, sibilancias).

- Anualmente: determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos; audiometría, timpanometría y emisiones fotoacústicas, y realización de examen oftalmológico general.
- Cada 2 años: espirometría, oximetría y prueba de esfuerzo, ECG, ecocardiografía 2D con doppler en <35 años (anualmente en pacientes mayores de 35 años).

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo del ingreso

Mujer de 48 años que acude a urgencias en 2008 tras dos episodios de minutos de duración consistentes en sensación de flojedad en ambas piernas, con posterior pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho junto con sensación de dificultad para la articulación del lenguaje. Niega cefalea, diplopía, disfagia o dolor torácico-cervical.

3.2 Antecedentes personales

Paciente sin alergias medicamentosas conocidas. Fumadora y con obesidad grado II (peso 78kg)

Historia familiar: soltera sin hijos. Madre fallecida joven por cardiopatía isquémica. Tío materno fallecido por ictus a los 55 años. Padre fallecido por neoplasia y tíos paternos sanos. Recuerda que sus abuelos también fallecieron jóvenes.

Diagnosticada de dispepsia y urticaria.

Tratamiento habitual: omeprazol 20mg (1-0-0) e hidroxizina 25mg (1-0-1).

3.3. Evolución clínica y tratamiento

Durante el ingreso la paciente permaneciendo consciente, orientada en tiempo y espacio, con lenguaje y habla normales. No presentaba rigidez, ni atrofias pero sí una leve claudicación distal en miembro superior derecho. La sensibilidad superficial y profunda era normal y no tenía alteraciones del equilibrio ni de la marcha.

Se realizó analítica (hemograma, coagulación y bioquímica), electrocardiograma, RMN, radiografía de tórax, TAC craneal y Ecodoppler. Todas las pruebas resultaron dentro de la normalidad excepto la RMN cerebral que se informó como infarto en talamo perforantes izquierdas (ictus isquémico).

Se pautó tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico 300mg (0-1-0).

Se realizó un diagnóstico diferencial completo de distintas patologías causantes de ictus en paciente joven, como trastornos de hipercoagulabilidad, vasculopatías, disección arterial, trombosis venosa central y distintos trastornos genéticos. En este estudio diferencial se detectó una actividad enzimática de la α -Gal A baja (0,33 nmol/h/ml; valor de referencia >0,64).

Al alta, la paciente fue diagnosticada de EF y se le prescribió agalsidasa alfa (Replagal®) a dosis de 15,6 mg cada 2 semanas de forma ambulatoria (inicio marzo 2011).

La agalsidasa alfa es preparada en condiciones estériles en campana de flujo laminar horizontal por la enfermería del Servicio de Farmacia y administrada en Hospital de Día donde se monitorizan los siguientes signos vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal, vigilando a su vez posibles reacciones a la infusión.

Se realizó estudio familiar siendo negativo en la rama materna y positivo en la paterna para dos de sus tres primas paternas.

A raíz del diagnóstico, se realiza un seguimiento anual por parte de los Servicios de Neurología y Nefrología permaneciendo asintomática hasta el momento.

Además ha sido valorada por los Servicios de Oftalmología, Otorrinolaringología, Cardiología, Endocrino, Dermatología y Alergología no encontrando nada relevante a excepción de la presencia de anhidrosis, intolerancia al calor y ejercicio y lesiones pápulo vesiculosas distribuidas en brazos, tronco y en ocasiones en piernas, muy pruriginosas que desaparecen dejando piel hiperpigmentada.

La paciente ha permanecido con parámetros analíticos dentro de la normalidad, excepto un déficit de vitamina D y un aumento de la paratohormona siendo diagnosticada de un hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D.

Además del TSE, la paciente está en tratamiento domiciliario con omeprazol 20mg/24h vo, ácido acetil salicílico 300mg/24h vo, hidroxizina 25mg/12h vo, simvastatina 10mg/24h vo, ácido risedrónico 75mg mensual vo (prescrito por ginecología anteriormente) y calcifediol 266mcg mensual vo.

3.4 Discusión

El diagnóstico de EF en nuestra paciente, tras sufrir un ictus, se estableció en base al hallazgo de una actividad enzimática baja para α -Gal A y tras descartar otras múltiples patologías. Mujeres heterocigotas pueden presentar una actividad enzimática dentro del intervalo normal, por lo que se establece que el diagnóstico definitivo debe realizarse con el estudio molecular del gen GAL. En nuestro caso no fue necesaria su realización puesto que se partía de una actividad enzimática baja.

Como tratamiento sintomático, a la paciente se le pautó ácido acetilsalicílico 300 mg/día para la prevención secundaria del ictus tal y como establecen las recomendaciones.^{11,12}

Según el Consenso de la Fundación GETER (Grupo de Estudio y Tratamiento de Enfermedades Raras), los criterios para el inicio de la TSE deben ser los mismos para todos los pacientes, independientemente de su edad y sexo y ha de iniciarse tan pronto como aparezcan los primeros síntomas y signos.¹ Es necesario la presencia de al menos un criterio mayor o dos criterios menores⁵, por lo que el ictus que presentó nuestra paciente fue suficiente para justificar el tratamiento con agalsidasa alfa (Replagalá).

La dosis prescrita fue la reflejada en ficha técnica, una infusión de 0,2mg/kg de peso, durante 40 min, cada 15 días.⁸ Se efectúan controles de peso periódicos aunque no ha presentado variación en los tres años que lleva recibiendo este tratamiento, no siendo necesario ajuste de dosis.

La monitorización se lleva a cabo según lo establecido en el consenso GETER.¹

Hasta la fecha ha tolerado bien el tratamiento, sin presentar ninguna reacción adversa, ni tampoco reacción infusional por lo que no ha sido necesario utilizar premedicación.

Se realizó diagnóstico genético en los familiares directos para detectar el origen de la mutación y posibles portadores asintomáticos, tal y como se recomienda en la literatura.^{1,4}

Se debe tener en cuenta que la afectación del SNC hace difícil valorar la progresión de la enfermedad lo que dificulta la medición de la respuesta al tratamiento. Se ha descrito que un 76% de los homocigotos y un 86% de los heterocigotos sufren recurrencia del evento cerebrovascular.¹³

Por parte del Servicio de Nefrología el seguimiento es anual. Tras la evaluación inicial al diagnóstico por los Servicios de Cardiología, Dermatología, Otorrinolaringología y Oftalmología la paciente ha sido dada de alta por encontrarse asintomática. Según las recomendaciones, se establece que debe hacerse una determinación de microalbuminuria y aclaramiento de creatinina cada 6 meses para detectar una insuficiencia renal, causa primaria de muerte en estos pacientes, al igual que un seguimiento anual por el resto de Servicios implicados.^{2,5}

4. BIBLIOGRAFÍA

1. García de Lorenzo, A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. Med Clin (Barc). 2011;137 (4):178-183.
2. Rodríguez-Palmero Seuma A, Esteban Oliva D, Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Ed. Diagnóstico y trata-

- miento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2010: 847-58.
3. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):36
 4. Torra, R. Ballarín J. La enfermedad de Fabry. *Nefrología.* 2003; 23 Supl. (1): 84-88.
 5. Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry disponible en <http://www.intramed.net/UserFiles/archivos/Fabry.pdf> [acceso noviembre 2014].
 6. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina.* 2013; 73 (5): 482-494
 7. Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. *Enfermedad de Anderson-Fabry.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2007.
 8. Ficha técnica de Replagalá disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf [acceso noviembre 2014].
 9. Ficha técnica de Fabrazymeá disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf [acceso noviembre 2014]
 10. Politei JM. Evolución del Conocimiento de la Enfermedad de Fabry: Una Perspectiva Multidisciplinaria a 9 Años de la Terapia de Reemplazo Enzimático. *Rev Nefrología, Diálisis y Trasplante.* 2010;30(4):169-173
 11. Mendióroz M, Fernández-Cadenas I, Montaner J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry. *Rev Neurol.* 2006; 43(12): 739-745.
 12. Martins AM, D'Almeida V, Obikawa S, Tiemi E, Gonçalves A, Barbosa AM et al. Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences. *J Pediatr.* 2009;155(4 Suppl):19-31.
 13. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40(1):8-17.

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Autores: María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante

Revisor: Raquel Lozano Toledo. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una hemopatía adquirida rara y grave con una incidencia de 0,05-0,13 casos por cada 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 0,7 casos por cada 100.000 habitantes¹. Se presenta principalmente en el adulto joven y la supervivencia media tras el diagnóstico es de 10-15 años. La trombosis es la principal causa de mortalidad de la enfermedad.

Se trata de una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen PIG-A (fosfatidil inositol glucano A), situado en el brazo corto del cromosoma X. Como consecuencia de esta mutación, no se sintetiza el grupo de anclaje GPI (glucosil fosfatidilinositol) necesario para que numerosas proteínas de membrana se fijen a la superficie celular. Entre esas proteínas destacan: MIRL (CD59 – inhibidor de lisis reactiva de la membrana) y DAF (CD55 – factor acelerador de la degradación del complemento); ambas proteínas son inhibidores fisiológicos de la activación del complemento y su déficit parcial o completo, hace a las células hemáticas más sensibles a la acción lítica del complemento, produciéndose hemólisis intravascular y activación plaquetaria entre otros efectos.

Es una enfermedad sistémica en la que junto a la hemólisis existe un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, insuficiencia renal (IR), hipertensión pulmonar (HTP) y distonías de la musculatura lisa. Los signos y síntomas frecuentes incluyen anemia, fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disfunción eréctil en hombres y acontecimientos tromboembólicos.¹

El diagnóstico de la HPN no se reduce solamente a la demostración de los efectos de la mutación en PIG-A, sino que debe de ser correlacionado con la clínica y datos biológicos del paciente. El grupo IPIG (International PNH Interest Group) ha definido varias subcategorías de HPN²:

- a) HPN clásica: Pacientes con hemólisis intravascular o trombosis sin evidencias de fracaso medular. Clonas GPI (-) mayoritarias y una médula ósea (MO) normal o con hiperplasia roja.
- b) HPN asociada a otra patología hematológica: Pacientes con hemólisis más leve que la HPN clásica y otra patología hematológica primaria

como anemia aplásica, síndrome mielodisplásico (SMD) o mielofibrosis primaria.

- c) HPN subclínica: Asociada a síndromes de insuficiencia medular en los que no se observan datos de hemólisis, pero se detectan clones GPI (-) por técnicas de citometría de flujo (CMF).

1.1 Diagnóstico

a) Método

El diagnóstico clásico de la HPN se ha basado en tests que demuestran el incremento de la sensibilidad de los hematíes a la lisis mediada por el complemento.

La demostración del déficit de GPI (CD55, CD59) en las células sanguíneas por **CMF** es el método de elección.

Debe descartarse la presencia de un clon HPN en pacientes que presenten una o varias de las siguientes manifestaciones³:

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa
- Hemoglobinuria
- Trombosis venosa en localizaciones inusuales (venas cerebrales, intra-abdominales, síndrome de Budd-chiari, etc.)
- Disfagia o dolor abdominal con evidencia de hemólisis
- Aplasia medular
- SMD hipoplásico
- Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto

b) Criterio diagnóstico ^{1,2}

Para un diagnóstico de certeza de HPN y la identificación del déficit de expresión de GPI es necesaria la demostración del defecto de expresión en al menos dos líneas hematopoyéticas distintas de al menos dos marcadores (dos proteínas asociadas a GPI o una proteína asociada a GPI y FLAER) diferentes.

c) Muestra

La sangre periférica (SP) constituye la fuente de células hematopoyéticas más adecuada para el diagnóstico de HPN.

d) Poblaciones celulares de interés

Las poblaciones celulares más adecuadas para la identificación del déficit de expresión de proteínas asociadas a GPI son las poblaciones leucocitarias de granulocito, neutrófilo y monocito.

e) Marcadores asociados a GPI

Déficit de expresión de CD16 en granulocitos neutrófilos y CD14 en monocitos. Alternativamente, puede emplearse un derivado fluorescente de la toxina bacteriana aerolisina (FLAER), capaz de unirse a GPI en las distintas subpoblaciones de leucocitos y plaquetas.

Cuando se evidencia un defecto de expresión de proteínas asociadas a GPI en granulocitos neutrófilos y monocitos, conviene completar el estudio a través de la evaluación de CD59 en hematíes, con el fin de definir el tipo de hematíes presentes en SP, su grado de afectación y niveles de expresión de CD59.

1.2 Evaluación inicial de los pacientes con HPN³

Una vez confirmado el diagnóstico de HPN, y con el fin de determinar el grado de afectación por la enfermedad y detectar aquellos eventos subclínicos, es necesario realizar una serie de exploraciones:

a) Historia clínica.

Anamnesis: Para detectar la presencia de síntomas y signos de hemólisis intravascular (orinas oscuras, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (astenia intensa, disfagia, dolor abdominal), y de trombosis previas.

b) Exploraciones obligatorias

- Análisis de laboratorio: hemograma completo con recuento de reticulocitos y estudios bioquímicos que incluyan parámetros de hemólisis intravascular (lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta, haptoglobina, hemoglobinuria y hemosidenuria), control de la función renal (creatinina (Cr) y aclaramiento de creatinina), perfil férrico, niveles de vitamina B12, ácido fólico y eritropoyetina sérica. Prueba Coombs directa que descarte la anemia hemolítica autoinmune.
- Aspirado de MO, que incluya tinción de hierro; se recomienda estudio citogenético para establecer diagnóstico diferencial con los SMD.

- Biopsia de MO si procede, para descartar aplasia medular o mielodisplasias asociadas.
- Estudios de trombofilia, para descartar situaciones que podrían aumentar el riesgo trombótico
- Ecografía Doppler abdominal, para detectar episodios subclínicos de enfermedad tromboembólica (venas suprahepáticas (Síndrome de Budd-Chiari)).
- Ecocardiografía Doppler: si hay evidencia de HTP hay que solicitar un angioTAC pulmonar.
- Determinación de propéptido natriurético cerebral (ProBNP) como indicador de daño miocárdico en caso de detectarse HTP.
- RM craneal o angioTAC en caso de cefalea y otros síntomas neurológicos.

c) Exploraciones optativas

- Tipaje HLA en pacientes jóvenes, para un posible trasplante de progenitores hematopoyéticos

d) Seguimiento

- Exámenes analíticos trimestrales
- Control de la función renal cada 6 meses
- Estudio de CMF a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente con carácter semestral, para valorar la evolución de la enfermedad mediante la cuantificación de la clona GPI (-).
- RM toraco-abdominal, ecografía Doppler abdominal y ecocardiografía Doppler cuando se observen cambios en el comportamiento clínico o biológico de la enfermedad.

2. TRATAMIENTO

2.1 Eculizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína C5 del complemento e inhibe la activación del complemento terminal. Su acción impide la hemólisis intravascular mediada por complemento típica de los pacientes con HPN. La disminución de la hemólisis mejora los valores

de hemoglobina (Hb), disminuye los requerimientos transfusionales y mejora la sintomatología clínica en relación con la distonía del músculo liso.

a) Indicaciones

Está indicado en adultos y niños para el tratamiento de pacientes con⁴:

- HPN. La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones
- Síndrome hemolítico urémico atípico.

La *Guía Clínica de la HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)*³ sugiere establecer la siguiente categorización en las indicaciones de eculizumab en pacientes con HPN:

- Anemia hemolítica intravascular crónica con LDH > 1,5 límite superior normal y sintomatología clínica debida a anemia hemolítica.
- Trombosis atribuible a HPN.
- IR crónica atribuible a HPN, o episodios repetidos de IR aguda.
- Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis.
- Insuficiencia pulmonar (disnea y/o dolor torácico con limitación de la actividad normal) y/o diagnóstico establecido de HTP.
- Afectación del músculo liso (episodios recurrentes de dolor intenso que requieren hospitalización).
- Embarazo, debido al alto riesgo trombótico que representa y que es mayor aún en la HPN. Su uso deberá valorarse individualmente.

b) Posología⁴

En pacientes adultos (≥ 18 años) comprende una fase inicial seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administran semanalmente 600 mg mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: a partir de la quinta semana, 900 mg cada 14 \pm 2 días de forma ininterrumpida.

Al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento es obligatoria la vacunación frente al meningococo con una vacuna conjugada que incluya los se-

rotipos A, C, Y y W135. Los pacientes menores de 18 años también deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas.

c) Reacciones adversas⁴

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): cefalea
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): sepsis meningocócica, trombocitopenia, leucopenia, hemólisis, reacción anafiláctica, mareos, hipotensión entre otras.

d) Seguimiento

Monitorización de la efectividad: el descenso rápido de la cifra de LDH sérica hasta un valor próximo al normal tiene una gran utilidad para comprobar que eculizumab está bloqueando la actividad hemolítica del complemento. Para ver la capacidad de respuesta de la MO es muy útil monitorizar el recuento de reticulocitos.

Al mes y a los 3 meses de inicio del tratamiento: situación hematológica (hemograma y frotis sanguíneo) y del grado de hemólisis (niveles LDH, haptoglobina y bilirrubina) y evaluación de posibles efectos adversos.

Cada 6 meses: situación hematológica (hemograma y frotis sanguíneo) y del grado de hemólisis (niveles LDH, haptoglobina y bilirrubina), historia de transfusiones durante el periodo (número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos), estudio de sobrecarga de hierro, eventos trombóticos, control de la función renal, reacciones adversas e infecciones.

Cada 12 meses: evaluación mediante CMF de la clona HPN.

e) Criterios de retirada

Ausencia de una mejora en las necesidades transfusionales, persistencia de hemólisis clínica, evolución a aplasia o SMD, toxicidad limitante o efectos adversos graves, cuadros infecciosos de riesgo vital, eventos trombóticos relevantes demostrados con técnicas de imagen, remisión de la enfermedad.

2.2 Alotrasplante hematopoyético

El alotrasplante hematopoyético (alo-TH) es el único tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad, sin embargo debido a la morbimortalidad aso-

ciada a dicho procedimiento su indicación debe ser siempre cuidadosamente valorada.

Indicaciones del alo-TH:

- HPN con insuficiencia medular asociada (fundamentalmente síndrome HPN-aplasia medular)
- Excepcionalmente: HPN con trombosis recurrentes o hemólisis refractaria, queda limitado a casos refractarios seleccionados.

2.3 Tratamiento inmunodepresor

Indicado en casos de HPN con aplasia medular asociada en pacientes en los que no se pueda realizar un alo-TH. Al igual que en la aplasia medular, el tratamiento se basa en la combinación de globulina antitumoral (ATG) y ciclosporina A.

2.4 Tratamiento de soporte

- **Transfusiones de CH.** Pueden mejorar la crisis hemolítica al suprimir el exceso de eritropoyesis frenando la hiperproducción de hematíes HPN sensibles al complemento.
- **Corticoides.** Solo durante las crisis hemolíticas, evitando tratamientos mantenidos. Se utiliza prednisona a dosis de 0,25 – 1 mg/kg/día (<7 días).
- **Andrógenos.** Danazol para estimular la eritropoyesis.
- **Eritropoyetina.** (100-500 UI/kg 3 veces/semana) ± suplementos hierro (Hierro elemental 100-200 mg/día) ± suplementos de ácido fólico (dosis diarias de 5 mg). Administrar con precaución ya que los incrementos rápidos de eritropoyesis pueden aumentar la hemólisis.
- **Anticoagulantes.** La trombosis es una complicación frecuente en pacientes con HPN, siendo la principal causa de muerte. Aparece preferentemente en territorio venoso. El riesgo de trombosis está asociado al tamaño del clon celular. No hay consenso en la indicación generalizada de profilaxis antitrombótica, fundamentalmente por la posible coexistencia de trombocitopenia y en el riesgo hemorrágico inherente a la terapia anticoagulante.

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo de ingreso

Mujer de 34 años que el **30 de Mayo de 2009** acude a Urgencias del Hospital por pérdida de visión en ojo izquierdo y orinas muy oscuras. Durante su estancia comienza a presentar dolor intenso en fosa renal, con Cr 1,6 mg/dl (0,7-1,1), bilirrubina total 3,3 mg/dl (0,3-1,2), Hb 8,6 g/dl (12-16), hematocrito 23% (37-48), GOT 176 UI/ml (6-31) y orina elemental con: nitritos +, bilirrubina ++ y sangre ++. Le realizan ecografía abdominal pero no muestra hallazgos patológicos. Es derivada para ingreso en su hospital de referencia, con diagnóstico de ictericia de probable origen iatrogénico.

3.2. Antecedentes personales

- Paciente sin hábitos tóxicos ni contacto con tóxicos laborales.
- No alergia a medicamentos conocida.
- Toma paracetamol e ibuprofeno de forma ocasional por cefaleas frecuentes.
- Anemias, leucopenias y exantemas previos de causa no filiada.

	Octubre 2008	Noviembre 2008	Diciembre 2008	Abril 2009
Datos clínicos	- Odinofagia - Ictericia - Coluria	- Visión borrosa - Dolor al movimiento ojo izquierdo - Cefalea intensa	- Dolor en fosas renales - Coluria - Ictericia - Exantema	- Odinofagia - Ictericia - Coluria - Visión borrosa - Exantema
Datos analíticos anómalos	Hiperbilirrubinemia (5,1 mg/dl).	- Hb: 10,8 mg/dl	Hb: 10,7 g/dl Cr: 1 mg/dl Bilirrubina ind ↑ Proteinuria Hematuria	Hb: 10,4 g/dl, TTPa acortado.
Pruebas realizadas		- <u>RMN craneal</u> : 6-7 lesiones hiperintensas en sustancia blanca que no captan galodinio. - <u>RMN columna</u> : sin lesiones - <u>Análisis LCR</u> : sin bandas policlonales		- <u>Eco-doppler de troncos supraaórticos y transcraneales</u> : normales - <u>Potenciales evocados visuales</u> : compatibles con afectación de las fibras centrales de la visión, de tipo desmielinizante . - <u>RMN craneal con contraste</u> : 11 lesiones hiperintensas sin realce con galodinio.
Juicio clínico	Cuadro de ictericia asociado a toma de fármacos antigripales.	Neuritis óptica retrobulbar izquierda. Migraña	Síndrome icterico para estudio en consulta de Medicina Interna	Neuritis óptica en probable Esclerosis múltiple.
Servicio	Urgencias	Neurología	Urgencias	Neurología
Tratamiento		Corticoides IV Alta: Prednisona 45 mg/d/vo 5 d y desescalada.		Corticoides IV Metilprednisolona 64 mg/d/vo 3 d y desescalada.

Figura 1: Antecedentes del paciente

3.3. Evolución clínica y tratamiento

A su llegada al hospital de referencia el **31 de Mayo de 2009** es ingresada en el Servicio de Nefrología. La paciente presenta odinofagia, intensa astenia, vómitos, visión borrosa, orinas oscuras y exantema. En analítica: Hb 5,9 g/dl, leucocitos 3,2 miles/mcl (4-10), plaquetas 143 miles/mcl (150-400), haptoglobina no detectable (100-200), Cr 5,4 mg/dl, urea 114 mg/dl (12,8-42,8), bilirrubina total 1,9 mg/dl de la cual indirecta 1,4 mg/dl, LDH 2910 UI/L (208-385), ferritina 577 ng/ml (10-120), hierro, vitamina B12 y ácido fólico normal. En orina presenta abundantes hematíes, Coombs directo negativo y frotis sin esquistocitos. Pautan sueroterapia y diuréticos y realizan interconsultas a:

- Neurología: por pérdida de visión con lesiones desmielinizantes
- Dermatología: por exantema
- Hematología: por IR aguda asociada a LDH muy elevada, aumento de la bilirrubina (indirecta en más del 50%), orina con abundantes hematíes, anemia con coombs directo negativo y frotis sin esquistocitos.

El servicio de Hematología recomienda realizar CMF de las células sanguíneas para descartar posible HPN. Los resultados de la CMF son compatibles con HPN (CD55, CD59 y CD66 granulocitario 84% y CD14 monocitario 90%), detectándose un 83% de clon HPN.

El **3 de Junio de 2009** recibe terapia con metilprednisolona 1mg/kg/IV/día (60 mg/día IV) y es transfundida con 2 CH con buen rendimiento transfusional. Las lesiones cutáneas son valoradas por Dermatología como compatibles con vasculitis y confirmadas por Anatomía patológica como vasculitis de carácter leucocitoclástico.

Al alta, el **18 de Junio de 2009**, presenta Hb 10,2 g/dl, leucocitos y plaquetas normales, Cr 0,9 mg/dl, urea 44 mg/dl, LDH 218 UI/L, bilirrubina total 0,9 mg/dl y reticulocitos 1,54% (1-2,5%). Con el diagnóstico de HPN y fracaso renal agudo secundario resuelto, se pauta como tratamiento domiciliario: predisona 60 mg/día, pantoprazol 40 mg/día, ácido fólico 5 mg/día, heparina de bajo peso molecular 3500 UI/día y amlodipino 5 mg/día.

En **Agosto de 2009** la paciente solicita segunda opinión a otro centro de referencia en HPN, a través de la Asociación Nacional de pacientes con HPN. Confirman que se trata de HPN tipo clásica y que por tanto el tratamiento corticoide no garantizará la ausencia de progresión de la enfermedad. Recomiendan tratamiento con eculizumab con el objetivo de garantizar la ausencia de nuevos cuadros hemolíticos y minimizar el riesgo trombótico, además solicitan RM craneal y angioTAC cerebral.

La paciente es seguida periódicamente en consultas externas por el Servicio de Hematología, recibiendo tratamiento empírico con prednisona y acenocumarol, y presentando datos analíticos de hemólisis crónica pero sin requeri-

mientos transfusionales. Los resultados del angio-RMN son compatibles con lesiones cerebelosas y cerebrales de origen vascular.

El **5 de Octubre de 2009** es ingresada en Hematología con nuevo episodio hemolítico. Se trata con sueroterapia, metilprednisolona 1 mg/kg/IV/día, 3 días y posteriormente oral, pantoprazol 40 mg/día y acenocumarol con mejoría clínica progresiva. Se solicita tratamiento con eculizumab, indicando la necesidad del tratamiento por: los episodios de hemólisis activa, el alto % de células clon-HPN y los dudosos fenómenos trombóticos como origen de la clínica neurológica previa. Le administran la vacuna tetavalente meningocócica. Al alta pautan tratamiento con: prednisona 40 mg/día, pantoprazol 40 mg/día, ácido fólico 5 mg/día y acenocumarol.

El **24 de Diciembre de 2009** acude a Urgencias con nuevo episodio hemolítico y al día siguiente recibe la primera dosis de eculizumab. Los datos analíticos al inicio del tratamiento son: Hb 9,3 g/dl, leucocitos 3,6 miles/mcl, plaquetas 128 miles/mcl, reticulocitos 1,36%, Cr 0,6 mg/dl, bilirrubina total 1 mg/dl y LDH 350 UI/L.

La paciente es seguida regularmente desde el Hospital de Día de Hematología donde recibe tratamiento con eculizumab cada 14 días, con buen control de la patología y sin efectos adversos a la medicación, aunque manifiesta cierta leucopenia. (Ver figura 3),

En **Mayo de 2010** le realizan aspirado de MO, por la leucopenia mantenida. Se informa de SMD incipiente.

El **21 de Septiembre de 2010** le realizan tipaje HLA, siendo compatible con su hermana.

Finalmente no se cambia la actitud terapéutica pues no se confirma diagnóstico de SMD.

Desde el inicio de la terapia hasta la actualidad su evolución ha sido favorable. No ha necesitado ninguna transfusión de CH, el grado de hemólisis se ha visto reducido, no ha presentado ningún efecto adverso asociado a la medicación ni ningún episodio trombótico. Sólo ha presentado un episodio hemolítico coincidiendo con una gastroenteritis. En las CMF realizadas el clon HPN se ha mantenido prácticamente constante, media de las mediciones 76% clon HPN (65-85).

Evolución de los datos analíticos

	05/09	03/06/09	08/06/09	18/06/09	15/07/09	21/09/09	05/10/09	02/11/09	27/11/09	25/12/09
Hb (g/dl)	10,4	5,9	7,5	10,2	11,4	12,7	11,4	12,4	11,9	9,3
Leucocitos (miles/mcl)	5,9	3,2	6,7	9,9	7,4	5,3	6	6,8	4,8	3,6
Plaquetas (miles/mcl)	201	143	163	248	222	184	182	208	207	128
Reticulocitos				1,54	2,02	1,06	1,23	1,7	2,33	1,36
Haptoglobina		NO DETEC			NO DETEC		NO DETEC	NO DETEC	NO DETEC	
Cr (mg/dl)	0,9	5,4	1,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,6
Urea (mg/dl)	41	112	73	44	38	36	33	33	23	21
Bilirrubina total (mg/dl)	0,8	1,9	0,6	0,9	0,5	0,8	0,8	0,6	0,8	1
Bilirrubina indirecta (mg/dl)		1,4								
LDH (U/L)	260	2910	582	218	238	383	621	293	416	350
Hierro (mcg/dl)	19	74								
Ferritina (ng/ml)	11	577			88	42	50			
Acido fólico (ng/ml)	9,5	24			24	24	24			
Vitamina B12		260								

Figura 1. Parámetros analíticos hasta el inicio de terapia con eculizumab

	15/01/10	29/01/10	19/02/10	22/03/10	12/04/10	04/05/10	01/06/10	21/09/10	22/11/10	28/12/10
Hb (g/dl)	10,8	10,8	11,9	11,1	10,8	11	11,4	10,3	10,4	10,9
Leucocitos (miles/mcl)	3,4	2,4	3,6	3,2	2,3	2,4	2,8	2,3	2,9	3,3
Plaquetas (miles/mcl)	225	167	216	175	185	162	203	174	194	196
Reticulocitos	2,88	2,09	1,58	2,38	1,9	1,77	3,03			2,03
Haptoglobina	NO DETEC			NO DETEC						
Cr (mg/dl)	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	0,7
Urea (mg/dl)	23	33	32	28	33	33	28	30	30	34
Bilirrubina total (mg/dl)	1,6	1	1,7	0,9	4,4	1,6	1,8	1,6	2,8	1,9
Bilirrubina indirecta (mg/dl)					3,4	1,1	1,3	1,1	2	1,2
LDH (U/L)	216	165	238	209	379	239	230	205	238	205
Hierro (mcg/dl)					227		287			203
Ferritina (ng/ml)					289		48			85
Acido fólico (ng/ml)					24		24			24

Figura 3: Parámetros analíticos durante el primer año con eculizumab

	22/03/11	17/05/11	21/09/11	09/04/12	20/07/12	24/10/12	14/01/13	30/08/13	03/01/14	22/09/14
Hb (g/dl)	10,6	10,7	11	10,6	10,3	11,1	11,8	11,3	10,4	10,6
Leucocitos (miles/mcl)	3	3,1	2,9	3,3	3,2	3,3	3	4,5	3,6	3,3
Plaquetas (miles/mcl)	181	186	210	167	182	188	187	215	210	195
Reticulocitos	2,3	2,73	2,62		2,81					
Haptoglobina	NO DETEC	NO DETEC	NO DETEC		NO DETECT					
Cr (mg/dl)	0,69	0,58	0,75	0,81	0,55	0,7	0,71	0,55	0,56	0,56
Urea (mg/dl)	27	35	41			28	33	36	44	29
Bilirrubina total (mg/dl)	2,3	1,2	1,6	1,2	2,5	1,8	1,7	2,2	1,2	2,3
Bilirrubina indirecta (mg/dl)						1,2	1,3	1,6		1,5
LDH (U/L)	255	184	233	194	214	243	364	281	148	177
Hierro (mcg/dl)	275	110	160							
Ferritina (ng/ml)	70	65	111							
Acido fólico (ng/ml)	11,1	9,5	13,3							

Figura 4: Parámetros analíticos hasta la actualidad

3.4. Discusión

Como es habitual en las enfermedades raras el diagnóstico definitivo de la patología suele demorarse. En nuestro caso, ha requerido de varios episodios hemolíticos previos.

El diagnóstico de HPN se ha confirmado, por CMF en SP, al observarse defecto de expresión de GPI en las poblaciones leucocitarias de granulocitos neutrófilos y monocitos, y en cuatro marcadores diferentes. Pero no se ha evaluado CD59 en hematíes.

Para determinar el grado de afectación de la enfermedad, los análisis de laboratorio han sido muy completos (Hb, % reticulocitos, LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina, Cr, perfil férrico...) y frecuentes. Se han realizado, debido a los recurrentes episodios de cefaleas y neuritis ópticas, varias RM y angioTAC craneales con el objetivo de determinar su posible origen trombótico. Pero no se realizó, al inicio, aspirado de MO para establecer diagnóstico diferencial de SMD, ni Ecografía Doppler abdominal para detectar episodios subclínicos de enfermedad tromboembólica.

La terapia con eculizumab, según la Guía Clínica de la SEHH, ha sido adecuada pues antes de su inicio presentaba:

- Anemia hemolítica intravascular crónica con LDH>1,5 limite superior normal y sintomatología clínica.

- Trombosis cerebrales atribuibles a HPN.
- Requerimientos transfusionales (2CH)
- Episodios repetidos de IR aguda atribuibles a HPN.
- Vacunación tetravalente meningocócica.

La respuesta al tratamiento con eculizumab se ha observado en el descenso rápido y mantenido de LDH sérica hasta valores normales, en la mejora de los niveles de Hb, en la no necesidad de transfusiones de CH, en la no aparición de episodios hemolíticos ni exantemas y en la normalización de la función renal. Dado el buen control de la patología desde el Servicio de Farmacia se recomendó la administración de eculizumab cada 16 días, siendo modificado desde Agosto del 2012 hasta la actualidad.

Tras haber iniciado tratamiento con eculizumab, en el contexto de una leucopenia mantenida y tras obtener el resultado del aspirado de MO compatible con un SMD incipiente, se realiza tipaje de HLA, posiblemente por ser una mujer joven y en vista de un probable trasplante de progenitores hematopoyéticos. Finalmente esta opción se desestima pues no se llega a confirmar SMD y el nivel de leucocitos tiende a normalizarse.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Recomendaciones de utilización de Eculizumab en pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Informe técnico Marzo 2012 del Servicio de Salud de Castilla la Mancha.
2. Urbano A, Gaya A, Colado E, et al. Grupo de trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin.* 2011; 136(3): 121-127
3. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Grupo de trabajo de HPN de la SEHH 2014
4. Ficha técnica de eculizumab (Soliris ®) www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [consultado 17/08/2015]
5. Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria [consultado 19/08/2014]

Enfermedad de Menkes

Autores: Sergio Plata Paniagua, Nuria Monteagudo Martínez

Revisora: María Garrigues Sebastián. Gerencia de Atención Integrada de Albacete

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y etiología

La enfermedad de Menkes es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma Xq13.3^{1,2,3}, es decir, se transmite por vía materna y la padecen los varones⁴. Afecta a 1 de cada 254.000 recién nacidos vivos⁵. Actualmente no existen disponibles datos de prevalencia (www.orpha.net).

Se produce por una mutación en el gen *ATP7A* que codifica una proteína ATPasa de la membrana que se encarga del transporte del cobre intracelular. Como resultado de ello, todas las metaloenzimas que necesitan como cofactor el cobre ven disminuida o bloqueada su actividad. No todas las enzimas se ven afectadas con el mismo grado de intensidad lo cual explica la gran variabilidad en la sintomatología de estos pacientes. En la tabla 1 se recogen las metaloenzimas implicadas y su función principal.

Tabla 1. Metaloenzimas implicadas ⁷	
METALOEENZIMA	FUNCIÓN
Lisil oxidasa	Mantenimiento de la homeostasis del endotelio. ⁶ Ensambla covalentemente las fibras de colágeno y elastina.
Monoamino oxidasa	Oxidación de monoaminas y degradación de neurotransmisores.
Tirosinasa	Cataliza la oxidación de la tirosina. Síntesis de melanina.
Superóxido dismutasa	Con poder antioxidante, cataliza la reacción de radicales superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno
Dopamina β-hidroxilasa	Transforma la dopamina en noradrenalina, por tanto implicada en la síntesis de neurotransmisores.
Citocromo C oxidasa	Enzima que participa en la cadena de transporte de electrones. Recibe electrones que transfiere a un oxígeno reduciéndolo a dos moléculas de agua. Implicada por tanto en la síntesis de ATP generando el gradiente electroquímico necesario.
Ceruloplasmina	Oxidación de Fe ²⁺ a Fe ³⁺

METABOLISMO DEL COBRE⁸

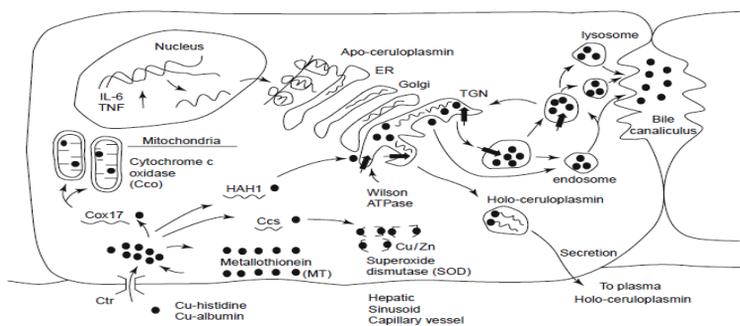


Fig. 1. Fisiological copper transport system in hepatic cells (image)

Intracellular copper-transport proteins (Wilson ATPase: ATP7B) and ceruloplasmin are expressed via an intracellular copper-importing protein (Ctr), intracellular copper-storing protein (Metallothionein: MT), intracellular copper-transporting protein chaperones (Cu or metallo-chaperones: (1) HAH1, (2) Ccs, (3) Cox17) and TGN (trans-Golgi network). ER: endoplasmic reticulum, Golgi: Golgi body, ● Cu, ★ Wilson ATP7B. Copper is taken up from capillary blood across the hepatic cell membrane via Ctr. It is then taken transported to the cellular organelles by three chaperones, consisting of recently discovered intracellular copper-transport proteins, with specific functions. The first is the HAH1-chaperone, which carries copper to the Golgi bodies; the second is the Ccs-chaperone, which carries copper to the Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) enzyme; the third is the Cox17-chaperone, which carries copper to cytochrome oxidase (Cox). Metallothionein (MT) works against the stored copper. Holo-ceruloplasmin is secreted from the hepatic cells into the capillary blood. The excess copper in the Golgi body is transported to the intracellular vesicular compartments (lysosomes, endosomes, etc.). After assisting in copper excretion into the biliary canalliculi and executing its role, ATP7B returns to the Golgi body (this is called the trans-Golgi network). (Quoted with Harris, Z.L., Gitlin, J.D.: Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(5): 836c-841s with modification by the author.)

Fig 1. Transporte del cobre en células hepáticas⁸

El cobre que se encuentra en plasma entra al hepatocito a través de transportadores Ctr1. En el citosol, dependiendo de las necesidades celulares, el Cu puede ser almacenado en la metalotioneína o ser distribuido por chaperonas (HAH1, Ccs, Cox17) hacia las distintas organelas o enzimas para su utilización (TGN, mitocondria o enzima Cu/Zn SOD). La ATPasa de Wilson se encuentra en la membrana del aparato de Golgi y permite la entrada de Cu. De ahí se puede enviar a los lisosomas para ser liberado al plasma o eliminarlo por los canalículos biliares.

1.2 Manifestaciones clínicas

La **ATP7A** es una **proteína transmembrana dependiente de energía**⁹ que está involucrada en el transporte de cobre hacia las enzimas que lo necesitan y también se encarga de exportar el cobre sobrante desde las células.

Los pacientes son aparentemente sanos en el momento del nacimiento¹⁰, pero tras dos o tres meses se aprecia una hipotonía muscular, convulsiones, cambios en el pelo y una temperatura corporal inestable.

Los niños que desarrollan esta enfermedad¹¹ poseen la **absorción intestinal de cobre disminuida**, pero se ha observado que, si este cobre se administra de forma exógena, la sintomatología de la enfermedad mejora. Las manifestaciones clínicas son muy variables de un paciente a otro, pero todas están relacionadas con la afectación en la actividad de las enzimas implicadas⁹.

Los **síntomas más comunes** son: anemia, leucopenia, lesiones óseas (escorbuto-like y la aparición del cuerno occipital) y síntomas neurológicos como: hipotonía, retraso psicomotor e hipotermia.

Debido a la disminución de la actividad de la **ceruloplasmina** puede aparecer anemia, ya que el hierro oxidado (Fe^{3+}) disminuye. También se observa en estos pacientes neutropenia por afectación en la maduración en la médula ósea. La deficiencia de **lisil oxidasa** afecta a los enlaces covalentes del colágeno y elastina, por tanto, afecta a los vasos sanguíneos que se vuelven finos, frágiles y tortuosos así como de los divertículos vesicales. Pueden aparecer hernias, las articulaciones son laxas y aparecen afectaciones cutáneas y defectos óseos similares al escorbuto (escorbuto-like).

En cuanto a la **β -hidroxilasa** se ve afectada una correcta síntesis de catecolaminas que explica la gran afectación neurológica que sufren estos pacientes. La síntesis de melanina se ve disminuida al estar afectada la actividad de la **tirosinasa**, de ahí que los pacientes manifiesten una coloración cutánea pálida e hipopigmentada. La deficiencia de **superóxido dismutasa** produce una disminución de la capacidad para neutralizar los radicales libres de oxígeno, que conduce a una peroxidación lipídica de las membranas celulares y una degeneración celular más rápida y precoz. La afectación de la **citocromo C**

oxidasa produce un fallo en la vía energética de la célula en la mitocondria, produciéndose acumulación de glucógeno en el citoplasma, y aumento de lactato en sangre y en líquido cefalorraquídeo.

Existe una variante de la enfermedad de Menkes, menos grave que se denomina síndrome del cuerno occipital. Cursa con una neurodegeneración progresiva y trastornos del tejido conectivo. En estos pacientes es característica la apreciación de un “cuerno”¹⁰, que consiste en pequeñas calcificaciones en los sitios de inserción de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo en el hueso occipital, que pueden ser palpables o bien se pueden observar con pruebas radiológicas. No suele existir retraso mental o en el caso de que aparezca es muy leve.

1.3 Diagnóstico

Principalmente existe una sospecha clínica por los síntomas que el paciente presenta. Es muy característica la hipotermia, hipotonía, palidez, crisis mioclónicas y, en general, efectos neurológicos, pero es el “pili-torti” el rasgo más característico de esta enfermedad, que consiste en que el niño presente un pelo fino, ensortijado, de color blanquecino o pálido y de aspecto frágil.

El diagnóstico se basa principalmente en los valores séricos de cobre y de ceruloplasmina, pero se deben interpretar con precaución, puesto que estos valores suelen ser bajos en recién nacidos sanos.

El rango de los valores de cobre en Menkes oscila entre 0-55 µg/dL y en el cuerno occipital entre 40-80 µg/dL. Los valores normales se encuentran entre 70 y 150 µg/dL (en recién nacidos y hasta los meses de edad los valores oscilan entre 20-70 µg/dL)¹⁰.

Los valores de ceruloplasmina se sitúan entre 10-160 mg/L, en el cuerno occipital entre 110-240 mg/dL, mientras que los valores normales oscilan entre 200-450 mg/dL (en recién nacidos hasta los 6 meses de edad, entre 50-220 mg/dL). Por este motivo, los valores de cobre y ceruloplasmina en recién nacidos debe interpretarse con precaución. En la siguiente tabla se recoge un resumen de los valores.

	Menkes	Cuerno occipital	Normalidad
Niveles Cobre (µg/dL)	0-55	40-80	70-150 (en recién nacidos y neonatos 20-70)
Ceruloplasmina (mg/L)	10-160	110-240	200-450

El cobre es muy bajo en ciertos tejidos del organismo, como en fibroblastos y cerebro, y algo más elevado en otros. Un análisis de catecolaminas en plasma puede resultar orientativo y una forma rápida de detección debido a la afectación de la dopamina β -hidroxilasa.

Los pacientes pueden presentar otros signos¹⁰ como rasgos faciales característicos, piel laxa sobre todo en los pliegues del cuello, pueden aparecer hernias inguinales y umbilicales, pectus excavatum o pecho hundido y los vasos sanguíneos son muy frágiles y tortuosos, y éstos pueden observarse con técnicas radiológicas adecuadas.

El diagnóstico diferencial incluye también los síndromes de Ehlers-Danlos y Marfan, enfermedades genéticas raras que también se caracterizan por una afectación del tejido conectivo.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante un estudio genético, mediante la determinación de las mutaciones en el gen de ATP7A ⁹.

El pronóstico de la enfermedad es fatal, los pacientes suelen fallecer durante la primera infancia, la mayoría no superan los tres años de edad, pero la instauración del tratamiento de forma inmediata y cuidados médicos adecuados pueden alargar la vida de estos pacientes.

2. TRATAMIENTO⁹

El tratamiento es sintomático y consiste en la administración exógena de cobre en forma de cobre-histidina. La rápida administración de histidinato de cobre de forma parenteral, bien de forma intravenosa o subcutánea, puede modificar la progresión de la enfermedad y aumentar la calidad de vida de estos pacientes al mejorar la sintomatología, ya que se aporta cobre extra a los tejidos y el cofactor a las enzimas que lo necesitan para funcionar. La administración de cobre vía oral no es efectiva, puesto que no se absorbe a nivel intestinal por la afectación de los transportadores en estos pacientes.

En definitiva, la enfermedad de Menkes se engloba en la categoría de enfermedades raras, puesto que afecta a un número reducido de población (la prevalencia de enfermedades raras es $< 5/10000$). El origen de esta enfermedad es genético, debido a mutaciones en el gen ATP7A que codifica una proteína transportadora de cobre, por tanto existe un déficit de cobre en el organismo, que afecta a la funcionalidad de varias enzimas implicadas en reacciones del metabolismo claves para la correcta funcionalidad de las células. La rapidez en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento adecuado con cobre-histidina, puede mejorar los síntomas neurológicos que se derivan de esta enfermedad, pero no se debe olvidar que la finalidad del tratamiento es puramente sintomático y en ningún caso curativo.

3. CASO CLINICO

3.1 Motivo de ingreso

Ictericia neonatal

3.2 Antecedentes personales

07/04/2012 Recién nacido a término con peso de 3 Kg a la edad gestacional de 37+2 semanas.

Antecedentes familiares

- Madre: 34 años, sana
- Padre: 36 años, sano.
- Hermano: 2 años, sano.
- Abuelo materno: cardiopatía isquémica y Diabetes Mellitus Tipo 2.
- Abuelo paterno: Fallecido a los 61 años por Esclerodis Lateral Amiotrófica.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

07/04/2012 Al nacimiento, en la exploración física presenta una deformidad esternal con tórax en quilla (pectus excavatum), metatarso aducto bilateral y roce bilateral de caderas. La madre no presentó ninguna patología durante el embarazo. El neonato recibió el alta al no presentar problemas tras el nacimiento.

A los 7 días de vida acude a urgencias tras presentar ictericia. En la analítica destacan valores de bilirrubina de 15,3 mg/dl (0,2-1,1 mg//dl). En la exploración se constata una pérdida de peso del 11%. Ingresa para tratamiento con fototerapia. Durante el ingreso es valorado por Traumatología por el metatarso aducto y el roce de cadera bilateral descartando patología. Recibe el alta con valores normales de bilirrubina.

Entre junio 2012 y febrero 2103 el paciente tiene 7 ingresos por dificultad respiratoria y broncoespasmo, requiriendo dos de ellos, ingreso hospitalario.

22/11/12 Comienza seguimiento en consulta de pediatría por hipotonía y retraso en la adquisición de habilidades motoras. En exploración física destaca en decúbito supino a la tracción, hipotonía axial con sostén cefálico. Decúbito prono: no eleva la cabeza. Suspensión vertical: escasa elevación de miembros contra gravedad. Reflejo de precipitación presente. Pares craneales normales. Se solicita analítica con todos los parámetros dentro de la normalidad. Se

solicita un electromiograma y una ecografía cerebral donde no se encuentran hallazgos significativos.

17/1/13: Se realiza interconsulta a cardiología y determinan que el corazón es normal.

21/1/13: Acude a consulta a revisión por hipotonía. En la exploración física cabe resaltar: Contacta bien con el medio; hipotonía muscular generalizada importante, con postura en libro abierto; postura distónica de miembros superiores; moviliza las cuatro extremidades; reflejos osteotendinosos normales; pares craneales normales.

En la analítica destaca una acidosis metabólica (pH: 7,32 (7,34-7,44)). Se solicita estudio metabólico para descartar enfermedad mitocondrial u otras. Se remite sangre y orina de 24 horas para estudio metabólico al Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid.

08/03/13: Ingresa de forma programada para evaluación de la hipotonía. En la exploración física no se observan signos de dificultad respiratoria. Se observa cabello anormal encrespado. En la exploración neurológica: activo, reactivo y vital. Contacta bien con el medio. Hipotonía muscular generalizada importante, con postura en libro abierto. Postura distónica de miembros superiores. Moviliza las cuatro extremidades; Pares craneales normales.

Se solicita una resonancia magnética que determina que existe un retraso en la mielinización (la mielinización actual corresponde aproximadamente a 7 meses) y una atrofia cerebelosa de tronco y fronto-temporal.

Se solicitó interconsulta a Dermatología para evaluar de forma microscópica el cabello, así como analítica para determinar los niveles de cobre y ceruloplasmina en suero.

18/03/13: Se reciben resultados de laboratorio externo: En analítica, destacan valores de ceruloplasmina de 6 mg/dl (20-60 mg/dl) y de cobre de 24 µg/dl (70-140 mcg/dl). Los resultados del análisis microscópicos determinan que el cabello tiene un aspecto *pili torti*. El análisis metabólico determina que el paciente es portador hemocigoto de la secuencia c.2388G>A en el gen ATP7A. Presenta niveles anormalmente elevados de piruvato 0.218 mM (0,08±0,03) y lactato 11,6 mM (1,8±0,5).

Estos resultados son compatibles con un diagnóstico de enfermedad de Menkes. Tras recibir el diagnóstico, la madre refiere fallecimiento de su tío por enfermedad de Menkes a los 23 meses de vida. Dada la baja incidencia de la enfermedad, gravedad y mal pronóstico, los padres deciden consultar una segunda opinión en otro hospital, donde les confirman el mismo diagnóstico.

Se realiza búsqueda bibliográfica para valorar los posibles tratamientos para la enfermedad. El único tratamiento probado en esta enfermedad es **histidinato de cobre** por vía subcutánea (sc) a dosis de 1000 ng/24h (50-150 mcg/dia/sc).

Actualmente no existen presentaciones comerciales disponibles para dicho fármaco, por lo que, la única forma de adquirirlo es mediante la elaboración de formulación magistral. Puesto que el Servicio de Farmacia no elabora inyectables, se realizan los trámites pertinentes para adquirir el fármaco a terceros. Cuando se recibe el fármaco, la farmacéutica residente de 4º año que se encuentra rotando en pediatría, recomienda pautas para la correcta reconstitución y administración del fármaco, y enfermería realiza un entrenamiento a los padres para que puedan administrarle el fármaco en su domicilio.

14/4/13: Ingresa en UCI pediátrica por status convulsivo. Es diagnosticado de estado epiléptico de expresión generalizada (Encefalopatía Epiléptica Multifocal de carácter severo). Preciso tratamiento con diazepam rectal, levetiracetam, clonazepam y vigabatrina hasta control de síntomas. Se coloca sonda nasogástrica (SNG) y se comienza a administrar dieta polimérica adaptada normocalórica.

Tratamiento alta:

- Histidinato de cobre, diluir 1 vial con 2ml de agua destilada e inyectar 1,8 ml vía subcutánea (900 mg).
- Vigabatrina (Sabrilex®) 500mg/12 horas por SNG
- Levetiracetam (Keppra solución®) 75mg/12 horas por SNG
- Clonazepam (Rivotril®) 0,4 mg 8-/12 horas.
- Nutrición enteral por SNG

27/5/13: Acude a consulta para revisión. En la exploración se objetiva un pelo menos ensortijado. Se observa leve tiraje intercostal. Hipotonía generalizada con espasticidad en extremidades inferiores. La madre refiere que fija más la mirada, algún farfalleo, risa, en ocasiones, a carcajadas. Manipula más y mejor motilidad en extremidades inferiores. Buena tolerancia alimentaria, parte por biberón, parte por sonda.

Junio/13: Varios ingresos por vómitos inespecíficos que precisan ondansetrón.

28/8/13: Consulta de gastroenterología: Atragantamiento con líquidos, por lo que se añaden espesantes a las formas líquidas.

5/2/14: Acuden a consulta por pérdida ponderal importante por lo que, dado el avanzado estado de la enfermedad y la falta de opciones, se decide la colocación de una PEG. Neurológicamente no ha tenido nuevas crisis epilépticas.

11/6/14: Se objetiva un aumento de peso de 600 g tras colocación de la PEG.

El paciente continúa en seguimiento en consultas externas.

Evolución de los valores de Ceruloplasmina:

Fecha	06/03/2013	26/04/2013	04/11/2013	27/02/2014	24/04/2014	25/04/2014
Valor ($\mu\text{g/dl}$)	6.0	19.0	30.0	35.0	28.0	28.0

3. Discusión

La enfermedad de Menkes (EM) es considerada una enfermedad rara debido a la baja incidencia con la que se presenta (1 de cada 300.000 nacimientos)¹².

El diagnóstico inicial está basado en los hallazgos clínicos y es confirmado mediante determinaciones analíticas de distintos parámetros (niveles de cobre, ceruloplasmina, lactato, piruvato, etc). La enfermedad suele presentarse entre los 2 y 3 meses de vida y se manifiesta mediante una serie de características^{9,13}:

- Retraso del crecimiento uterino
- Deterioro neurológico progresivo
- Hipopigmentación, mejillas sonrosadas
- Cabello ensortijado
- Respiración sonora, pectum excavatum
- Hipotonía axial y espasticidad
- Convulsiones/Epilepsia
- Hipotermia

El paciente presentó al nacimiento una deformidad esternal compatible con pectus excavatum. Esta malformación es característica de otras enfermedades raras del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan o la osteogénesis imperfecta u otras enfermedades genéticas como el síndrome de Noonan¹⁴, por lo que su presencia no puede confirmar el diagnóstico de EM. Esta deformidad puede producir problemas respiratorios y cardiopulmonares, que explicarían el gran número de ingresos hospitalarios por problemas respiratorios que tuvo el paciente.

La EM cursa con disminución de los niveles de cobre sérico y ceruloplasmina en suero, debido a mutaciones en el gen ATP7A, que participa en la entrega de cobre a las enzimas encargadas del transporte de cobre y en la exportación del cobre de las células^{4,15}. Bajo la sospecha de este diagnóstico, se solicitó un estudio genético para determinar si existía algún tipo de mutación en el gen, determinando que el paciente es hemicigoto en la secuencia c.2388G>A del gen ATP7A, hallazgo compatible con el diagnóstico de EM¹⁶.

Por otro lado, se realizó un estudio metabólico para ver si los niveles de cobre y ceruloplasmina podrían ser asociados con el diagnóstico de la enfermedad. Ambos valores eran muy inferiores a los valores de referencia, tal y como se reflejan en el abordaje terapéutico. Además, en el mismo estudio se detectaron valores elevados de lactato y piruvato. Se han objetivado niveles elevados de

lactato y piruvato en pacientes con EM en distintos estudios retrospectivos¹⁷ que disminuyen tras el inicio de la terapia sustitutiva con cobre histidina.

Todos estos hallazgos, junto con la confirmación de fenotipo *pili-torti* en el análisis microbiológico del cabello, y la hipotonía axial presente en el paciente desde los pocos meses de vida, confirmaron el diagnóstico de EM en el paciente. Otras determinaciones analíticas tales como niveles de noradrenalina, dopamina y otras catecolaminas podrían realizarse para confirmar el diagnóstico^{11,18}.

Desde los primeros meses de vida, la epilepsia es una característica que se presenta en la mayoría de pacientes diagnosticados de EM y puede debutar con diferentes presentaciones¹²: convulsiones mioclónicas, generalizadas (tónico-clónicas) y status epilepticus. A partir de su primer año de vida, el paciente presentó crisis convulsivas precisando tratamiento farmacológico con diferentes antiepilépticos para controlar las crisis y, a partir de ese momento, como tratamiento profiláctico.

Con respecto al tratamiento de la EM, el único tratamiento autorizado es la administración exógena de cobre. La administración de cobre oral resulta ineficaz puesto que queda atrapado en el intestino, por lo que debe ser suplementado por vía intravenosa o subcutánea, siendo la sal histidina la más eficaz⁹. El tratamiento modifica la progresión de la enfermedad sustancialmente, haciendo que los niveles de cobre y ceruloplasmina se normalicen y permanezcan dentro del rango fisiológico¹⁹. A pesar del tratamiento con cobre histidina, la actividad neuronal, la atrofia cerebral, los síntomas neurológicos y los defectos en la mielinización, no se ha objetivado una mejoría significativa²⁰.

Algunos autores refieren disminución en el peso y talla de los pacientes con EM respecto de la población general²⁰ y una falta de mejoría a pesar del tratamiento con cobre-histidina. El paciente presentó desde el nacimiento una disminución de su peso, no correlacionándose con la edad, y precisando nutrición enteral y gastrostomía por problemas de deglución. Estas características se correlacionan con las características reflejadas en otros estudios que también precisaron nutrición enteral o parenteral²¹.



Tümer Z, Möller L. Menkes disease. Eur J Hum Genet., (2010) 18, 511–518

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Vulpe C, Levinson B, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper transporting ATPase. *Nat Genet.* 1993; 3:7-13.
2. Mercer JF, Livingston J, et al. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet.* 1993; 3:20-25.
3. Chelly J, Tumer Z, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet.* 1993; 3:14-19.
4. Kaler SG, Holmes C, Goldstein DS, Tang J et al. Neonatal Diagnosis and Treatment of Menkes Disease. *N Engl J Med.* 2008;358:605-14.
5. Ramos JM, Aparicio JM, et al. Enfermedad de Menkes con citocromo oxidasa normal en fibroblastos: presentación de un caso y puesta al día. *An Esp Pediatr.* 1998; 49: 85-88.
6. Guadall A, Calvayrac O, et al. Regulación de la expresión génica por la lisil oxidasa (LOX): modulación de la α 2-macroglobulina en células endoteliales. *Clin Invest Arterioscl.* 2011;23:168-74
7. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger. Principios de bioquímica.* 6ªEd. Ed.Omega.
8. Aoki T. Copper Deficiency and the Clinical Practice. 2004; *Toho University JMAJ* 47(8): 365–370
9. Tümer Z, Möller L. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18, 511–518
10. Stephen SG. ATP7A-related copper transport disorders. 2003 may 9 (updated 2010 oct 14). *GeneReviews*, university of Washintong, Seattle; 1993-2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1413>.
11. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, Liew CJ, Sato S, Patronas N. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008; Feb 7;358(6):605-14
12. Verotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in Children With Menkes Disease: A Systematic Review of Literature. *J Child Neurol.* 2014; Jul 17
13. Chang C. Menkes Disease Clinical Presentation [Internet]. Fecha de actualización: Febrero 2012. Fecha de consulta: Sept 2013. Disponible en www.medscape.com

14. Mayer OH. Pectus excavatum: Etiology and evaluation [Internet]. Fecha de actualización: Octubre 2013. Fecha de consulta Sept 2014. Disponible en: www.uptodate.com
15. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.* 2007; 44: 673-688
16. Møller LB1, Bukrinsky JT, Mølgaard A, Paulsen M, Lund C, Tümer Z, Larsen S, Horn N. Identification and analysis of 21 novel disease-causing amino acid substitutions in the conserved part of ATP7A. *Hum Mutat.* 2005; Aug;26(2):84-93
17. Gu YH, Kodama H, Ogawa E, Izumi Y. Lactate and Pyruvate Levels in Blood and Cerebrospinal Fluid. *J Pediatr.* 2014; Apr;164(4):890-4
18. Kaler SG, Holmes CS. Catecholamine metabolites affected by the copper-dependent enzyme dopamine-beta-hydroxylase provide sensitive biomarkers for early diagnosis of menkes disease and viral-mediated ATP7A gene therapy. *Adv Pharmacol.* 2013;68:223-33.
19. Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B et al: Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet.* 1998; 76: 154-164.
20. Munakataa M, Sakamoto O, Kitamuraa, Ishitobia M, et al. The effects of copper-histidine therapy on brain metabolism in a patient with Menkes disease: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *Brain Dev.* 2005 Jun;27(4):297-300.
21. Gu YH, Kodama H, Ogawa E, Sato Y. Changes in body weight and height in survivors of Menkes disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2014

4.1 OTRAS CONSULTAS

1. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos www.orpha.net
2. www.guiametabolica.org

Mielofibrosis Idiopática

Autores: Gregorio Romero Candel, Marca Díaz Rangel, Jose Marco del Río

Revisora: María Garrigues Sebastián. Gerencia de Atención Integrada de Albacete

1. INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis idiopática, también conocida como mielofibrosis primaria, metaplasia mioide agnogénica o mielosclerosis, es un trastorno de la médula ósea en el cual ésta es reemplazada por tejido fibroso o cicatricial. Es uno de las neoplasmas mieloproliferativos crónicos, que se caracterizan por proliferación clonal de células mieloides con distintos grados de madurez y eficiencia hematopoyética e hiperplasia megacariocítica atípica, las cuales se originan por un desorden clonal en una célula madre pluripotente hematopoyética.¹

Esta enfermedad se puede originar por una mutación genética en las células madre hematopoyéticas, en cuyo caso se denomina mielofibrosis primaria, o como una progresión de otras enfermedades de la médula ósea, por ejemplo la policitemia vera o trombocitemia esencial, denominándose mielofibrosis secundaria².

La causa de mielofibrosis es desconocida al igual que los factores de riesgo³.

La incidencia anual de esta enfermedad se sitúa entre 1-9/100.000 individuos. Se presenta principalmente en pacientes de mediana o avanzada edad, siendo la edad media de diagnóstico, 67 años⁴. Aproximadamente, entre un 5 y un 17% de los pacientes son diagnosticados antes de los 40 y 50 años, respectivamente⁵. La supervivencia media es de 2-5 años, la cual varía mucho dependiendo del grupo de riesgo al que pertenece el paciente (2-11 años aproximadamente). Las revisiones publicadas muestran una incidencia algo superior en hombres que en mujeres⁶.

1.1. Manifestaciones clínicas

Un porcentaje considerable de pacientes, entre el 15 y el 30%, se encuentran asintomáticos. El motivo de consulta más común es la fatiga severa (50-70% de los pacientes), mientras que los síntomas derivados de la esplenomegalia han sido descritos en el 25-50% de pacientes. Otros síntomas característicos son: hepatomegalia (40-70%), pérdida de peso, y los derivados de un estado hipercatabólico (5-20%) como febrícula, dolor óseo y sudores nocturnos. El agrandamiento del bazo y el hígado se deben a la marcada hematopoyesis extramedular que ocurre en estos órganos⁵.

La hepatoesplenomegalia masiva suele ir acompañada de anemia progresiva (Hb<10g/dl en el 50% de los pacientes y <8g/dL en el 20%), pudiendo llegar a ser necesarias transfusiones sanguíneas frecuentes. La hipertensión portal puede desarrollarse como resultado del aumento del flujo esplácnico y/o obstrucción intrahepática asociada a la hematopoyesis extramedular.

Además, se puede observar palidez, hematomas, petequias, prurito, hemorragias, linfadenopatía e hipertensión portal⁴, como complicación de la hepatoesplenomegalia, al igual que ocurre con la ascitis, las hemorragias gastrointestinales, varices esofágicas y gástricas y la encefalopatía hepática.

Los pacientes pueden advertir una sensación de arrastre en el abdomen superior izquierdo, y el bazo puede comprimir el estómago, provocando saciedad precoz. El dolor en el cuadrante superior izquierdo puede ser el resultado de episodios recurrentes de infarto esplénico o periesplenitis⁵.

Esta enfermedad es un factor de riesgo importante de aparición de eventos tromboembólicos. En un análisis retrospectivo de 205 pacientes con mielofibrosis idiopática, el 13,2% experimentó un evento trombótico antes o durante el diagnóstico, y el 10,7% desarrolló el trombo, en un seguimiento medio de 31 meses tras el diagnóstico⁵.

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la mielofibrosis idiopática es, a menudo difícil, debido a que es necesario realizar un diagnóstico diferencial con los otros síndromes mieloproliferativos, y en ocasiones, se solapan determinadas características clínicas o valores analíticos.

El descubrimiento de aberraciones moleculares específicas en los últimos años facilita este proceso. En la mielofibrosis, el 60-65% de los pacientes sufren la mutación del gen JAK-2 (un gen situado en el brazo corto del cromosoma 9), el 20-25% en el gen CARL y el 5% en el MPL⁷.

Las pruebas diagnósticas que se suelen llevar a cabo son:

- Frotis de sangre periférica
- Biopsia de médula ósea

El frotis de sangre periférica proporciona la primera clave para el diagnóstico. Los rasgos característicos incluyen glóbulos rojos en forma de lágrima (dacriocitos), leucoeritroblastosis, mieloptisis (sustitución de elementos medulares normales por fibrosis o células tumorales metastásicas), eritrocitos nucleados y precursores de granulocitos (mielocitos, metamielocitos).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR LA OMS PARA LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Proliferación y atipia de megacariocitos, que suele acompañarse de reticulina y/o colágeno	Leucoeritroblastosis
Ausencia de criterios de la OMS para policitemia vera, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico u otro neoplasma mieloide	Esplenomegalia palpable
Presencia de un marcador clonal (como JAK2 o MPL)	Anemia
	Deshidrogenasa láctica (LDH) sérica elevada

Además se requiere una biopsia de médula ósea para la demostración de fibrosis y ausencia de grupos de células malignas o granulomas⁵.

El diagnóstico requiere que se cumplan los 3 criterios mayores y, al menos, 2 de los menores⁵.

En resumen, debe sospecharse el diagnóstico de mielofibrosis idiopática en pacientes con esplenomegalia palpable junto con células inmaduras de la serie de granulocitos, glóbulos rojos nucleados y en forma de lágrima (dacriocitos) en sangre periférica⁵.

Además puede haber rasgos de neutropenia y trombocitopenia, policromatofilia, leucocitosis con desviación izquierda y reticulocitosis⁷.

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad, se deberán determinar los factores pronósticos y la categoría de riesgo para encaminar el tratamiento. Éste debe personalizarse según el paciente, los síntomas, la comorbilidad y la estratificación del riesgo.

La International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment estableció un nuevo sistema conocido como International Scoring System In Myelofibrosis (IPSS-MF).⁸

Entre los factores de riesgo distinguimos:

1. Edad > 65 años
2. Síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de significativa de peso)
3. Hb < 10 g/dl.

4. Recuento de leucocitos mayor de $25 \times 10^9/l$.
5. Blastos en sangre periférica $> 1\%$

Estratificando así el riesgo en las siguientes categorías:

Grupo de riesgo	Número de factores	Mediana de sobrevida (años)
Alto	>4	1.8
Intermedio-2	3-4	3.6
Intermedio-1	1-2	7.8
Bajo	0	17.5

2. TRATAMIENTO

Actualmente, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el único tratamiento con posibilidades curativas, el resto de opciones son simplemente paliativas. El tratamiento de soporte incluye: trasplante no mieloablativo, quimioterapia, inhibidores de la JAK-2, esplenectomía, radioterapia y otras terapias.

a) El **trasplante alogénico de células hematopoyéticas** posee un alto riesgo de efectos secundarios potencialmente mortales. La mayoría de los pacientes, debido a la edad, la estabilidad de la enfermedad u otros problemas de salud, no pueden beneficiarse de este tratamiento, ya que previamente a un trasplante de células madre, el paciente recibe dosis elevadas de quimioterapia o radioterapia para destruir la médula ósea enferma. Tras el procedimiento existe riesgo de que las nuevas células madre reaccionen contra tejidos sanos del organismo, pudiendo causar daño fatal (enfermedad de injerto contra huésped). Otros riesgos incluyen daño a los órganos o vasos sanguíneos, cataratas, y el desarrollo de un cáncer diferente en el futuro⁹.

Actualmente se consideran candidatos a trasplante aquellos pacientes jóvenes con 2 o más condiciones adversas. En este caso, esta opción terapéutica debería ser considerada tras el diagnóstico. Las condiciones adversas a tener en cuenta son las siguientes:

- Hemoglobina < 10 g/dl
- Síntomas constitucionales
- Anormalidad citogenética aislada
- Blastos $> 1\%$

b) Se está investigando un trasplante de intensidad reducida, denominado **trasplante no mieloablativo o minitransplant**, que utiliza dosis más bajas de quimioterapia y radioterapia de las habituales⁹.

c) La **quimioterapia** se usa para disminuir el grado de hepato/esplenomegalia con una importante mejora de la ascitis, los dolores y las citopenias, además de para aliviar los síntomas constitucionales. La hidroxiurea da buenos resultados en cuanto a reducción del tamaño del bazo, control de trombocitosis y leucocitosis y de los síntomas constitucionales, además de reducir el grado de fibrosis de la médula ósea. Su efectividad parece estar relacionada con la presencia de la mutación JAK2 V617F, en un estudio con 69 pacientes, la respuesta positiva al tratamiento fue del 48% en los que presentaban mutación y del 8% en los que no¹⁰.

d) **Inhibidores de JAK-2:** El primer fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA fue ruxolitinib. Ruxolitinib es un inhibidor de los genes JAK1 y JAK2, que reduce la esplenomegalia y los síntomas de pérdida de peso, fatiga y sudoración nocturna. La respuesta terapéutica además es independiente de la presencia o ausencia de la mutación JAK2 V617F, siendo atribuida ésta a la supresión del STAT3 fosforilado, un marcador de señalización del gen JAK10. En dos ensayos prospectivos aleatorizados, 528 pacientes de alto riesgo fueron asignados aleatoriamente a ruxolitinib o placebo (COMFORT-I) o la mejor terapia disponible (COMFORT-II). A las 48 semanas, en pacientes tratados con ruxolitinib disminuyó el volumen medio del bazo un 30-40% en comparación con el grupo control, en el que aumentó un 7- 8%. Ruxolitinib también mejoró la calidad de vida, con baja toxicidad en ambos estudios, pero sin beneficio en la supervivencia global según informes iniciales. En el seguimiento de ambos estudios (1 año en COMFORT-I y 2 años COMFORT-II), se observó un beneficio en la supervivencia de pacientes tratados con ruxolitinib en comparación con el control (COMFORT-I hazard ratio [HR], 0,58; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,36-0,95; y COMFORT-II HR, 0,48, IC 95%, 0,28-0,85). La interrupción de los tratamientos, resultó en un rápido empeoramiento de la esplenomegalia y la recurrencia de síntomas sistémicos en el grupo tratado con ruxolitinib. Por el contrario, los beneficios que produce a nivel de la fibrosis de la médula son escasos y tampoco reduce el riesgo de transformación leucémica de la enfermedad¹¹. Las reacciones adversas más frecuentes que produce el fármaco son anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (15,6%), pero en general éstas son manejables y raramente llevan a la interrupción del tratamiento. Una reacción adversa potencialmente grave es la leucoencefalopatía multifocal progresiva, ante síntomas de la cual los médicos deberán estar especialmente atentos.

La dosis inicial recomendada depende del recuento plaquetario del paciente, variando de 5-20mg dos veces al día en función del hemograma, siendo la dosis máxima 25mg dos veces al día. Se debe monitorizar el hemograma completo cada 2-4 semanas¹².

e) En la esplenomegalia, uno de los síntomas principales de la mielofibrosis, el tratamiento puede ser¹⁰:

- **Esplenectomía:** las situaciones clínicas que la indican principalmente son una anemia transfusión dependiente (25% de los casos) y esplenomegalia sintomática (49%). La frecuencia de mejora tras la esplenectomía fue del 97% para esplenomegalia dolorosa, 83% para hipertensión portal, 70% para anemia y 56% para trombocitopenia.
- **Radioterapia,** es una alternativa a la esplenectomía sobre todo para pacientes que no son candidatos a cirugía o aquellos con la enfermedad en fase muy avanzada. Esto suele aportar un beneficio solo transitorio (de 3-6 meses aproximadamente).
- Cladribina: un nucleósido análogo de purina.
- Interferón alfa, puede reducir el tamaño del bazo en el 30-50% de los pacientes, aunque muchos pacientes no lo toleran.

f) Otras terapias:

- **Talidomida:** contribuye a la desaparición de síntomas constitucionales, reducción del tamaño del bazo, mejoras en la concentración de hemoglobina, células blancas y recuento plaquetario. Sin embargo, pocos pacientes son capaces de tolerar dosis altas, para mejorar la tolerabilidad se puede valorar la utilización de prednisona, además de reducir dosis de talidomida¹⁰.

En pacientes en los que mediante análisis citogenético se detecte una deleción en el cromosoma 5q, se recomienda el tratamiento con **Lenalidomida**. Esta anomalía cromosómica es muy poco frecuente, de hecho en un estudio retrospectivo de 939 pacientes con mielofibrosis sólo 8 presentaban la mutación de este cromosoma (0.8%)¹³. También se puede usar como fármaco de reciente comercialización la **Pomalidomida**.

Por último, otros fármacos menos utilizados son: etanercept, everolimus, inhibidores de la histona desacetilasa como panobinostat, givinostat y pracinostat (no comercializados en España), andrógenos como fluoximesterona, que tampoco está comercializada en España, (asociada a prednisona) y danazol¹⁰.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Paciente de 67 años que refiere pérdida de peso en las últimas semanas asociado a astenia moderada, insomnio y dolor en la región inguinal derecha. Presenta en la analítica: Hemoglobina: 11.2 g/dl [13.5 – 18 g/dl] y el resto de hematimetría normal. Se deriva al Servicio de Hematología para estudio.

3.2 Antecedentes personales

Paciente exfumador. Hipertensión controlada con Hidroclorotiazida 25 mg/día y Losartán 100 mg/día. Clínica de isquemia coronaria. No diabetes mellitus, ni dislipemias.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

El médico de atención primaria revisa y ajusta el tratamiento para su patología coronaria, se pauta: Nitroglicerina 5 mg parches transdérmicos, Ácido acetil salicílico 100 mg/día, Atenolol 50 mg/día, Omeprazol 20 mg/día, Ferroglicina sulfato 100 mg/día. Hidroclorotiazida 25 mg/día y Losartán 100 mg/día.

Se inicia el estudio por parte del Servicio de Hematología, por sospecha de anemia normocítica y normocrómica de carácter regenerativo. Los hallazgos más importantes que se encuentran son:

- Exploración física: Esplenomegalia de 17 cm.
- Analítica: Hb: 11.2 g/dL, Ferritina 686 g/dl [30 – 400 g/dl], Lactato deshidrogenada LDH: 1178 UI/L [135 – 214 UI/L]. Fosfatasa ácida (FA): 130 UI/L [2.5-11.7 UI/L], Antígeno prostático específico (PSA): 6.93 ng/ml [0.1 - 6.5 ng/ml].
- Examen de sangre periférica: anisopoiquilocitosis, abundantes dacriocitos, esquistocitos y eritroblastos compatibles con síndrome mielodisplásico.
- Estudio genético: mutación V617F del gen JAK2 positiva. Cariotipo 46XY, t (8;12) (q24;q22), grupo de riesgo desfavorable por tener la anomalía aislada +8.

Se diagnostica Síndrome mieloproliferativo tipo mielofibrosis idiopática y se estadia con riesgo intermedio-1 según el índice pronóstico Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS). Debido a la edad del paciente y al grupo de riesgo no está indicado el trasplante alogénico, se decide no iniciar ningún tratamiento al estar el paciente asintomático. Se realiza el seguimiento del paciente con periodicidad mensual.

Durante un año el paciente se mantuvo estable, con una media de hemoglobina de 10.8 g/dl, LDH de 1122 UI/L y esplenomegalia asintomática.

Tras dos años desde el diagnóstico lo más reseñable es anemia crónica con una media de hemoglobina, (9.64 g/dl), LDH aumentadas (1512 UI/L) y esplenomegalia en aumento.

El paciente acude de nuevo a la consulta refiriendo astenia, diarreas e importante esplenomegalia sintomática de 14 cm. a la palpación, por lo que se decide

la introducción de tratamiento citorreductor con Hidroxiurea ya que se muestra una importante leucocitosis $14.72 \times 10^3/\text{mcl}$ [$4-10 \times 10^3/\text{mcl}$], aunque debido a la importante diarrea, astenia y debilidad, se decide esperar seis meses hasta la mejoría de los síntomas, se le pauta 500 mg de Hidroxiurea dos veces al día.

Tras un mes de tratamiento se sustituye a Lenalidomida 10mg/12 horas, el uso fuera de su indicación es debido a su efecto inmunomodulador y a que afecta menos a la serie roja que los citorreductores como la hidroxiurea pudiendo mejorar la anemia. Se mantiene durante 11 días, pero se decide suspender por efectos secundarios del fármaco que fueron, fiebre e infección de las vías aéreas bajas.

Un mes después se retoma el tratamiento con Hidroxiurea 500 mg/12 horas, para reducir la esplenomegalia sintomática, intentando mantener la hemoglobina por encima de 10 g/dl.

Dos años y medio desde el diagnóstico y seis meses después del tratamiento con Hidroxiurea, se reevalúa al paciente. La analítica muestra: Hb 11.4 g/dl, plaquetas $276 \times 10^3/\text{mcl}$. En el estudio de sangre periférica se observan mielocitos, metamielocitos, 22% eritroblastos y 8% blastos de aspecto mieleide. En la exploración física destaca esplenomegalia palpable y sintomática de 24 cm.

Ante el aumento de blastos, se considera que el paciente se encuentra en el grupo de riesgo Intermedio 2 y se decide sustituir la Hidroxiurea por Ruxolitinib, medicamento aprobado por la FDA y EMEA para la mielofibrosis.

Se inicia el tratamiento con dosis iniciales de 15 mg/12h para comprobar su tolerancia. Tras un mes de tratamiento, la tolerancia al fármaco es buena, hay una reducción significativa del tamaño del bazo y mejoran los síntomas como la astenia y debilidad, se decide por ello aumentar la dosis hasta 20 mg /12 horas. Se cita al paciente cada tres semanas para seguimiento más estrecho.

Han pasado tres años desde el diagnóstico de la enfermedad y seis meses desde que se comenzó el tratamiento con Ruxolitinib, en las últimas analíticas se observa un descenso en la Hb desde 11.8 g/dl hasta 8.8 g/dl, plaquetas desde $173 \times 10^3/\text{mcl}$ hasta $100 \times 10^3/\text{mcl}$, LDH desde 2.800 UI/ml hasta 850 UI/ml. Además, el tamaño del bazo a la palpación muestra una reducción de 17 cm. hasta 8 cm.

Debido al empeoramiento del cuadro hematológico se decide realizar una transfusión de concentrado de hematies. Se añade a su tratamiento Eritropoyetina 40.000 UI cada diez días y profilaxis anti herpética con Aciclovir 800 mg/ día.

Dos meses más tarde, el paciente acude al Servicio de Urgencias por evacuaciones líquidas sin productos patológicos, de aproximadamente 15 veces al día, sin asociación con ningún alimento o medicamento.

En la analítica se observa: Hb 9.3 g/dl, Hto 26.9, Plaquetas $84 \times 10^3/\text{mcl}$, leucocitos $5.14 \times 10^3/\text{mcl}$, neutrófilos $37.2 \times 10^3/\text{mcl}$, linfocitos $41.4 \times 10^3/\text{mcl}$.

El tratamiento con ruxolitinib puede causar reacciones adversas hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia y neutropenia. Las dosis de ruxolitinib se ajustan en base a la seguridad y la eficacia. Según ficha técnica, se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a $50 \times 10^3/\text{mcl}$. o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a $0,5 \times 10^3/\text{mcl}$. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $100 \times 10^3/\text{mcl}$, se debe considerar una reducción de la dosis.

Desde el Servicio de farmacia se recomienda disminuir la dosis de Ruxolitinib hasta 10mg/12 horas, se recomienda administrar un concentrado de hematíes y pautar Eritropoyetina 40.000 UI dos veces por semana.

Al cabo de un mes el paciente presenta niveles Hb 11.1 g/dl, plaquetas $128 \times 10^3/\text{mcl}$ y leucocitos 8.490/mcl (2720 N). Se vuelve a aumentar la dosis de Ruxolitinib a 15mg/12 horas. Y se cita al paciente cada dos semanas con controles hematológicos.

Actualmente el paciente lleva más de tres años y medio desde el diagnóstico y más de seis meses en tratamiento con Ruxolitinib bien tolerado. No ha presentado complicaciones a lo largo de este tiempo. La última analítica muestra: Hb: 12.1 g/dl, plaquetas $122 \times 10^3/\text{mcl}$ y LDH: 1111 UI. Continúa con una esplenomegalia asintomática y sigue en seguimiento por parte del Servicio de hematología cada tres semanas.

El tratamiento actual consta de Ruxolitinib 15mg/12 horas; Eritropoyetina 40.000 UI cada 10 días; Nitroglicerina 5 mg parches transdérmicos; Ácido acetil salicílico 100 mg/día; Atenolol 50 mg/día; Omeprazol 20mg /día; Fesoterodina 4mg/día.

3.4 Discusión

Nuestro paciente es remitido a la consulta de Hematología para ser valorado. Ante la clínica que presenta, el examen médico y las pruebas de laboratorio, es diagnosticado de Mielofibrosis Idiopática primaria, ya que cumple los 3 criterios mayores: proliferación de megacariocitos, ausencia de criterios de la OMS para policitemia vera, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico u otro neoplasma mieloide y presencia de un marcador clonal Jak-2, y, al menos, dos de los menores, exactamente tres de ellos: anemia, LDH aumentadas y esplenomegalia.

Los síntomas de la mielofibrosis son inespecíficos, los más frecuentes son: astenia 84%, 47% dolor óseo, 18% fiebre, 50% prurito, 56% sudor nocturno, 54% esplenomegalia sintomática y el 20% pérdida de peso.

Se realiza una estadificación del riesgo según el índice pronóstico Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS) y se clasifica como riesgo intermedio-1. Inicialmente se decide la abstención terapéutica ante la leve sintomatología inicial y no se le prescribe ningún fármaco. Continúa con su medicación habitual para sus patologías de base. A pesar de que el tratamiento curativo recomendado de esta patología es el trasplante de progenitores hematopoyéticos se decide descartarlo ya que solo está indicado en pacientes entre 45 y 65 años con factores pronósticos desfavorables (DIPSS de riesgo intermedio-2 o alto).

En una de las consultas de rutina se evidencia el avance del cuadro clínico, esplenomegalia, aumento de las diarreas, anemia y astenia. El paciente se encuentra ahora en riesgo intermedio-2, se decide iniciar el tratamiento citorreductor con Hydroxiurea 500mg/12 horas, postponiéndolo un mes, hasta la disminución de síntomas anteriores. Al mes, se decide cambiar a Lenalidomida 10 mg/12 horas. Este fármaco se utiliza fuera de indicación como inmunomodulador ya que afecta menos la serie roja. La aparición de fiebre e infección de las vías aéreas bajas, obliga a suspender este fármaco. Éstos son efectos adversos del fármaco descritos en ficha técnica y clasificada como muy frecuentes.

Tras un nuevo estudio de sangre periférica se observa un 8% de blastos, por ello se considera iniciar tratamiento con Ruxolitinib, medicamento que en el momento de la prescripción no estaba comercializado en España, por lo que el farmacéutico hospitalario realiza las gestiones de adquisición a través de la aplicación del Ministerio de "Medicamentos en situaciones especiales". La dosificación del medicamento se realiza según el recuento plaquetario y se ajusta según su eficacia y toxicidad. En el momento del inicio el paciente presenta una cifra de plaquetas de $276 \times 10^3/\text{mcl}$. La dosis inicial recomendada es de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas superior a $200 \times 10^3/\text{mcl}$, que es nuestro caso. El farmacéutico del área de pacientes externos recomienda iniciar con ese esquema posológico, pero aún así, el clínico prescribe una dosis de 15 mg/12 horas, inferior a la recomendada para probar tolerancia ya que es un fármaco con el que tiene poca experiencia de uso. Al mes, se aumenta la dosis hasta 20 mg/12 horas y permanece estable durante seis meses.

El paciente comienza a presentar cifras bajas de plaquetas y de hemoglobina. Debido a la toxicidad hematológica de Ruxolitinib, se recomienda desde el servicio de farmacia la reducción de dosis de Ruxolitinib, la administración de un concentrado de hematíes, y se inicia tratamiento con Eritropoyetina. Con este reajuste disminuye la toxicidad del fármaco y se consiguen mejorar los parámetros hematológicos hasta la normalidad.

Actualmente el paciente continúa con Ruxolitinib 15 mg/12 horas, se ha reducido la esplenomegalia y los síntomas asociados a la enfermedad (astenia, debilidad, etc.). Por el momento, Ruxolitinib parece ser una adecuada opción terapéutica para mantener controlada la sintomatología de esta enfermedad rara.

Los programas de atención farmacéutica deben ir encaminados a mantener una estrecha monitorización de los fármacos, llevando a cabo el reajuste de la dosis si fuera necesario. Es necesaria la implicación del farmacéutico clínico mediante el seguimiento analítico y farmacológico de los pacientes, teniendo especial precaución en aquellos tratamientos que pueden inducir toxicidad hematológica grave, como el caso descrito, así como fomentar la adherencia, con el objetivo de mejorar la eficacia y seguridad farmacoterapéutica.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Ayalew Tefferi, MD. Pathogenetic mechanisms in primary myelofibrosis. [Internet] Versión 14.0. Fecha de actualización Aug 2014. Fecha de consulta Sept 2014. Disponible en: www.uptodate.com
2. LLS: Leukemia & Lymphoma Society [Internet]. NY: LLS [citado 4 Sept 2014]. Disponible en: https://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp_idiopathicmyelofibrosis.pdf
3. Medline Plus [Internet]. Bethesda, EEUU: U.S. National Library of Medicine. [Actualizado May 2012; citado 4 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000531.htm>
4. Orpha.net [Internet]. Paris : Orphanet . [actualizado Enero 2007; citado 4 Sept 2014]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8745&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mielofibrosis-idiop tica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Mielofibrosis-con-metaplasia-mieloide--Mielofibrosis-idiop-tica-&title=Mielofibrosis-con-metaplasia-mieloide--Mielofibrosis-idiop-tica-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8745&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mielofibrosis-idiop tica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Mielofibrosis-con-metaplasia-mieloide--Mielofibrosis-idiop-tica-&title=Mielofibrosis-con-metaplasia-mieloide--Mielofibrosis-idiop-tica-&search=Disease_Search_Simple)
5. Ayalew Tefferi, MD. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. [Internet] Versión 24.0. Fecha de actualización Aug 2014. Fecha de consulta Sept 2014. Disponible en: www.uptodate.com
6. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. [Internet] 2013 [citado 4 Sept 2014]; 92(4):289-297. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372927>
7. Ayalew Tefferi, MD. Overview of the myeloproliferative neoplasms. [Internet] Versión 63.0. Fecha de actualización Aug 2014. Fecha de consulta Sept 2014. Disponible en: www.uptodate.com

8. García-Gutiérrez V, et al. Diagnóstico de la mielofibrosis en medicina interna: importancia de una correcta sospecha clínica y derivación. Med Clin (Barc). 2014.
9. Mayo Clinic [Internet]. EEUU: Mayo Clinic; [Fecha de actualización Agosto 2014, citado 4 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.mayo-clinic.org/diseases-conditions/myelofibrosis/basics/treatment/con-20027210>
10. Ayalew Tefferi, MD. Prognosis and treatment of primary myelofibrosis [Internet] Versión 74.0. Fecha de actualización Aug 2014. Fecha de consulta Sept 2014. Disponible en: www.uptodate.com
11. National Cancer Institute [Internet]. EEUU: National Cancer Institute; [Fecha de actualización Mar 2014, citado 4 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page4>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Jakavi® [Internet]. Reino Unido: Novartis Europharm Limited; 2012 [citado 4 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>
13. Takahashi K, Cortes J, Pierce S, et al. Chromosome 5q deletion is extremely rare in patients with myelofibrosis. Leuk Res [Internet] 2013. [cita 4 Sept 2014] ; 37(5):552-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391517>.

Enfermedad de Pompe

Autores: Nuria Labrador Andújar, Javier Manzano Lista, Helena Quirós Ambel

Revisora: Marta García Palomo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto

La enfermedad de Pompe (EP) también llamada glucogenosis tipo II, es una enfermedad lisosomal producida por el acúmulo de glucógeno debido a un defecto de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA) ¹.

La EP generalmente se clasifica basándose en la edad de inicio de los síntomas, de tal forma que existen dos presentaciones de la enfermedad, una clásica que aparece precozmente en el lactante y otra de aparición tardía en el niño, adolescente o adulto².

1.2 Epidemiología

Se estima una incidencia global de EP de 1 caso/40000 habitantes. Existe variación entre diferentes etnias o geografías, siendo más frecuente entre los afroamericanos y el sur de China ^{1,3}.

La forma clásica infantil presenta una incidencia de 1 caso/138000 habitantes, mientras que la forma tardía afecta a 1 caso/57000 habitantes ^{1,3}.

1.3 Etiología

La EP se produce por el déficit de la enzima GAA, también llamada maltasa ácida. Esta enzima es la encargada de hidrolizar los enlaces alfa-1,4 y alfa-1,6 glucosídicos, degradando así el glucógeno para obtener glucosa. La deficiencia de la enzima GAA conduce a un acúmulo de glucógeno en los lisosomas y en el citoplasma de las células, lugar donde se encuentra esta enzima, provocando la destrucción de tejido fundamentalmente muscular. El déficit de la enzima también puede extenderse a los sistemas vesiculares unidos a los lisosomas y afectar a receptores como el transportador de glucosa ^{2, 4}.

Cuando la actividad de la enzima es menor del 30% del valor normal se produce la enfermedad. La actividad enzimática es mínima o está ausente en la forma infantil ¹.

El déficit de la enzima GAA se produce debido a mutaciones en el gen que la codifica. Este gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17 y existen más de 200 mutaciones diferentes descritas. Hay una cierta relación entre el tipo de mutación (genotipo) y la gravedad de la EP (fenotipo), de manera que hay ciertas mutaciones que dan lugar a formas más graves ¹.

La EP se hereda con carácter autosómico recesivo y presenta gran heterogeneidad alélica ⁴.

1.4 Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico de la EP se realiza mediante una biopsia muscular y la determinación de la actividad enzimática ¹.

-Biopsia muscular: método de diagnóstico habitual sobre todo en las formas de inicio tardío debido a que la sospecha clínica es una forma de miopatía ¹. El hallazgo histopatológico es la presencia de vacuolas positivas con la prueba del ácido peryódico de Schiff, que corresponden al glucógeno depositado dentro del lisosoma ³. En la biopsia aparecen depósitos de glucógeno en las fibras musculares. En el examen microscópico se observan fibras atroficas e hipertroficas con aspecto anillado, otras muestran sarcoplasma pálido y pérdida de miofibrillas, vacuolas en cantidad y tamaños variables, hay infiltrado de tejido adiposo en sustitución de las fibras musculares perdidas y el tejido fibrocolagenoso se incrementa según la progresión de la enfermedad ³. En el inicio de la enfermedad en la edad adulta puede no aparecer depósito de glucógeno en todas las fibras y la biopsia parecer normal. Sin embargo en la biopsia de la forma del lactante la deficiencia enzimática es mayor y en la biopsia se detectan depósitos de glucógeno en numerosas fibras musculares ¹.

-Determinación de la actividad enzimática: puede realizarse en linfocitos o en fibroblastos procedentes de biopsia de piel o de músculo. En linfocitos se realiza con sustrato artificial 4MUDG, que puede detectar actividades residuales del 1-2%; o con glucógeno y acarbose para inhibir las maltasas neutras (que podrían dar falsos resultados al tener cierta actividad en PH ácido). En fibroblastos de biopsia de piel es más sensible y específico que en sangre, ya que no tienen glucosidasas neutras; y es menos agresivo que en biopsia de músculo pero más lento (puede tardar varios meses) ^{1,2}.

El screening en gotas de sangre en papel de filtro puede usarse para el diagnóstico neonatal del déficit de GAA, lo que facilita el diagnóstico y tratamiento precoz que da lugar a mejores resultados. Se ha desarrollado otro test de screening que sirve también para monitorizar la respuesta terapéutica al tratamiento enzimático sustitutivo (TES), y consiste en la detección de tetrasacárido de glucosa (Glc4), un compuesto formado por la acción de amilasas sobre el glucógeno sanguíneo y excretado por la orina. El Glc4 está muy aumentado en la orina, y disminuye con la TES ¹.

Para el diagnóstico de portadores sanos los procedimientos enzimáticos no son capaces de distinguir entre individuos sanos y portadores, por lo que es necesario un estudio genético.

El diagnóstico genético busca la mutación específica en el paciente y lo corrobora con el hallazgo de la mutación en heterocigosis en ambos padres. No es necesario para el diagnóstico de EP pero sí para el inicio del tratamiento y el diagnóstico de los portadores y diagnóstico prenatal de nuevos embarazos (detección de la mutación en las células del feto procedentes de una biopsia de las vellosidades coriales hacia la semana 11 del embarazo) ¹.

- Diagnóstico diferencial:

La EP presenta síntomas y cuadros clínicos comunes a múltiples etiologías, por ello debe realizarse un diagnóstico diferencial.

TABLA 1: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EP CLÁSICA ⁵

De enfermedades neuromusculares
<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia muscular espinal • Neuropatías hipomielinizantes • Miastenias congénitas • Miopatías congénitas (centronuclear, nemalínica, central core) • Distrofias congénitas • Distrofia miotónicas • Distrofia FSH
De enfermedades que cursan con debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Danon • Hipotiroidismo congénito

TABLA 2: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EP TARDÍA ⁵

De la debilidad de cinturas
<ul style="list-style-type: none"> • Distrofias musculares <ul style="list-style-type: none"> • Distrofinopatías • LGMD-1B (limb girdle muscular dystrophy) • Fascioescapulohumeral • Herencia autosómica recesiva • LGMD-2A • LGMD-2C, D, E y F • Glucogenosis musculares <ul style="list-style-type: none"> • Glucogenosis tipo III o enfermedad de Cori-Forbes • Glucogenosis tipo IV o enfermedad de Andersen

1.5 Fisiopatología

El acúmulo de glucógeno puede ser diferente en los distintos tejidos y órganos, y también el grado de acumulación. La afección primordial del acúmulo de glucógeno es el músculo esquelético, músculo cardíaco y la musculatura respiratoria.

En la forma clásica de la EP se acumula glucógeno en las neuronas del asta anterior de la médula espinal y del tronco cerebral, así como también se ha descrito alteración de la mielinización en el sistema nervioso central (SNC) ¹.

La función muscular se altera debido a la pérdida de masa muscular; y la disminución de la eficiencia muscular por la alteración de las propiedades de las proteínas contráctiles y estabilizadoras de las fibras musculares a causa de la cantidad de lisosomas alterados y autofagosomas ¹. Las fibras tipo II están más implicadas en el incremento del proceso de autofagia y proteólisis, lo que causa daño al aparato contráctil ³.

1.6 Manifestaciones clínicas

La EP clásicamente se ha dividido en diferentes formas clínicas en base a su gravedad.

-Temprana o clásica: se manifiesta desde las primeras semanas de vida con un cuadro rápidamente progresivo y mortal alrededor de los dos años de edad. Dentro de los hallazgos se encuentra la hipotonía, la hepatomegalia y la cardiomegalia (tríada clínica). Los problemas cardiológicos se inician desde el nacimiento con hipertrofia grave de ambos ventrículos, que puede o no progresar a obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo, provocando fallo cardíaco antes de los ocho meses de vida ³.

Se han identificado otras anomalías características, y anomalías en los datos de laboratorio (tabla 3).

TABLA 3: ANOMALÍAS EN LA EP ³

ANOMALÍAS CLÍNICAS

- Trastornos en las motoneuronas de la médula y núcleos del tallo, contribuyendo a una debilidad severa.
- Macroglosia.
- Problemas de alimentación, debido a los problemas de succión y deglución por la debilidad de la musculatura.
- Dificultad respiratoria, con mayor susceptibilidad a infecciones y broncoaspiración.

ANOMALÍAS ANALÍTICAS

- Elevación de la creatina fosfocinasa (CPK).
- Cardiomegalia en la radiografía de tórax y complejos QRS de alto voltaje y acortamiento del complejo PR en el electrocardiograma.
- Electromiografía con patrón miopático y otros hallazgos frecuentes como las descargas pseudomiótónicas (descargas miótónicas sin miotonía clínica), fibrilaciones, ondas agudas positivas y excesiva irritación eléctrica.

Cada vez se reconocen más pacientes con EP temprana atípica con predominio de manifestaciones musculares sin miocardiopatía.

- Tardía: se incluyen las formas de inicio juvenil y la de edad adulta.

Forma juvenil: los primeros síntomas pueden aparecer desde el primer año hasta los 10 años (media a los tres años). Las manifestaciones iniciales incluyen retraso para la adquisición de habilidades motoras, problemas para subir y bajar escaleras, caídas frecuentes y dificultad para la deambulación.

Forma del adulto: se inicia entre la segunda y la séptima década de la vida, con debilidad de la musculatura proximal de la cintura pélvica y de los hombros, músculos paraespinales y del cuello. Los reflejos suelen estar disminuidos y puede observarse pseudohipertrofia muscular en las pantorrillas.

Otras manifestaciones son la fatiga, el dolor y los calambres musculares. La articulación de la voz y la fonación pueden estar notablemente afectadas por la debilidad de la musculatura oral. El sistema óseo va siendo afectado y se manifiesta con lordosis, xifoescoliosis, contracturas, deformidades y osteoporosis, pudiendo llevar la discapacidad a necesitar silla de ruedas. Se puede desarrollar dificultad respiratoria debido a la debilidad de los músculos diafragmáticos y accesorios de la respiración. Los pacientes tienden a tener infecciones respiratorias repetidas, ortopnea, apnea del sueño, somnolencia diurna y cefalea matutina; progresivamente van requiriendo sistemas de apoyo ventilatorio. El compromiso cardiovascular consiste en arritmias y síndrome de Wolf-Parkinson-White. Una complicación menos frecuente es la afección vascular que suele afectar vasos intracraneales por acumulación de glucógeno en el músculo liso vascular, lo que podría manifestarse con una hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma de la basilar, carótida o de alguna de las arterias cerebrales medias³.

2. TRATAMIENTO^{3, 5}

La EP es un trastorno multisistémico, por lo que los tratamientos e intervenciones deben realizarlos un equipo interdisciplinario.

Existen múltiples intervenciones terapéuticas encaminadas a mejorar el estado de salud de los pacientes, pero es la terapia de reemplazo enzimático (TRE) el tratamiento principal para mejorar todas las funciones y aumentar la supervivencia.

- Intervenciones terapéuticas:
 - a) Intervención cardiológica: el ecocardiograma permitirá determinar la evolución de la cardiomiopatía del paciente. En presencia de disfunción ventricular, se recomienda la digoxina, otros inotrópicos y diuréticos. En la forma tardía, son frecuentes las arritmias, por lo que se recomienda realizar estudio de Holter de 24 horas y electrocardiograma para tratar estos trastornos del ritmo.
 - b) Intervención pulmonar: el estado respiratorio del paciente se examina mediante la evaluación de la fuerza de la tos, las alteraciones en el patrón respiratorio, la tolerancia al ejercicio, la fatiga y la dificultad para la alimentación. En la forma tardía se recomienda realizar espirometrías para comprobar la capacidad vital y el volumen espiratorio forzado. En la forma clásica realizar gasometrías para medir concentraciones de O₂ y CO₂.
 - c) Intervención gastrointestinal/nutricional: la dificultad en la alimentación y el control de secreciones y saliva llevan a una falta de calorías, vitaminas y minerales que debilitan el músculo. Es frecuente el reflujo gastroesofágico por lo que se recomienda alimentación gastroyeyunal o nasoduodenal. También se recomienda modificar la consistencia de los alimentos y dieta rica en proteínas y baja en carbohidratos.
 - d) Intervención neurológica: debido a la afectación del cerebro, núcleos de la base y motoneuronas del asta anterior por la acumulación de glucógeno, se deben realizar electromiografías para evaluar la degeneración. Debido a la posibilidad de sordera se deben realizar estudios auditivos. La debilidad muscular lleva a la pérdida de la función motora, contracturas por falta de movimiento de las articulaciones, deformidades óseas secundarias y osteoporosis, por lo que la rehabilitación física, respiratoria y ocupacional es de suma importancia.
- Terapia de reemplazo enzimático: consiste en la administración intravenosa de una forma precursora de la enzima α -1, 4 glucosidasa, que es capaz de penetrar en los lisosomas. Los pacientes con EP tardía presentan una respuesta prometedora a esta terapia y en los pacientes con la forma clásica se obtiene mejoría a corto plazo. La TRE prolonga significativamente la supervivencia, disminuye los requerimientos de apoyo ventilatorio y mejora la función cardíaca al reducir la cardiomegalia.

Se recomienda controlar la formación de anticuerpos IgG ya que pueden desarrollarse en los tres primeros meses de tratamiento.

Sobre el 14 % de los pacientes que reciben TRE muestran signos y síntomas de rechazo inmunológico, principalmente en tres sistemas: el de la piel (urticaria, rash, eritema, livedo reticularis y prurito), el cardiovascular (palidez, hipertensión o hipotensión) y el respiratorio (tos, taquipnea y disminución de la saturación).

En los pacientes que no responden a la TRE, se puede considerar determinantes los siguientes factores:

-inicio de la intervención

-tipo de fibra muscular

-dosificación: la dosis terapéutica estándar inicial es de 20 mg/kg por infusión⁶, cada dos semanas.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Lactante de 4 meses de edad que es remitido desde el servicio de Urgencias Pediátricas a Consultas Externas del servicio de Neurología para estudio de hipotonía, protrusión lingual y hepatomegalia.

3.2 Antecedentes personales

El paciente procede de familia con madre y padre sanos, a pesar de que la tía del niño no deambula desde su nacimiento.

El parto fue provocado a las 37 semanas mediante cesárea, presentando un distress respiratorio breve que fue resuelto con oxigenoterapia.

A los 3 meses de edad, acude a Urgencias de Pediatría por presentar un cuadro de sintomatología catarral de 7 días de evolución, vómitos con flema y deposiciones blandas, siendo diagnosticado de bronquiolitis aguda por microorganismos infecciosos.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Lactante de cuatro meses remitido por presentar hipotonía. Según informa la madre ha sido un niño tranquilo y algo “flojito”, sin otra sintomatología asociada.

En la exploración física destaca un tono muscular disminuido de forma global, tanto en el eje como en los miembros, manteniendo en posición supina actitud en libro abierto, aunque eleva los brazos y piernas contra gravedad. A la tracción tiene caída de la cabeza hacia atrás aunque al final la endereza; en prono no levanta la cabeza del plano de la cama. Presenta además llanto débil (apenas llora, solo gime y emite sonidos débiles). Realiza succión y deglución de forma adecuadas, fija la mirada en rostros y sonríe con correspondencia. Se palpa el hígado a 4 cm del reborde costal y presenta protrusión inguinal leve. Sin discromías y con resto de exploración dentro de la normalidad. Peso: 4,56 kg, longitud: 62 cm, perímetro cefálico 41 cm. Ante esta situación se ingresó al paciente para completar su estudio.

En planta se realizó ecografía abdominal (sin alteraciones significativas) y análisis de sangre (ver tabla).

	Datos de bioquímica
	Ingreso
Glucosa (mg/dl)	89
Creatinina (mg/dl)	0,27
Sodio (mEq/L)	142,9
Potasio (mEq/L)	4.81
Bilirrubina Directa (mg/dl)	< 1
CK (mU/mL)	975
CK-MB (mU/mL)	53
GOT (mU/mL)	0.27
GPT (mU/mL)	123

Se solicitó interconsulta a Cardiología pediátrica, realizando electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma que objetivaron un aumento generalizado de los voltajes con alteraciones en la repolarización y una miocardiopatía hipertrófica biventricular severa no obstructiva, dilatación del ventrículo izquierdo y alteración de la función sistólica.

Ante la hipotonía y la miocardiopatía del paciente, se envió estudio enzimático en sangre seca y linfocitos al Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, diagnosticando una EP.

Con el diagnóstico confirmado de EP se inició tratamiento para la insuficiencia cardiaca (IC) con captopril fórmula magistral (FM) 1 mg/ml (1 ml cada 8 horas) y furosemida (FM) 2 mg/ml (1.2 ml cada 24 horas), así como la TRE con alglucosidasa alfa (Myozyme®). Para la administración de la TRE se decidió el traslado al Hospital Gregorio Marañón de Madrid dado que el riesgo de taquiarritmias

ventriculares resulta alto con las primeras infusiones del fármaco y es conveniente disponer de una UCI pediátrica especializada.

Se administró alglucosidasa alfa intravenosa (Myozyme®) cada 15 días, a dosis de 20 mg/kg.

A los 20 días de inicio del tratamiento con TRE el paciente ingresó para recogida de muestra de orina de 12 horas para evaluar el Glc4.

A los 23 días tras el alta el paciente precisó volver a ingresar por empeoramiento clínico y ecocardiográfico, administrándose una dosis de furosemida intravenosa a 0.5 mg/kg y trasladándose al Hospital Doce de Octubre de Madrid para ingreso en la Unidad de Cardiología infantil.

Tras tres dosis de alglucosidasa alfa, sin problemas en la infusión, se observó una mejoría en la exploración física, mejorando la motilidad espontánea, levantando brazos y piernas contra la gravedad, presentando un llanto más intenso y una hipotonía menos marcada, aguantando algo en suspensión vertical, mantiene sostenimiento cefálico con tan sólo un retraso leve en la tracción cefálica y manteniendo suspensión vertical con piernas a 75° y suspensión dorsal con dificultad en la elevación de brazos, piernas y cabeza. A nivel cardiológico se observó empeoramiento del electrocardiograma, sobre todo de las alteraciones de la repolarización. Durante el primer mes de tratamiento con TRE el paciente precisó dos ingresos: uno por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con mejoría al introducir furosemida y otro por un cuadro febril.

A los 60 días de confirmación del diagnóstico, se realizó interconsulta a Gastroenterología pediátrica para ajuste de tratamiento nutricional, añadiendo un sobre de proteínas 10 g al día para la disminución del catabolismo muscular, ya que en este tipo de pacientes resulta muy beneficiosa una dieta en la que se combine un alto porcentaje de proteína y bajo porcentaje de carbohidratos con el objetivo de la disminución del catabolismo muscular.

A los 90 días de inicio del tratamiento con alglucosidasa alfa (6 administraciones, sin incidencias) se observa que el paciente repite algún bisílabo, manipula con ambas manos, se lleva objetos a la boca, parece que se voltea de supino a prono, en prono a veces levanta la cabeza con leve retraso en la tracción cefálica y no logra sedestación. Realiza rehabilitación y se decide aumento de la dosis de alglucosida alfa por incremento de peso del paciente.

Tras 10 meses de confirmación del diagnóstico de EP e inicio de TRE (20 administraciones) el paciente continúa con alglucosidasa alfa intravenosa 130 mg y la medicación marcada por Cardiología.

Días tras inicio de TRE	Inicio	45 días	105 días
Dosis Glucosidasa alfa (20 mg/kg)	100 mg (5 kg)	120 mg (6 kg)	130 mg (6.5 kg)

Evolución dosis de alglucosida alfa (Myozyme®)

Actualmente, el paciente continúa en tratamiento con TRE, con la medicación para la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca según el servicio de cardiología del Hospital Gregorio Marañón, encontrándose también en rehabilitación.

3.4. Discusión

La EP de variedad clásica describe síntomas desde el primer mes de vida, con una supervivencia promedio entre 6 y 9 meses. La muerte sobreviene en el primer año por fallo cardíaco y complicaciones respiratorias.

En nuestro paciente, la enfermedad se expresó clínicamente en los primeros meses de vida, con hipotonía y manifestaciones de insuficiencia cardíaca. Tanto el ECG como el ecocardiograma eran característicos de EP (PR corto, miocardiopatía hipertrófica biventricular), sin embargo no son patognomónicos de esta patología.

La sospecha de EP se fundamentó en la sintomatología observada (debilidad muscular, cardiopatía, hepatomegalía...) y en las pruebas neurológicas realizadas (hipotonía, cabeza en gota, tracción cefálica...).

El desarrollo de la enzima alglucosidasa alfa recombinante humana inicia una nueva era en la historia natural de la enfermedad: la posibilidad de un tratamiento que mejora la calidad de vida y supervivencia. La función cardíaca mejora independientemente del estadio de la enfermedad al inicio de la terapia. En cambio, el músculo esquelético es más variable en la respuesta, siendo más tórpido cuando más tarde se inicie la TRE, debido a que el daño histológico alcanza grados irreversibles.

El inicio del tratamiento debe ser lo antes posible tras confirmación, ya que cuanto antes se inicie mejor será el pronóstico.

Esta terapia debe iniciarse en un centro especializado y preparado para emergencias en las que pueda atenderse complicaciones en la función respiratoria y cardíaca del paciente.

A nivel farmacéutico, destacar su importancia a la hora de la preparación de la medicación, la alglucosidasa alfa es elaborada en campana de flujo horizontal en área estéril, elaborada a una concentración fija dentro del amplio rango que presenta el medicamento a la hora de poder prepararlo al igual que la elaboración de las fórmulas magistrales de furosemida y captopril elaboradas para tratar la insuficiencia cardíaca que presentaba el paciente.

Tal y como indican las guías de tratamiento de pacientes con EP se monitorizó con periodicidad los niveles de Gcl4 con la recogida en orina de 12 horas, además de las constantes como la saturación de O₂ y la frecuencia cardíaca. El ecocardiograma resulta muy útil en la evaluación cardiológica inicial y en el propio seguimiento, debiendo medir el tamaño ventricular incluyendo el sep-

tum, el volumen diastólico y la fracción de eyección. Permite evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, posibilitando la detección oportuna de las complicaciones propias de la enfermedad, así como aquellas derivadas de la TRE.

Asimismo, tal y como se describe en el caso, el paciente inició rehabilitación; ésta debe ser muy cuidadosa y de carácter preventivo, basado en la patoquinesiología, la progresión de la enfermedad y el estado individual del paciente. El objetivo de esta rehabilitación está claro: preservar la función motora, prevenir o minimizar las complicaciones y mantener el máximo nivel funcional. Dicha rehabilitación debe incluir la rehabilitación del lenguaje, respiratoria y física.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Pascual SI, Albajara Velasco L. Enfermedad de Pompe. En: Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 909-919.
2. Uptodate.com [internet]. Basill T Darras M, William J Craigen M. Lysosomal acid maltase deficiency (glycogen storage disease II, Pompe disease) [internet]. North Carolina (EEUU): Uptodate Waltham; [actualizado 28 Sept 2014; citado 1 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Bravo Oro A, Fuente Cortez B, Molina García A, Romero Díaz V, Rodríguez Leyva I, Esmer Sánchez MC. Diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [internet]. 2013 [citado 11 Ago 2014]; 51(5):536-51. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=46&IDARTICULO=45298&IDPUBLICACION=4676>
4. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe Disease Literature Review and Case Series. Neurol Clin [internet]. 2014 [citado 19 Ago 2014]; 32(3):751-776. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.010>
5. Simposio de la enfermedad de Pompe Iberia-LATAM. Cambiando el curso de la enfermedad de Pompe. Expert Rev Neur. 2013; 10:1-51.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Myozime® [Internet]. Países Bajos: Genzyme Europe, Bv; 29 Marzo 2006 [actualizado 29 Marzo 2011; citado 4 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>

Tirosinemia Tipo I

Autores: Dolores Pilar Iturgoyen Fuentes, Sara Domínguez Herencias.

Revisor: Clara Piqueras Romero. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

La tirosina es un aminoácido aromático que actúa como precursor de las hormonas tiroideas, las catecolaminas y la melanina¹. Se considera un aminoácido semiesencial en humanos, ya que se obtiene de la hidrólisis de las proteínas de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina².

El catabolismo de la tirosina se desarrolla a través de cinco reacciones enzimáticas que generan, como productos finales, acetoacetato y fumarato, tal y como se muestra en el gráfico 1. Existen tres alteraciones genéticas de tipo autosómico recesivo producidas por mutaciones en los genes que codifican tres enzimas de esta ruta metabólica y que dan lugar a las patologías denominadas tirosinemias³. Éstas se caracterizan por una acumulación de tirosina en plasma, orina y tejidos.

Cuando la enzima afectada es la Fumarilacetoacetato Hidrolasa (FAH) se produce la Tirosinemia tipo 1, también llamada “Tirosinemia Hereditaria Infantil”, en la que se acumula metionina además de tirosina. La sintomatología más característica se manifiesta fundamentalmente en hígado y riñón, por lo que también se conoce como tirosinemia hepato-renal³. Es la más frecuente y severa de las tres, y en la que se centrará este capítulo.

La Tirosinemia tipo 2, Tirosinemia óculo-cutánea o Síndrome de Richner-Hanhart se produce por el déficit de Tirosina Aminotransferasa (TAT). Los signos y síntomas son alteraciones oculares (opacidad corneal, úlceras corneales) y cutáneas (hiperqueratosis palmo-plantar e hiperhidrosis), debidas a la formación de cristales intracelulares de tirosina que se depositan sobre ojos y piel^{3,4}. También pueden aparecer manifestaciones neurológicas (retraso mental, alteraciones de la conducta y coordinación). Tiene una incidencia muy baja.

La Tirosinemia tipo 3 es la menos frecuente⁵. La enzima afectada es la 4-Hidroxifenilpiruvato Dioxigenasa (4-HPDD) y está asociada a disfunción neurológica (ataxia, retraso mental, etc.)⁶.

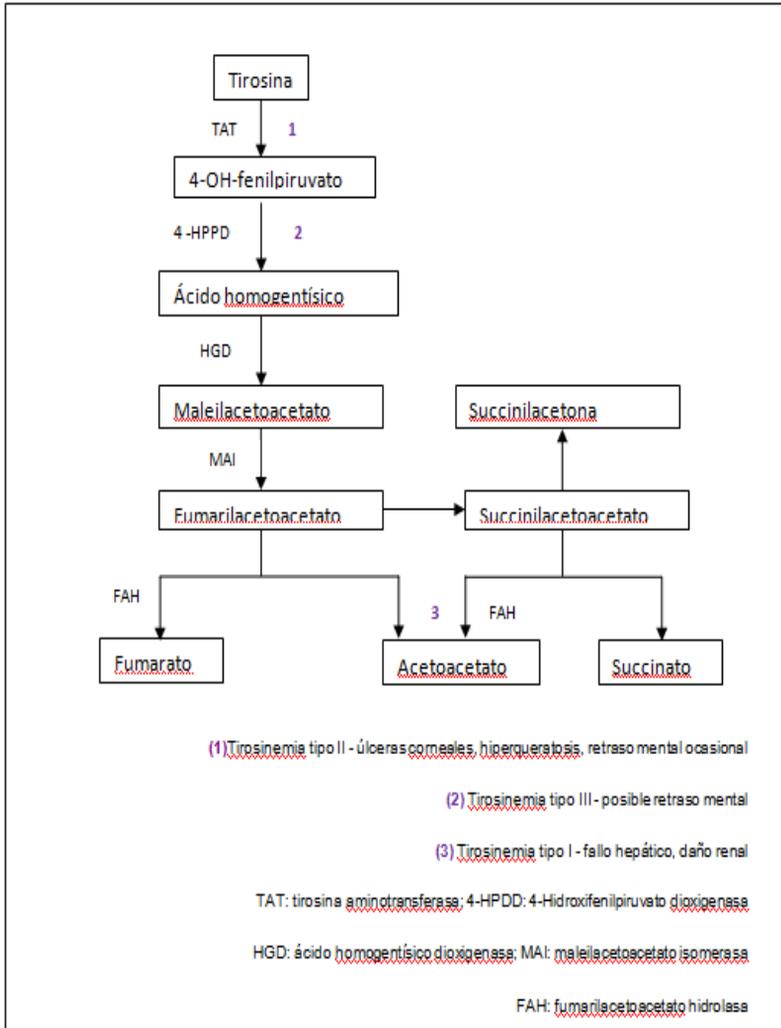


Fig.1. Metabolismo de la tirosina⁷

TIROSINEMIA TIPO 1

La Tirosinemia tipo 1 es una patología potencialmente letal si no se diagnostica y se trata correctamente. Es debida al déficit de FAH y se considera una enfermedad rara, con una prevalencia en general no mayor de 1/100.000 recién nacidos vivos⁸.

1.1 Manifestaciones clínicas

Como resultado del bloqueo metabólico, se forman metabolitos tóxicos como succinilacetona (SA), maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato, responsables de la disfunción hepática y renal⁹. Los diferentes síntomas y hallazgos bioquímicos se recogen en la Tabla I.

a) Alteraciones hepáticas

La crisis hepática aguda es la forma de presentación más frecuente, con alta mortalidad sin el tratamiento adecuado. Suele debutar antes de los 6 meses de vida en forma de fracaso hepático agudo o como insuficiencia hepatocelular con coagulopatía, sangrado gastrointestinal, ictericia, ascitis y hepatomegalia. En la forma crónica el debut es más tardío (a partir del primer año de vida) y en ella se produce una lesión progresiva que evoluciona hacia cirrosis. Una complicación que puede darse tanto en la forma aguda como en la crónica es el hepatocarcinoma^{8,10}.

b) Alteraciones renales

Lo más frecuente es afectación tubular proximal que da lugar a un síndrome de Fanconi con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y bicarbonaturia. Debido a la fosfaturia se desarrolla raquitismo hipofosfatémico. Puede presentarse en alguna ocasión como insuficiencia renal aguda y es frecuente la nefrocalcinosis secundaria a hipercalciuria⁸.

c) Otras manifestaciones menos frecuentes

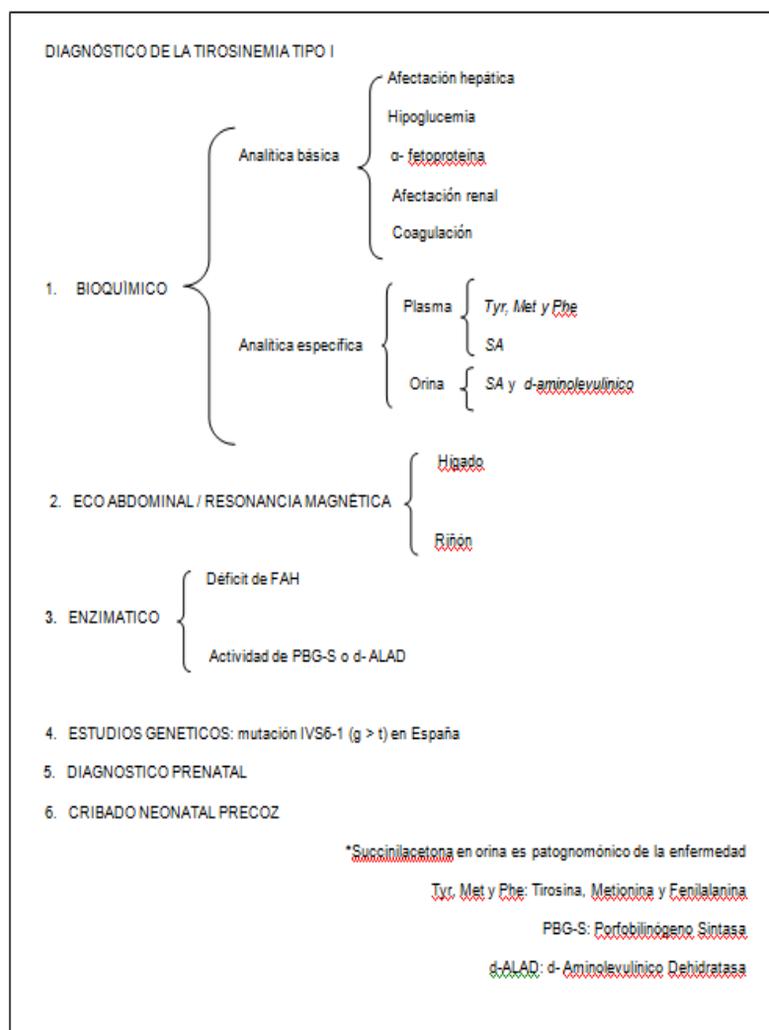
Hipoglucemia (por hiperinsulinismo), miocardiopatía hipertrófica y neuropatía periférica (porfiria-like) con crisis neurológicas^{2,8}.

Tabla 1. Hallazgos clínicos y bioquímicos en la tirosinemia hereditaria tipo I².

SINTOMAS		
Vómitos	Letargia	Ascitis
Retraso en el crecimiento	Hepatomegalia	Tendencia al sangrado
Irritabilidad	Ictericia	Nefromegalia
BIOQUIMICA		
Hipertirosinemia	Tirosiluria	Hipertironinemia
Aumento de succinilacetona	Hiperbilirrubina	Hipoglucemia
Aumento ácido d-aminolevulínico	Sd. Fanconi-like	Hipoprotrombinemia
Hiperaminoaciduria	Aumento α -fetoproteína	Hiperfosfaturia
Factores de coagulación alterados	Transaminasas elevadas	Hipofosforemia
PATOLOGÍA		
Raquitismo	Cirrosis	Sd. Porfiria-like
Carcinoma hepático	Crisis neurológicas	

1.2 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sintomatología clínica, los exámenes bioquímicos y los estudios genéticos², identificándose algunos casos por la existencia de hermanos afectados⁹. El diagnóstico de la tirosinemia se encuentra resumido en la figura 2.

Fig.2. Diagnóstico de la tirosinemia tipo I^{2,7,8}.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal¹¹. El examen neonatal permite el tratamiento de los niños que aún no están clínicamente enfermos. En los pacientes diagnosticados, se

requiere una combinación de tratamiento farmacológico con medidas dietéticas¹¹, requiriéndose en algunos casos el trasplante hepático⁸.

a) Tratamiento farmacológico

La **Nitisinona** 2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC)^{2,12} es el pilar fundamental del tratamiento⁸. Se trata de un medicamento huérfano de uso hospitalario que inhibe de forma competitiva la 4-HPPD, una enzima anterior a la FAH en la ruta de degradación de la tirosina, impidiendo la acumulación de los productos intermedios tóxicos SA, maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato¹¹, tal y como se muestra en la figura 3.

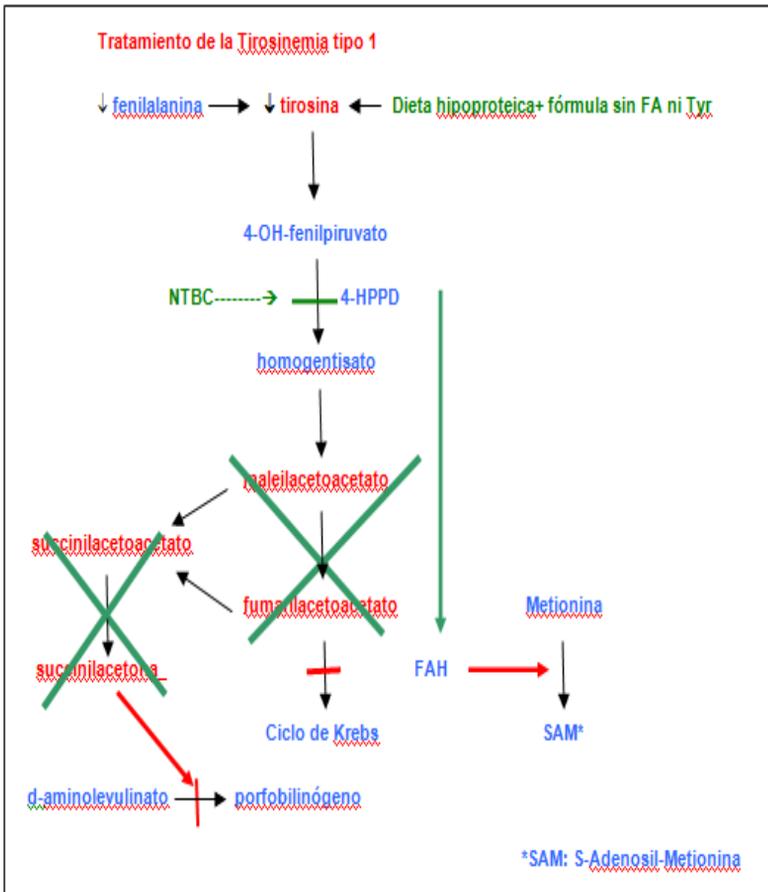


Fig. 3. Tratamiento de la tirosinemia tipo I¹³.

La dosis inicial debe ser individualizada para cada paciente. Se recomienda una dosis de 1 mg/kg/día por vía oral repartido en dos tomas, modificándose en función de los niveles plasmáticos y la respuesta individual del paciente. Puede ser necesaria una dosis de hasta 2 mg/kg/día (dosis máxima para todos los pacientes)^{10,11}.

Las reacciones adversas más frecuentes de la NTBC son: trastornos de la sangre y del sistema linfático (trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia) y trastornos oculares (conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular)¹¹.

b) Tratamiento dietético

El NTBC mejora o evita la disfunción tubular renal y hepática. En consecuencia, reduce la necesidad del trasplante hepático temprano y parece reducir el riesgo del desarrollo a corto plazo de la malignidad hepática. Sin embargo, tiene la desventaja de elevar marcadamente los niveles de tirosina en sangre y, por tanto, se tiene que combinar con dieta restringida en fenilalanina y tirosina, porque el incremento de esta última puede provocar úlceras en la córnea y problemas neurológicos². Dicha dieta deberá mantenerse de forma indefinida¹¹ y tener un aporte energético suficiente para evitar el catabolismo⁸.

Una vez establecido el diagnóstico en un recién nacido o lactante, se procede como sigue:

- Retirar la tirosina y la fenilalanina de la dieta durante 24-48 horas, administrando una fórmula especial con proteínas hidrolizadas exentas de tirosina y fenilalanina que asegura el aporte adecuado de calorías, grasas e hidratos de carbono².
- Pasadas las primeras 24-48 horas, reintroducir las cantidades mínimas de tirosina y fenilalanina necesarias para un normal crecimiento en forma de leche materna o de fórmula de inicio².

El objetivo del tratamiento dietético es mantener los niveles plasmáticos de tirosina entre 200-400 $\mu\text{mol/l}$ y de fenilalanina entre 30-70 $\mu\text{mol/l}$, para lo que se requiere una dieta baja en ambos aminoácidos:

Restricción de proteínas naturales de la dieta con un aporte entre 0,5 y 1 g/kg/día que cubre las necesidades de fenilalanina y tirosina diarias (de 400-500 mg/día hasta los 2 años y de 900 mg/día de 2 a 10 años)⁷.

El resto de aporte proteico hasta el total de necesidades diarias (hasta 3 g/kg/día (0-2 años), 2,5 g/kg/día (2-6 años), 2 g/kg/día (6-10 años) y 1,5 g/kg/día (10-14 años), se suministra en forma de preparados exentos de fenilalanina y tirosina bien sea en fórmulas hidrolizadas o suplementos proteicos⁷.

c) Trasplante hepático

Está reservado únicamente para los pacientes críticamente enfermos que no mejoran con NTBC y para los pacientes con carcinoma hepatocelular. Después del trasplante se valorará la administración de pequeñas dosis de NTBC (<0.2 mg/kg) en función de la presencia de SA y disfunción tubular/glomerular⁸.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Recién nacida que presenta a la hora de vida un episodio de hipoglucemia y distrés respiratorio.

3.2 Antecedentes personales

Padres sanos, no consanguíneos.

Tres hermanos varones, uno de ellos afecto de tirosinemia tipo 1, sin ictericia ni hepatopatía avanzada.

Madre de 45 años de edad, con embarazo controlado. Parto por cesárea programada, con tres cesáreas previas.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Al ingreso (día 0), la paciente refleja palidez y cianosis, está decaída, presenta llanto quejumbroso y taquipnea. Peso: 3.380 g. Talla: 50 cm. Resto de exploración sin datos destacables.

Se solicita hemograma, bioquímica, gasometría y se realiza radiografía de tórax. Se canaliza vena umbilical y se trata con suero glucosado al 10%, primero en bolo y posteriormente en perfusión continua hasta corregir hipoglucemia. Se realiza profilaxis ocular y antihemorrágica administrando antibióticos de amplio espectro y vitamina K.

En el día 1, la paciente ha perdido 210 g de peso y presenta mejoría respiratoria. Se inicia alimentación con fórmula adaptada, que no tolera (náuseas), por lo que se cambia a alimentación con leche materna.

En el día 2, sigue con el mismo peso, responde a estímulos y no presenta vómitos. Las pruebas bioquímicas reflejan una TSH elevada.

En el día 3, vuelve a perder peso (70 g), a pesar de tolerar bien la lactancia materna. Se solicita muestra para nuevo estudio de TSH.

En el día 4, gana peso (30 g) y ya no presenta ningún signo de distrés respiratorio. Se solicita un *screening* metabólico a un centro especializado para estudio de metabolopatías; sigue tolerando bien la lactancia materna, sin restricción proteica, hasta resultados.

En el día 5, vuelve a ganar peso (70 g). Se toma muestra para estudiar aminoácidos y d-ALAD en sangre, y SA en orina para despistaje de tirosinemia tipo 1. La paciente tolera bien la lactancia materna y se obtienen niveles glucémicos dentro de la normalidad.

En el día 6, gana 10 g de peso. No se detecta SA en orina, pero sí presenta hematuria y proteinuria. Las glucemias son normales y no existen indicios de distrés respiratorio.

En el día 7, la paciente recibe el alta médica.

Una semana más tarde es citada para comunicación de pruebas metabólicas, que resultan ser positivas para tirosinemia tipo 1. Se comienza tratamiento con nitisinona a dosis de 1 mg/kg de peso corporal al día, dividida en 2 tomas administradas por vía oral y una dieta restringida en aminoácidos suplementada con fórmula adaptada (XPT Analog®). Posteriormente, en una de las consultas de seguimiento se le vacuna contra la Hepatitis A.

Estado clínico actual.

En la actualidad la paciente tiene 7 años, pesa 29 Kg y presenta un buen control metabólico con el tratamiento farmacológico (nitisinona 10 mg/12h) y dietético (suplemento alimenticio Maxamaid® y dieta restringida en aminoácidos). La paciente acude a recoger mensualmente la medicación con su familia al Servicio de Farmacia del hospital y sigue un régimen dietético especial, en el que no puede tomar carne, pescado, leche y huevos (por su aporte proteico) y toma raciones controladas de pasta, pan y arroz.

En los primeros años de vida se realizó un seguimiento clínico mensual de la paciente, siendo ahora de carácter trimestral con analítica y revisión médica. Las funciones hepática y renal así como las revisiones oftalmológicas y neurológicas reflejan valores dentro de la normalidad.

3.4 Discusión

El bebé ingresa con una hora de vida, tras la realización de profilaxis ocular y antihemorrágica en la sala de partos. Esta profilaxis se realiza en todos los recién nacidos, con el fin de prevenir la *oftalmía neonatorum* y el desarrollo de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

La profilaxis ocular consiste en el uso de pomada oftálmica de eritromicina 0,5%. Hasta hace poco tiempo se utilizaba nitrato de plata 1% (método de

Credé) no recomendado actualmente por posible aparición de conjuntivitis química¹⁴.

La profilaxis hemorrágica se basa en la administración de 1 mg de vitamina K intramuscular en dosis única (el intestino del recién nacido carece de bacterias, necesarias para la síntesis de vitamina K)¹⁴.

Uno de los motivos de ingreso es la hipoglucemia, manifestación poco frecuente en la tirosinemia tipo I. En este caso, la presencia de un hermano afecto resultó clave en el despistaje para el diagnóstico de esta enfermedad (solicitud de estudio metabólico a centro especializado).

Una vez confirmado el diagnóstico, la paciente inicia tratamiento con NTBC (Orfadin®) a dosis de 2mg/12h, ajustándose a las recomendaciones posológicas recogidas en la ficha técnica del medicamento, ya que pesa alrededor de 4 Kg. Conjuntamente, se debe llevar a cabo un tratamiento dietético, con una alimentación restringida en fenilalanina y tirosina, cubriendo las necesidades proteicas con una fórmula adaptada en forma de suplemento. En este caso, el suplemento fue la fórmula XPT Analog®, compuesta por una mezcla de aminoácidos, hidratos de carbono, vitaminas, minerales y oligoelementos, exenta de fenilalanina y tirosina, indicada en niños menores de un año con tirosinemia. Para reconstituir correctamente el suplemento, consiguiendo la concentración recomendada (15% p/v) se deben diluir 5g en 30 ml de agua, agitando hasta disolución completa.

A partir del primer año de vida, al aumentar los requerimientos proteicos del niño, esta fórmula se sustituye por XPT Maxamaid® (análoga a la anterior, pero con mayor aporte proteico). Es recomendable empezar el tratamiento con una disolución 1:7 (100 g en 700 ml de agua) y posteriormente concentrarla hasta 1: 5 (100 g en 500 ml).

Ambas fórmulas mencionadas pueden conservarse en nevera hasta 24h, debiendo desecharse posteriormente.

XPT Maxamaid® está indicada en el tratamiento nutricional de niños entre 1 y 8 años con tirosinemia tipo1. En niños a partir de 8 años y adultos con tirosinemia, incluyendo mujeres embarazadas, se recomienda el preparado nutricional XPT Maxamum®.

Al dispensar NTBC en el Servicio de Farmacia, una de las recomendaciones que puede hacer el farmacéutico en cuanto a su administración, es que son cápsulas cuyo contenido puede dispersarse en una pequeña cantidad de agua o en el suplemento dietético inmediatamente antes de tomarla. Esto puede ser de gran utilidad en bebés y niños.

Durante el tratamiento con NTBC es necesario realizar controles periódicos de los niveles plasmáticos de tirosina, función hepática y recuento de plaquetas y leucocitos¹¹, por lo que se cita a la paciente para hacer un seguimiento después de instaurar el tratamiento. Además, es vacunada contra la Hepatitis

A, no incluida en el calendario vacunal habitual, debido al elevado riesgo de desarrollo de enfermedad crónica hepática que presentan los pacientes con tirosinemia tipo I. Para ser efectiva, dicha vacunación debe administrarse en dos dosis separadas entre sí al menos 6 meses¹⁵.

En este caso clínico, tanto el diagnóstico de la enfermedad como su tratamiento y seguimiento médico se han realizado de forma adaptada a las recomendaciones clínicas, manteniéndose en la paciente un buen control metabólico y una excelente calidad de vida. El seguimiento en el tiempo de la evolución de esta paciente muestra que el uso de NTBC, en combinación con una dieta adecuada, es una alternativa válida y exitosa al trasplante hepático en pacientes con tirosinemia tipo I, permitiendo dejar éste para aquellos en los que haya un fracaso terapéutico.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Weiner DL. Metabolic emergencies. En: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, editores. Textbook of pediatric emergency medicine. 5a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p.1193.
2. Méndez-Arredondo JA, Fernández-Sanmamed AL, Pérez J. Tirosinemia hereditaria tipo I o tirosinemia hepatorenal. *Diagn Biol.* 2007;56(2):75-79.
3. Kaye CI, Accurso F, La-Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006;118(3):934-963.
4. Beard ME, Burns RP, Rich LF, Squires E. Histopathology of keratopathy in the tyrosine-fed rat. *Invest Ophthalmol.* 1974;13(12):1037-1041.
5. Sniderman L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. [Internet]. 1a ed. Seattle: National Library of Medicine (US); 2006 [actualizado 24 Jul 2014; citado 13 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>
6. Heylen E, Scherer G, Vincent MF, Marie S, Fischer J, Nassogne MC. Tyrosinemia Type III detected via neonatal screening: Management and outcome. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):605-607.
7. Pérez-Cerdá C, Del Toro M, Díaz MC, Jara P. Tirosinemia hereditaria tipo I. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos P, Ribes A, Merinero B, editores. *Protocolos de Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo.* 1a ed. Madrid: Mead-Johnson a Bristol Myers Squibb SA company; 2007.p:179-196.
8. Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J, et al. Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria Tipo I o Tirosinemia hepatorenal. *An Pediatr.* 2010;73(5):279.

9. De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):8.
10. Moreno PJ. Nitisinona (Orfadin®) Laboratorio: Swedish Orphan International. *Terapéutica internacional. Farm Hosp* [Internet]. 2002 [citado 16 Oct 2014] ; 26(4):255-256. Disponible en: <http://www.sefh.es/fh/2002/n4/9.pdf>
11. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Orfadin® [Internet]. Madrid: AEMPS; 2005 [actualizado 21 Feb 2010; citado 17 Oct 2014]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/04303003/FT_04303003.pdf
12. Del Hoyo L, Serrano O, Ferrari JM, Medina E, Herreros A. NTBC en el tratamiento de la Tirosinemia Tipo I: descripción de un caso. *Farm Hosp.* 1997;21(1):324-326.
13. Guía Metabólica. Tirosinemia tipo 1 [Internet]. Barcelona: Unidad de enfermedades metabólicas hereditarias del Hospital San Joan de Déu; [actualizado 30 Oct 2014; citado 12 Nov 2014]. Disponible en: http://www.guiametabolica.org/sites/default/files/2013_Tirosinemia_tipo1_cast.pdf
14. Figueras J. Pediatría preventiva en perinatología. *Vox Paediatrica.* 2011;18(1):66.
15. Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [Internet]. La Coruña: Fisterra; 1990 [actualizado 24 Mar 2010; citado 14 Oct 2014]. Disponible en: http://www.fisterra.com/salud/4vacunas/vacuna_hepatitisA.asp

Trombocitopenia Inmune Primaria

Autores: Noelia Moreno Nieto, Alejandro Marcos de la Torre, Adriana Lidia Álvarez Nonay

Revisor: Marta Blasco Guerrero. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

1. INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación, características y curso clínico muy variable por lo que su diagnóstico tratamiento y seguimiento resultan conflictivos. En esta enfermedad se produce una disminución en el número de plaquetas que se manifiesta como hemorragias a distintos niveles y de magnitud variable¹.

La PTI constituye una de las causas más frecuentes de trombocitopenia en la práctica clínica pudiendo aparecer a cualquier edad; causando un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 1. Clasificación PTI²		
CLASIFICACIÓN DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE		
A. CAUSA	PTI PRIMARIA	Es una trombocitopenia adquirida de origen autoinmune que causa la destrucción plaquetaria y que no puede ser asociada a otra causa o condición.
	PTI SECUNDARIA	Es una PTI adquirida que aparece de manera 2º a infecciones por VIH o VHC o como consecuencia de enfermedades inmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la leucemia linfocítica crónica (LLC).
	PTI INDUCIDA POR FÁRMACOS	Entre los fármacos capaces de inducir trombocitopenia se encuentran: heparina, quinina, sulfonamidas, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ampicilina, piperacilina, vancomicina e Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban).
B. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNOSTICO	PTI RECIEN DIAGNOSTICADA	Menos de 3 meses desde el diagnóstico.
	PTI PERSISTENTE	Entre 3 y 12 meses desde el diagnóstico.
	PTI CRÓNICA	Más de 12 meses desde el diagnóstico.
C. PRESENTACIÓN	PTI SEVERA	PTI con síntomas de sangrado suficiente como para requerir tratamiento. Suele ocurrir cuando el recuento de plaquetas es $< 20 \times 10^9/L$.
	PTI REFRACTARIA	PTI severa que no responde a una esplenectomía y que está asociada a un grave riesgo de sangrado que requiere tratamiento.

1.1. Fisiopatología

Se considera trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas es inferior a 100×10^9 células/L. Esta disminución en el número de plaquetas se debe a una

destrucción acelerada y una producción inadecuada de estas células, debido a diversos mecanismos entre los que se encuentran: presencia de autoanticuerpos (autoAc) dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria (glucoproteína IIb/IIIa), disminución funcional de la trombopoyetina endógena (TPO), mecanismos de destrucción plaquetaria mediados por células T citotóxicas y presencia de autoAc dirigidos frente a los megacariocitos (precursores plaquetarios)^{3,4}.

Al tratarse de una patología inmunitaria, algunos pacientes pueden presentar, a su vez, anticuerpos frente a otros tejidos. Es frecuente que hasta el 40% de los pacientes presenten anticuerpos dirigidos contra la glándula tiroides, pudiendo llegar a desarrollar un hipo o hipertiroidismo².

1.2. Manifestaciones clínicas

Con frecuencia la PTI cursa de forma asintomática en los adultos. Si aparecen síntomas, estos pueden ser muy variables. Aunque la correlación entre trombocitopenia y hemorragia es débil, por lo general, los pacientes que sufren una trombocitopenia severa con un recuento plaquetario $<10 \times 10^9$ células/L tienen un mayor riesgo de sufrir hemorragias que los pacientes que presentan recuentos plaquetarios superiores.

SIGNOS Y SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES³ :

- Lesiones purpúricas (equimosis o petequias).
- Hemorragias en cualquier localización. En casos muy graves y poco comunes pueden darse casos de hemorragias cerebrales, hemorragias digestivas y hematuria severa.
- Frecuentes hematomas por golpes leves.
- Otros síntomas: insomnio, anorexia, pérdida de cabello, astenia y molestias gastrointestinales.

1.3. Epidemiología

No existe un paciente típico de PTI. Recientes estudios estiman que la PTI afecta a 3,3/100.000 adultos y entre 1,9-6,4/10.000 niños³.

Como normal general la PTI afecta mayoritariamente a niños de entre 0-14 años siendo la incidencia mayor en varones. Lo contrario ocurre en la edad adulta en la cual la incidencia aumenta al aumentar la edad, siendo más frecuente en mujeres. A partir de los 60 años, la incidencia entre hombres y mujeres se iguala.

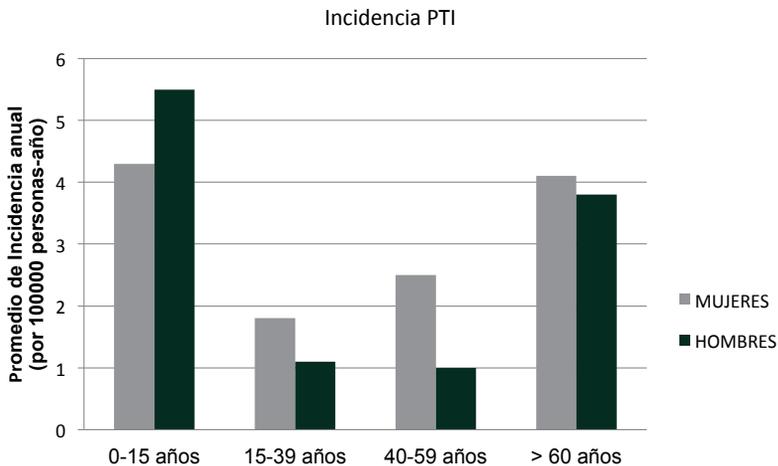


Ilustración 1. Incidencia de PTI según sexo y edad.^{5,6}

1.4. Diagnóstico

Actualmente no existe ninguna prueba específica ni característica clínica definitiva para establecer un diagnóstico directo de PTI, sino que este se establece por *exclusión*⁶.

Como orientación al diagnóstico existen una serie de pruebas que permiten realizar el diagnóstico diferencial para poder excluir las causas más comunes de la PTI secundaria (VHC, LES, VIH...)³:

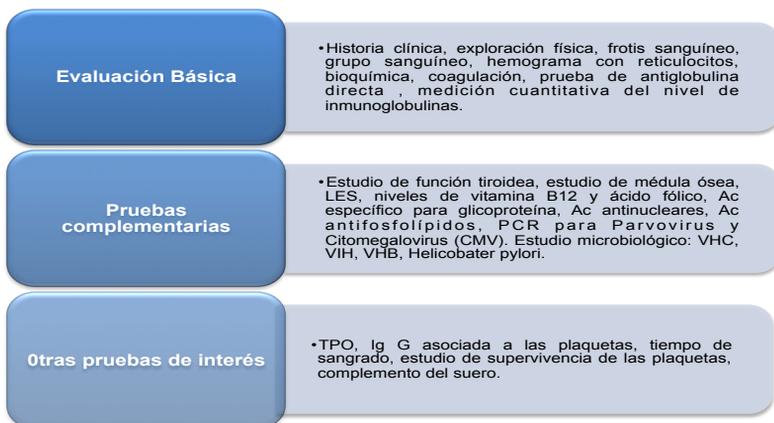


Ilustración 2. Pruebas para el diagnóstico de la PTI primaria³

2. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estandarizado para la PTI. La elección de éste debe estar basada en la situación clínica de cada paciente (síntomatología, recuento plaquetario, comorbilidad individual y estilo de vida). El recuento plaquetario debe orientar a la hora de decidir cuál es el riesgo individual de cada paciente de sufrir hemorragias y si es necesario o no iniciar tratamiento^{1,3,4}.

El objetivo del tratamiento debe ser proporcionar un recuento plaquetario seguro que prevenga la aparición de hemorragias.

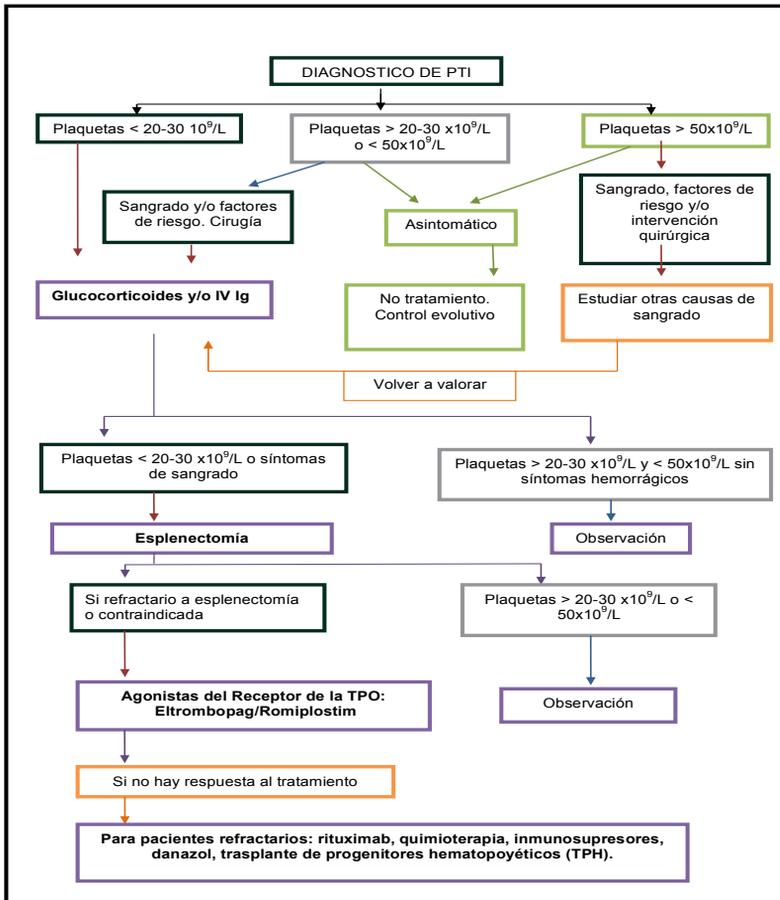


Ilustración 3. Algoritmo de tratamiento para pacientes con PTI¹

2.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

a) Corticoides

Actúan como inmunosupresores previniendo la destrucción plaquetar. Considerados primera opción de tratamiento a corto plazo. El glucocorticoide más usado es la prednisona (0,5-2 mg/kg/día durante 2-4 semanas). También se usa dexametasona (40 mg/día durante 4 días cada 2 semanas durante 3 ciclos ó 40 mg/día durante 4 días cada 2-4 semanas durante 1-6 ciclos). Si después de 3-4 semanas de tratamiento no se ha conseguido un recuento plaquetario entre $30-50 \times 10^9/L$, el tratamiento debe ser suspendido, ya que la posible aparición de efectos adversos, supera el beneficio que pueden aportar; respecto al riesgo de sufrir una hemorragia³.

b) Inmunoglobulina humana intravenosa

La inmunoglobulina humana intravenosa (Ig IV) se utiliza para desensibilizar al sistema inmunológico a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días o infusiones de 1 g/kg/día durante 2 días, consiguiendo una normalización del recuento plaquetario rápida pero con una duración breve que varía entre 2 y 4 semanas. Su uso está indicado en aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de sangrado o que tienen una cirugía programada. Suele utilizarse en combinación con glucocorticoides. La Ig IV ha sido asociada con efectos secundarios poco comunes pero graves, tales como insuficiencia renal y trombosis⁷.

2.2. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Para aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de sufrir hemorragias graves y/o una PTI persistente, severa o recurrente, a pesar de haber recibido tratamiento de 1º línea o que no toleran éste⁸:

a) Esplenectomía

Se trata de una estrategia eficaz para el tratamiento de la PTI crónica, manteniendo un número de plaquetas aceptables durante un largo período de tiempo con un coste y una toxicidad asociada mucho menor que la que pueden tener otros tratamientos de 2º línea.

Se debe tener en cuenta que en un paciente esplenectomizado, debido a la disminución en las síntesis de inmunoglobulinas, existe una mayor susceptibilidad de sufrir infecciones por bacterias encapsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* por lo que, se debe realizar una

inmunización 6 semanas antes de la esplenectomía para asegurar una mejor respuesta inmune. Si no es posible, el intervalo mínimo será de 14 días. Si esto no se puede cumplir, la vacunación se realizará un mes tras la esplenectomía.

b) Agonistas del receptor de la TPO

Su uso está indicado en pacientes adultos con una PTI crónica o severa que presentan una respuesta insuficiente a la esplenectomía, está contraindicada o el paciente no la acepta. Estos agentes actúan aumentando la producción plaquetaria estimulando la eritropoyesis a través del receptor de la TPO.

- **Romiplostim** (vía subcutánea): 1-10 µg/Kg/semana en un período de 1-4 semanas de tratamiento. Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 µg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario adecuado. Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individual. El tratamiento debe suspenderse cuando el recuento de plaquetas supere $250 \times 10^9/L$. Se podrá reiniciar nuevamente a la dosis de 1 µg/Kg cuando las plaquetas desciendan por debajo de $150 \times 10^9/L$. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas de mayor gravedad que pueden ocurrir durante el tratamiento incluyen: recurrencia de trombocitopenia y sangrado después del cese del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea, complicaciones tromboembólicas, errores de medicación y progresión de Síndrome Mielodisplásico existente a Leucemia Mieloide Aguda⁹.
- **Eltrombopag** (vía oral) 25-75 mg/día durante más de 4 semanas de tratamiento. Durante el tratamiento con eltrombopag, se debe monitorizar frecuentemente el perfil hematológico y hepático, y se debe modificar la pauta posológica en función del recuento de plaquetas. Durante el tratamiento con eltrombopag se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ($\geq 50.000/\mu l$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar mensualmente recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica¹⁰.

Los agonistas del receptor de la TPO presentan como efectos adversos: dolor de cabeza, cansancio, epistaxis, artralgia, trombosis o recaída al suspender el tratamiento.

Los antiácidos y los productos lácteos pueden disminuir la absorción de el-trombopag. También existe interacción con las estatinas; ya que el-trombopag puede aumentar la exposición a estos fármacos hipolipemiantes.

2.3. TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA: PACIENTES REFRACTARIOS

Aproximadamente en el 20% de los pacientes con PTI no se logra una respuesta satisfactoria al tratamiento de 1º y 2º línea. Para éste último subgrupo de pacientes las opciones terapéuticas son limitadas y deben tratarse con precaución, ya que existe poca experiencia con este tipo de tratamientos y presentan una elevada toxicidad. Como terapia de rescate para estos pacientes encontramos^{1,3}:

a) Rituximab

Anticuerpo monoclonal quimérico frente a la proteína de membrana CD20 de células B, produciendo su destrucción y consiguiendo así un efecto inmunosupresor. Este efecto deriva en un aumento de la supervivencia plaquetar. La dosis habitual es 375 mg/m² semanal, durante 4 semanas. Ha demostrado, en un estudio reciente, un ligero aumento del tiempo hasta la recaída frente a placebo en pacientes refractarios a corticoides¹¹. Antes de iniciar el tratamiento con rituximab se debe realizar una serología de hepatitis B, ya que se han descrito casos de reactivación del VHB tras su uso. Por lo tanto, está totalmente desaconsejado en este tipo de pacientes². Otro efecto adverso grave es la leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad desmielinizante del SNC causada por reactivación del virus JC¹².

Algunos anticuerpos monoclonales, como rituximab, favorecen un estado de inmunosupresión, motivo por el cual, se pueden reactivar ciertos virus.

b) Quimioterapia

- Con agentes únicos: Los agentes empleados han sido múltiples y su eficacia variable. Los más usados han sido: **vincristina** (1 mg/m² semanal durante 4 semanas), **vinblastina** (0,1 mg/kg semanal durante 6 semanas) y **ciclofosfamida** (1-3 mg/kg/día). No se dispone de estudios controlados. Eficacia limitada y transitoria.
- En combinación: **ciclofosfamida** (100-200 mg/día. Vía oral. Días 1-5 ó 1-7) + prednisona (0,5-1 mg/kg/día. Vía oral. Días 1-7) + **vincristina** (1-2 mg. Vía intravenosa. Día 1) + **etopósido** (50 mg/día. Vía oral. Días 1-7) ó **azatioprina** 100 mg/día. Vía oral. Días 1-5 ó 1-7).

c) Inmunosupresores/Inmunomoduladores

- **Alemtuzumab:** intensa y prolongada inmunosupresión. Indispensable profilaxis antibiótica. Existen escasos datos que apoyen su uso.
- **Ciclosporina A** (5 mg/kg/día, durante 6 días) y **Micofenolato de mofetilo** (1.000 mg/12h durante 3-4 semanas). Respuesta muy variable que desaparece tras su suspensión.

d) Otros fármacos

Danazol (400-800 mg/día durante un mínimo de 8 semanas) o **dapsona** (75-100 mg).

e) Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)

Existen muy pocos ensayos clínicos y datos de registro de TPH. En ellos se pone de manifiesto la elevada toxicidad por complicaciones infecciosas y hemorrágicas y también el escaso número de respuestas mantenidas a largo plazo. Por ello, el TPH únicamente debería considerarse en los pacientes con PTI crónica refractaria grave en los que hayan fracasado otras opciones de tratamiento. Esta medida terapéutica debe considerarse experimental.

2.4. Tratamiento en embarazadas

Es relativamente frecuente que durante el tercer trimestre del embarazo alrededor del 10 % de las pacientes presenten de manera fisiológica una trombocitopenia incidental gestacional.

Tabla 2. Esquema de tratamiento de la PTI durante el embarazo ¹³

TRATAMIENTO PARA PACIENTES EMBARAZADAS CON PTI	
-TRATAMIENTO 1º LÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona a dosis bajas (10-20 mg/día) • Inmunoglobulina humana intravenosa (Ig IV)
-TRATAMIENTO 2º LÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides + Ig IV • Ig IV + Azatioprina

En caso de que una paciente embarazada que sufra PTI requiera tratamiento deben considerarse los siguientes aspectos¹²:

- Debe iniciarse tratamiento sólo en aquellas gestantes que tengan un riesgo hemorrágico evidente.
- Las gestantes que presentan un número de plaquetas superior a $20-30 \times 10^9/L$ no requieren tratamiento sistemático.
- La esplenectomía queda reservada para gestantes en situaciones de riesgo hemorrágico grave y debe realizarse por laparoscopia durante el 2º o 3º trimestre.
- Quedan excluidos como posibles opciones de tratamiento agentes citostáticos e inmunosupresores por su teratogenicidad. Podrían utilizarse en casos extremadamente excepcionales por su gravedad durante el 3º trimestre azatioprina y ciclofosfamida.
- La inmunoglobulina intravenosa humana debe ser tratamiento de elección en aquellas gestantes que vayan a ser sometidas a procedimientos invasivos o que presentan riesgo alto de sufrir hemorragias, ya que induce una rápida respuesta.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso:

Paciente con PTI que inicia tratamiento quimioterápico.

3.2 Antecedentes personales:

Paciente varón de 55 años con hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipemia y PTI diagnosticada hace 15 años. Inició tratamiento en 1999 con corticoides con buena respuesta. Presentó recaídas en 2003, 2006, 2009, y la última recaída en Marzo de 2011. En todas ellas precisó terapia con Ig IV por trombocitopenia severa y síntomas hemorrágicos. Se reinició tratamiento con corticoides y rituximab en Mayo de 2011 (recibiendo 4 dosis). No se consiguió respuesta satisfactoria requiriendo varios ingresos por trombocitopenia severa. Hasta que en 2012 se realizó esplenectomía, con buena evolución posterior.

3.3 Evolución clínica y tratamiento:

En 2014, el paciente acude a consulta de Oncología como paciente nuevo, tras colonoscopia exploratoria por antecedentes familiares de cáncer de colon.

En colonoscopia se objetiva masa pseudo-oclusiva en colon descendente. Se tomó biopsia que fue positiva para cáncer de colon. Tras los resultados del

TAC se diagnosticó cáncer de colon T4N0M0. Se propone como tratamiento neoadyuvante esquema FOLFOX durante 3 meses, y completar con FOLFOX durante 3 meses tras la cirugía.

Se realiza analítica completa, resultando un recuento plaquetario $18 \times 10^9/L$. Debido a la presencia de trombocitopenia marcada se decide hacer consulta con el Servicio de Hematología que decide iniciar tratamiento con Ig IV a 1 g/kg/día durante 2 días, obteniendo una respuesta aceptable. A pesar de la buena respuesta inicial, la cifra de plaquetas fue disminuyendo, lo que hacía imposible la administración del cuarto ciclo. Por este motivo el Servicio de Hematología solicita tratamiento con romiplostim 1 µg/kg semanal subcutáneo, aumentado la dosis progresivamente hasta alcanzar una dosis de 4 µg/kg semanal. Tras 4 semanas de tratamiento se consiguen recuentos plaquetarios $> 150 \times 10^9/L$, pudiendo completar así la quimioterapia y la cirugía mientras se mantuvo el tratamiento con el agonista de la TPO.

3.4 Discusión:

El objetivo del tratamiento de la PTI es mantener un recuento plaquetario por encima de $50 \times 10^9/L$ para evitar la aparición de complicaciones hemorrágicas.

Pese a que no existe un tratamiento estandarizado, sí se observa que hay líneas de tratamiento que generalmente se cumplen en la mayoría de los pacientes. En este caso, el paciente comenzó el tratamiento con corticoides, que es la terapia inicial recomendada actualmente. Consiguiendo un control relativo de la enfermedad, ya que sufre varias recaídas con sangrado que requieren de la administración de Ig IV. Está bien documentado el hecho de que, en los adultos con PTI, la administración de Ig IV produce un incremento del número de plaquetas. Además, en diversos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos se ha demostrado que en estos pacientes se consiguen mejores resultados clínicos mediante la administración de Ig IV a dosis altas que con el uso de corticosteroides sistémicos¹⁴.

Es importante realizar una validación de la prescripción de Ig IV, para ello se debe comprobar el peso del paciente y si se trata de pacientes obesos con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o bien con peso real superior al 20% del peso corporal ideal (PCI), se podría considerar la posibilidad de utilizar una dosificación de inmunoglobulina ajustada al PCI¹⁹. Se debe advertir al equipo de enfermería que debe vigilar la aparición de reacciones adversas durante la infusión, ya que son relativamente frecuentes¹.

Debido a la negativa inicial del paciente a realizarse una esplenectomía, se decidió tratamiento con Rituximab, a pesar de no ser la segunda línea de tratamiento según las guías. Esta es una indicación fuera de Ficha Técnica, por lo que la aprobación de su utilización debería tener carácter excepcional, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o

dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento¹⁵. En este caso el paciente tenía una serología negativa para VHB por lo que no existía inconveniente para iniciar el tratamiento. Además durante el tratamiento con Rituximab aumenta la susceptibilidad de padecer infecciones por lo que se le recomendaron medidas higiénicas como el lavado de manos frecuente o evitar el contacto con personas enfermas.

Como el paciente fue refractario a todas las intervenciones anteriores, y el aumento del número de plaquetas era necesario para continuar con el tratamiento de quimioterapia, parecía razonable introducir los agonistas del receptor de la TPO.

Hay que tener especial atención a la hora de la preparación de romiplostim, ya que, el vial hay que reconstituirlo con 0,72 mL de agua para inyección para dar un volumen liberado de 0,5 mL y una concentración de 500 µg/ml. Se han descrito casos en los que debido a la errónea reconstitución del medicamento se ha producido sobredosificación e infradosificación³. Por ello, aunque no se refleja en la ficha técnica del medicamento, parece recomendable la reconstitución y administración por parte de personal sanitario cualificado. O bien realizar un entrenamiento a los pacientes antes de confiarles la autoadministración del fármaco.

Al inicio del tratamiento con romiplostim el farmacéutico del área de oncohematología comprobó que no existían interacciones descritas con la quimioterapia para el cáncer de colon ni con su tratamiento habitual. Hay que tener en cuenta que cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos fuera del intervalo recomendado y además debe reducirse o interrumpirse la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina.

Dadas las comorbilidades del paciente (HTA, diabetes mellitus y dislipemia), sería conveniente advertir tanto al médico como al propio paciente de posibles cambios en las mismas para realizar una monitorización más estrecha durante las primeras administraciones. Además, debido al desconocimiento actual sobre el uso concomitante de los agonistas de TPO con el esquema actual de quimioterapia que recibe el paciente, toda posible sospecha de aparición de reacciones adversas debe ser notificada.

Se puede concluir que en los pacientes con PTI que necesitan tratamiento, éste se debe individualizar teniendo en cuenta los siguientes factores: la presencia y gravedad de las hemorragias, las comorbilidades, las interacciones potenciales, las expectativas del paciente, la celeridad con que se requiere la elevación del recuento de plaquetas y los posibles efectos secundarios.

4. BIBLIOGRAFIA:

1. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de consenso. [Internet] Prodrug Multimedia, Madrid; 2011. [citado 2 febrero 2014]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/consensos/Guia-PTI.pdf>
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [internet]. 2009 [citado 7 Septiembre 2014] 113(11):2386-2393. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/113/11/2386>
3. European Group for Blood and Marrow Transplantation, Trombocitopenia Inmune: Una guía práctica para enfermeros y otros profesionales de la salud, [Internet], 2011 [citado agosto 2014]. Disponible en: https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Trombocitopenia%20inmune_Spanish.pdf
4. George J, Donald D. Inmune Thrombocytopenia (ITP): Initial treatment and prognosis. [Internet]. 2014 UptoDate®. [acceso octubre 2014]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=Inmune+Thrombocytopenia+%28ITP%29%3A+Initial+treatment+and+prognosis&selectedTitle=1%7E150
5. Bernward Z, Jukka R, Iris H, Ulf T, Finn W, Olafur J et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: Epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatrica* [internet]. 2005 [citado 7 Septiembre 2014], 94(2):178-184. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01887.x/pdf>
6. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* [internet]. 1999 [citado 7 Septiembre 2014] 94(3):909-913. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/94/3/909.full.pdf>
7. Ficha técnica Inmunoglobulina humana normal (Ig IV). [Internet]. Consultado 8 de Septiembre. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf.
8. George J, Donald D. Inmune Thrombocytopenia (ITP) in adults: Second –and third– line therapies. [Internet]. 2014 UptoDate®. [citado 1 octubre 2014]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-second-and-third-line-therapies?source=search_result&search=Inmune+Thrombocytopenia

ia+%28ITP%29%3A+Initial+treatment+and+prognosis&selectedTitle=4%7E150

9. Ficha técnica Romiplostim. [Internet]. Consultado 10 de Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf
10. Ficha técnica Eltromopag .[Internet]. Consultado 8 de Enero de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf.
11. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; Apr 25; 385 (9978):1653-61.
12. Ficha técnica Rituximab [Internet]. Consultado 8 de Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
13. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood* [internet]. 2003 [citado 3 septiembre 2014]; 17(1):7-14. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0268960X02000565/1-s2.0-S0268960X02000565-main.pdf?_tid=1236fcc8-392c-11e5-85cc-00000aab0f27&acdnt=1438529895_50bbf348bf8616d500baa52db4d092e3.
14. Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), editores. Guía Clínica para el uso de inmunoglobulinas. Adaptación para España [Internet]. 2011 [citado 3 de septiembre de 2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_Igb/Guia_Immunoglobulinas.pdf
15. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, número 174 (20-07-2009). Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>

Enfermedad de Wilson

Autores: Lorena Ruiz González; Mónica Gasanz Garicochea;

Revisora: Alicia Lázaro López. Hospital General Universitario de Guadalajara

1. INTRODUCCIÓN¹

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de cobre en diversos tejidos corporales, especialmente en el hígado, el cerebro y la córnea.

También conocida como degeneración hepatolenticular, su fisiopatología está ligada a una mutación del gen ATP7B localizado en el cromosoma 13q14 que codifica una proteína necesaria para eliminar el cobre sobrante desde el interior de la célula hepática a la bilis.

1.1 Epidemiología^{1, 2,3}

La EW es una enfermedad rara (afecta a menos de 5 personas de cada 10.000) siendo la prevalencia de 1 caso por cada 30.000 nacimientos vivos y la frecuencia de portadores del 1%.

La edad de presentación de la enfermedad oscila entre los 5 y los 50 años, aunque la mayoría suele mostrarse antes de los 30 años (mediana 12-23 años).

1.2 Fisiopatología¹

El cobre es un oligoelemento esencial para el ser humano. Interviene en el desarrollo de los huesos y del tejido elástico, en el funcionamiento del sistema nervioso central y en la síntesis de hemoglobina. Actúa como cofactor necesario para muchas enzimas (superóxido dismutasa, tirosinasa, dopamina β-hidroxilasa, etc.) y proteínas e interviene en la movilización del hierro, desintoxicación de radicales libres, etc. Sin embargo, su exceso puede llegar a ser tóxico por la gran capacidad oxidativa que tiene.

La ingesta diaria recomendada de cobre es de 1-3 mg y se absorbe entre el 10-50 %. La absorción disminuye por altas ingestas alimentarias de hierro, molibdeno y zinc⁶. Se encuentra principalmente en alimentos como las nueces, marisco, chocolate, champiñones y vísceras.

El cobre se absorbe en el intestino delgado siendo transportado vía portal fijado a la ceruloplasmina (95%) y a la albúmina. Su eliminación es mediante

excreción biliar, pero no experimenta circulación entero hepática, por lo que se elimina todo por las heces.

El origen del cobre que se acumula en la EW es de la dieta. El balance del cobre en el organismo se realiza a través de un equilibrio entre absorción y excreción.

1.3 Manifestaciones clínicas⁴

Las principales manifestaciones clínicas suelen ser hepáticas, neurológicas y/o psiquiátricas. Los síntomas hepáticos suelen ocurrir en las primeras fases de la enfermedad y en los niños y los neurológicos en estadios avanzados y en adultos.

a) Hepáticas^{5,6}: Las manifestaciones hepáticas son muy amplias e incluyen anomalías bioquímicas asintomáticas y esteatosis, hepatitis aguda, fallo hepático agudo (con anemia hemolítica), hepatitis crónica y cirrosis. Los signos y síntomas pueden incluir:

- . Esteatosis, hepatitis crónica y cirrosis compensada (enfermedad asintomática)
- . Dolor abdominal
- . Hepatomegalia y/o esplenomegalia
- . Hemorragia gastrointestinal alta
- . Ascitis
- . Cambios en el estado mental, como consecuencia de la encefalopatía hepática.

Así mismo se pueden encontrar las siguientes alteraciones de laboratorio: descenso en los niveles de ceruloplasmina plasmática, aumento de las aminotransferasas, trombocitopenia, coagulopatía y anemia hemolítica Coombs negativo.

b) Neurológicas⁷: El 50% de los adolescentes tiene síntomas neurológicos. La pseudoesclerosis es más frecuente en la edad adulta, siendo raras las manifestaciones de la enfermedad antes de los 10 años. Disartria, ataxia, distonía, temblor, disfagia, parkinsonismo y babeo son las manifestaciones neurológicas más frecuentes.

c) Trastornos del comportamiento y síntomas psiquiátricos⁸: Son más frecuentes en personas con síntomas neurológicos que hepáticos. Destacan la depresión, irritabilidad, cambios en la personalidad, labilidad emocional, distimia, comportamientos inapropiados, exhibicionismo sexual, trastorno bipolar afectivo y psicosis.

d) Oculares: Una decoloración café amarillenta en el área límbica de la córnea, llamada anillo de Kayser-Fleischer ocurre en el 98% de los

pacientes con daño neurológico y en el 80% de todos los casos de enfermedad de Wilson.

- e) **Hematológicos:** La alteración en el metabolismo del cobre puede llevar a la inhibición de la glicólisis eritrocitaria y de las enzimas glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la piruvato-kinasa principalmente, contribuyendo a la presentación de anemia hemolítica Coombs negativa del paciente.
- f) **Renales:** Síndrome de Fanconi, azotemia, reducción de la filtración glomerular, glucosuria, hipercalciuria...
- g) **Cardiopatías:** cardiomiopatías, fibrosis intersticial miocárdica y arritmias cardíacas.
- h) **Otras:** gigantismo, hiperpigmentación cutánea, lúnulas azules en uñas, acantosis nigricans, rabdomiolisis, pancreatitis, hipoparatiroidismo, amenorrea, infertilidad y afección testicular.

1.4 Diagnóstico^{1,9}

El diagnóstico precoz de la EW es fundamental, debido a la elevada morbimortalidad asociada y a la existencia de un tratamiento específico muy eficaz. Dada la inespecificidad de los síntomas presentados por los pacientes, y a que presenta síntomas comunes con muchas otras enfermedades, para llegar al diagnóstico es esencial un alto índice de sospecha clínica, así como la información aportada por las pruebas de laboratorio y del estudio genético.

Disminución del cobre sérico y de la ceruloplasmina plasmática (proteína transportadora de cobre); aumento de las transaminasas, etc.

La excreción urinaria de cobre cada 24 h (cupruria) suele estar aumentada, superando los 100 µg/diarios.

	Normal	Wilson
Ceruloplasmina	20-40 mg/dl	< 20 mg/dl
Eliminación urinaria de Cu/24 h	< 50 µg	> 100-1.000 µg
Cobre intrahepático	< 50 µg/g	> 250 µg/g
Cobre sérico total	60-120 µg/dl	< 60 µg/dl
Cobre sérico libre	5-10 µg/dl	> 25 µg/dl

Cobre sérico libre = cobre sérico total – cobre ligado a ceruloplasmina.

Cobre ligado a ceruloplasmina = ceruloplasmina (en mg/dl) × 3,15 (cantidad de Cu en µg/mg de ceruloplasmina).

Tabla 1: Parámetros bioquímicos normales y en la EW.

La exploración oftalmológica con lámpara de hendidura permite detectar anillo de Kayser –Fleischer.

El análisis genético es una opción, si bien no todas las mutaciones genéticas están identificadas.

Biopsia hepática. La cantidad de cobre hepático es superior a 250 µg por gramo de tejido. Para casos dudosos es la prueba diagnóstica por excelencia.

El diagnóstico diferencial de la EW se realiza contra cualquier enfermedad que provoque un aumento en el cobre sérico: colestasis obstructiva crónica, cirrosis biliar primaria, Enfermedad de Menkes, etc.

Se ha establecido un sistema de puntuación que permite valorar de forma cuantitativa aspectos clínicos, analíticos y la presencia o no de mutaciones. Cuando la suma resultante es ≥ 4 , se establece con seguridad el diagnóstico de dicha enfermedad. Si la puntuación es entre 2 y 3 se diagnosticará como probable EW y si es <2 el diagnóstico de EW improbable.

Síntomas	Puntuación
Anillo de Kayser (lámpara de hendidura)	
Presente	2
Ausente	0
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes (o una resonancia magnética típica)	
Presentes	2
Ausentes	0
Anemia hemolítica Coombs negativa (+ cobre sérico elevado)	
Presente	1
Ausente	0
Pruebas de laboratorio	
Cobre en orina de 24 h (sin síntomas de hepatitis aguda)	
Normal	0
1-2 VN	1
> 2 VN	2
Normal, pero más de 5 VN con 2 dosis de 0,5 g penicilamina	2
Ceruloplasmina sérica (nefelometría VN > 20 mg/dl)	
Normal	0
10-20	1
< 10	2
Cuantificación de cobre en el hígado	
Normal	-10
Hasta 5 VN	1
> 5 VN	2
Tinción de rodamina+ en hepatocitos (sólo cuenta si no hay determinación de cobre en el hígado)	
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: Diagnóstico de la EW. Sistema de puntuación¹⁰.

2. TRATAMIENTO^{2, 6,11}

En el caso de la EW, la terapia es bastante eficaz, pero aún no controla, en una minoría, ciertas complicaciones importantes, como las neurológicas o neuropsiquiátricas.

El objetivo del tratamiento es favorecer la eliminación de Cu de los distintos tejidos, particularmente, hígado y cerebro, para evitar la progresión de la enfermedad, lograr la reversión del cuadro tisular y la recuperación sintomática. Se pretende conseguir un balance negativo del Cu con dietas pobres en ese metal, dificultar la absorción del mismo, así como aumentar su eliminación gracias al empleo de quelantes.

Por todo ello el tratamiento debe instaurarse lo antes posible y mantenerse de forma crónica, inclusive durante los embarazos, ya que pacientes no tratadas pueden presentar amenorrea primaria o secundaria debido a disfunciones ováricas.

- a) **Medidas dietéticas:** aunque estas per sé no son suficientes, son fundamentales durante la primera parte del tratamiento. Deben evitarse los alimentos ricos en cobre como vísceras de animales, mariscos, frutos secos, cacao, chocolate, gelatinas, setas y productos de soja, así como agua con exceso del mismo.
- b) **D- penicilamina (Cupripén®)**^{11,12}: considerada el medicamento básico para la terapia, ya que aumenta extraordinaria y rápidamente la excreción urinaria del cobre, y puede inducir la producción de metalotioneínas, particularmente en hígado. Actúa como quelante del cobre. La dosis inicial es de 250-500 mg/día con incrementos de 250 mg cada 4-7 días hasta un máximo de 1-1,5 g/día. La dosis diaria debe dividirse en 2-4 tomas. La dosis máxima en niños es de 20-25 mg/kg/día, divididas en tres o cuatro tomas al día.

Se recomienda administrarse 30 min-1 h antes, o 2 h después de las comidas. La respuesta terapéutica no se observa hasta las 4-6 semanas.

Presenta el inconveniente que en algunos casos con síntomas neuropsiquiátricos puede empeorarlos, si esto ocurre se reducirá la dosis a 250 mg/día, incrementándose en 250 mg/día cada semana. Además puede producir exantema urticariforme, malestar gastrointestinal, linfadenopatías, leucopenia, síndrome de Goodpasture... Generalmente son efectos dependientes de la dosis que ceden disminuyéndola y, a veces, pueden controlarse asociándolo a 20-30 mg/día de prednisona. Hay que tomarlo junto con vitamina B6 (piridoxina).

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el deterioro neurológico ocurre con menos frecuencia si se emplea primero en el tratamiento D-penicilamina que si se emplea primero trientina.

- c) **Trientina (dihidrocloruro de trietilo tetramina) (Syprine®)**¹³: aumenta la excreción urinaria de cobre e interfiere en la absorción intestinal del mismo. A pesar de que la quelación es menor que la de D-penicilamina, al no tener efectos colaterales constituye una alternativa en casos de intolerancia a la D- penicilamina. Actualmente no está comercializado en España y se adquiere a través del Ministerio de Sanidad como medicamento extranjero.

La dosis habitual es 20 mg/kg día, dividida en dos o tres dosis. En adultos la dosis no debe ser superior a 1,5 g/día. Es importante la toma del medicamento 1 h antes o 2 h después de las comidas y debe refrigerarse.

- d) **Sales de zinc (Wilzin®)**¹⁴: El zinc interfiere con la absorción del cobre, al inducir las metalotioneínas en enterocitos que se unen sobre el cobre del contenido intestinal y promover su excreción en las heces. Es una terapia eficaz de mantenimiento sin apenas efectos colaterales, pudiendo estar indicado en pacientes presintomáticos, durante el embarazo y en pacientes con hepatitis o cirrosis, sin signos de descomposición hepática. Puede ser utilizado junto con otros agentes quelantes o como terapia única. El régimen diario de sulfato o acetato de zinc (siendo mejor tolerado este último) es de 150 mg/día repartido en 2-3 dosis, separándose de la administración de comidas o bebidas en al menos 1 h. Los principales efectos secundarios son los trastornos gastrointestinales (dispepsia y gastritis).
- e) **Tetratiomolibdato de amonio**¹⁵: interfiere con la absorción del cobre, al administrarse con comidas, por formar complejos con el cobre y la albúmina en la luz intestinal y en sangre. Es más efectivo en pacientes con afección neurológica grave. Suelen administrarse 6 dosis diarias de 20 mg a una dosis progresiva hasta normalizar el cobre sérico, durante 8 semanas, continuando el tratamiento con sales de zinc. En ocasiones produce depresión medular. En la actualidad este medicamento no está comercializado en España.
- f) **Antioxidantes (ej. A tocoferol)**⁶: terapia adyuvante que disminuye la lesión inducida por la formación de radicales libres y peroxidación lipídica. La escasa evidencia científica del uso de antioxidantes en la EW hace que su utilización no pueda recomendarse de forma generalizada.
- g) **Dimercaprol (BAL)**¹⁶: fue el primer fármaco utilizado para tratar la EW. Actualmente se utiliza poco porque requiere administración IM (2-3 mL).

- h) Trasplante hepático:** fundamentalmente indicado en pacientes con hepatitis fulminante o cirrosis en estadio terminal, en los que la enfermedad progresa pese a la terapia quelante.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Mujer de 26 años que acude a urgencias en el año 2008 refiriendo gran debilidad muscular desde hace dos semanas y prurito moderado de carácter generalizado.

3.2 Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes de EW en familiar lejano.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Paciente que acude a urgencias en agosto de 2008 por cansancio generalizado de varios días de evolución y sensación de prurito por todo el cuerpo. En la analítica destaca un aumento de transaminasas (ALT 56 U/L, AST 38 U/L, GGT 42 U/L) y ligera anemia (Hb 11,7 g/dl). Dada la clínica se decide ingreso a cargo del Servicio de Medicina Interna para ampliar el estudio y establecer un posible diagnóstico. En planta se realiza una bioquímica completa, análisis de orina de 24 h y estudio serológico para VIH, Hepatitis B y C. Dados los antecedentes familiares de EW en la bioquímica se incluyó niveles de cobre y ceruloplasmina. Los resultados obtenidos muestran una disminución de cobre sérico: 24 mcg/dl (60-120 mcg/dl), de ceruloplasmina: 8 mg/dl (20-40 mg/dl) y un aumento de cobre en orina: 141 mcg/24h (<50 mcg/24h). Las pruebas para VIH, Hepatitis B y C son negativas. Por los valores mencionados, se sospecha de enfermedad de Wilson (EW) con afectación hepática. Para descartar afectación en Sistema Nervioso Central (SNC), a pesar de la ausencia de síntomas, se realiza exploración neurológica y exploración oftalmológica con lámpara de hendidura para la visualización de los anillos de Kayser-Fleisher, siendo esta prueba negativa.

Con la realización de las diferentes pruebas durante su estancia hospitalaria, la paciente es diagnosticada de EW (score =4) con afectación hepática pero no neurológica.

Tras tres días de ingreso se decide alta hospitalaria con medidas dietéticas, vitamina B₆ (25 mg/24h) asociado a D-penicilamina (250 mg/24h incrementándose gradualmente 250 mg/día cada semana hasta alcanzar 250 mg/6h).

A los tres meses se realiza analítica de control en la que se observa que los valores de cupremia y cupruria se han normalizado.

En el 2010 acude a consulta de digestivo por aparición de cuadro miasteniforme (cansancio generalizado, agotamiento muscular/fatiga en el ejercicio, a veces claudicación mandibular, mialgias ocasionales y calambres musculares, sin disfagia ni disartria ni diplopia). La paciente se deriva al Servicio de Neurología para descartar enfermedad autoinmune. Los resultados del estudio demostraron anticuerpos antirreceptor acetilcolina negativos, bioquímica con CPK y el estudio autoinmune resultado normal. Dado que entre los efectos adversos de D-penicilamina aparecen, miastenia grave, debilidad muscular y poliartralgia se atribuye dicho cuadro miasteniforme a inducción medicamentosa. Por ello, se decide cambio de tratamiento por otro agente quelante, trientina (1250 mg/día).

Tras el nuevo cambio los valores de cobre se encuentran dentro de rango, pero la paciente presenta un cuadro nauseoso, por lo que se decide reducir dosis de trientina (750 mg/día) y asociarlo a Zinc (50 mg/día).

En el 2011 la paciente presenta nuevamente cuadro asteniforme. Tras este nuevo cuadro se decide retirar trientina y dejar en monoterapia con Zinc 50 mg/12h, produciéndose una mejoría parcial.

En el 2012 se decide añadir de forma empírica tratamiento sintomático con piridostigmina (Mestinon®) 1 cápsula/8h, con mejoría completa.

Actualmente asintomática tanto a nivel motor como neurológicamente, con normalidad bioquímica de niveles de cobre en sangre y orina.

3.4 Discusión

En el caso presentado la paciente acude a urgencias en 2008 con síntomas muy inespecíficos. El diagnóstico de EW se establece por la suma de las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio. Así, según el sistema de puntuación, el score resultante es 4, por lo que se confirma con seguridad el diagnóstico de la enfermedad.

Síntomas		Puntuación
Anillo de Kayser	Ausente	0
Síntomas neuropsiquiátricos	Ausente	0
Anemia hemolítica Coombs negativa	Ausente	0
Pruebas de laboratorio		Puntuación
Cobre en orina de 24 h	>2VN	2
Ceruloplasmina sérica	<10	2
Cuantificación de cobre en hígado	No cuantificado	-
Tinción de rodamina+ en hepatocitos	No realizado	-
Análisis mutacional ATP7B	No realizado	-
TOTAL		4

La paciente cuando ingresa en el hospital presenta elevación de transaminasas, el nivel de ceruloplasmina y los niveles de cobre en sangre y orina se consideran patológicos, sin embargo se podría haber ampliado el estudio con una biopsia hepática para confirmar la presencia de niveles elevados de cobre intrahepático. Ésta prueba hubiera resultado de utilidad para determinar el grado de afectación hepática, ya que la paciente no presenta ni manifestaciones neurológicas, ni oculares (no se detecta anillo de Kayser –Fleischer), aunque habría que tener en cuenta que se trata de un procedimiento invasivo y en este caso el diagnóstico estaba ya realizado.

Otra prueba que tampoco se realizó fue el análisis genético para detectar la mutación del gen ATP7B, aunque sigue siendo el recurso diagnóstico por excelencia, es cierto que no todas las mutaciones genéticas están identificadas.

Respecto al tratamiento las medidas tomadas al comienzo son las correctas. El inicio precoz del tratamiento junto con las medidas dietéticas son esenciales para evitar el daño permanente en el hígado.

Las guías de tratamiento ^(1,4,7) recomiendan como fármacos iniciales D-Penicilamina o trientina. D-Penicilamina tiene mayor toxicidad, pero presenta mayor efecto quelante que la trientina, es muy útil en caso de síntomas hepáticos de la enfermedad y se puede utilizar en pacientes fértiles, además está comercializado en España. Trientina se tolera mejor, pero es teratogénico y es un medicamento extranjero. Estos son los motivos por los que se decidió como de tratamiento inicial D-penicilamina frente a trientina.

La utilización de D-Penicilamina requiere una estrecha monitorización del paciente, que generalmente se realiza cada semana los dos primeros meses,

después cada mes, durante 6-9 meses y, al comprobar tolerancia, dos veces al año.

En el caso presentado tras dos años de tratamiento la D-Penicilamina tuvo que ser suspendido por la aparición de cuadro asteniforme, descrito como efecto adverso.

Como tratamiento de segunda línea se optó por la trientina. A pesar de presentar mejor perfil de seguridad tuvo que ser suspendido al año de tratamiento, por desarrollo de un nuevo cuadro asteniforme.

Como tratamiento de tercera línea y tratamiento actual, la paciente recibe una combinación de sales de Zinc, las cuales disminuyen la absorción de cobre presentando menos efectos adversos que los agentes quelantes, junto con un agente anticolinesterásico (piridostigmina) de efecto prolongado para evitar los frecuentes casos de cuadros miasteniformes que presentaba la paciente.

Como se observa en el caso y como ocurre en la práctica diaria, el tratamiento de inicio de la EW incluye dos fases: en una primera fase estabilizar al paciente removiendo el cobre acumulado de los tejidos y en una segunda fase previniendo la reacumulación. El tratamiento con agentes quelantes se suele administrar durante 1-5 años (en el caso presentado 3 años) y tras la normalización de los niveles de cobre se puede y se recomienda pasar a terapia de mantenimiento con sales de Zinc en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

Desde el Servicio de Farmacia las actividades realizadas en torno a la EW en este caso fueron:

- a)** Tramitación del medicamento trientina, bajo condiciones especiales de uso, dado que se trata de un medicamento extranjero.
- b)** Información al paciente de recomendaciones alimentarias: evitar alimentos ricos en cobre (vísceras de animales, mariscos, frutos secos, cacao, chocolate, gelatinas, setas y productos de soja, así como agua con exceso del mismo).
- c)** Repasar la posología y forma de administración de los medicamentos:
 - D-Penicilamina debe tomarse 250mg/24h incrementándose gradualmente 250mg cada semana hasta alcanzar 250 mg/6h.
 - Trientina: 1250 mg/día, siempre una hora antes o dos horas después de las comidas. Cuando se produce la reducción de dosis en el siguiente episodio a 750 mg/día, el farmacéutico repasa el cambio en la posología y recuerda la forma de administración.
 - Sales de Zn: En un primer episodio se prescribe 50 mg/día, modificándose a 50 mg/12h posteriormente, cuando se deja en monoterapia. En ambos casos, la paciente es informada al respecto.

- d) Interacciones farmacológicas: es muy importante chequear toda la medicación concomitante que toma el paciente, para evitar toxicidad o falta de respuesta de alguno de los fármacos. En este caso, esto no procede porque la paciente no tomaba ninguna medicación conjuntamente a los fármacos específicos para tratar la EW.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Millán Jiménez, A.; Ruiz Moreno, M.; Enfermedad de Wilson; Asociación Española de Pediatría; Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición; 2ª edición; Ergón S.A; 2010;190-196.
2. Riera Arbona, Z.; Enfermedad de Wilson, Una revisión teórica; Master en neuropsicología Clínica, ISEP VALENCIA; 2009- 2011; 17-28.
3. Michael L Schilsky, MD. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. In: UptoDate. October 2014.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. European Association for Study of Liver. J Hepatol. 2012 Mar;56(3):671-85.
5. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. Medicine (Baltimore) 1992; 71:139.
6. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008; 47: 2089.
7. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci. 2010 Jan;1184:173-87.
8. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. Biol Psychiatry. 1990 Aug;28(3):255-65
9. Izquierdo García, E.; Gastalver Martín C; García Muñoz, C.; Gallego Lago, VJ.; Farmacoterapia en Enfermedades Raras; Farmacia Pediátrica Hospitalaria; Madrid; Elsevier; 2011; 606-608.
10. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003 Jun;23(3):139-42.
11. Weiss KH1, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(8):1028-35.e1-2.
12. Gibbs K, Walshe JM. Studies with 35S-labelled DL-penicillamine in patients with Wilson's disease. Q J Med 1971; 40:275.

13. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med.* 1987; 317:209.
14. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med.* 1998;132(4):264.
15. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *J. Arch Neurol.* 2006;63(4):521.
16. Schilsky ML, Blank RR, Czaja MJ, et al. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J Clin Invest* 1989; 84:1562.

Defectos del ciclo de la Urea

Autores: María del Mar Alañón Pardo, Alberto Martín Sigüero

Revisor: Vera Áreas del Águila. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

El ciclo de la urea o de *Krebs-Henseleit* es una ruta metabólica cíclica, exclusivamente hepática, que transforma el exceso de nitrógeno (procedente de la degradación de aminoácidos y otros productos nitrogenados) en urea para su posterior excreción del organismo^{1,2}.

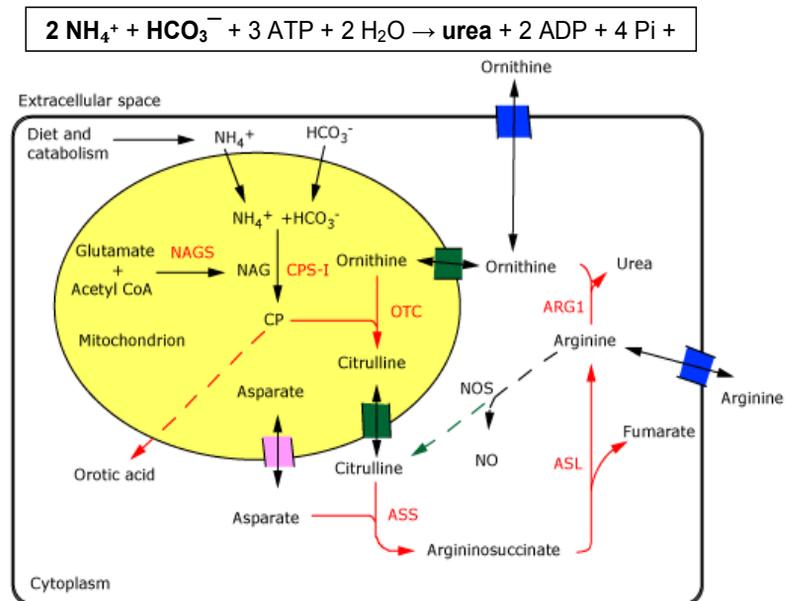


Figura 1. Ciclo de la urea. ARG1: arginasa; ASL: arginino-succinato liasa; ASS: arginino-succinato sintetasa; CPS-I: carbamil-fosfato-sintetasa-I; NAG: N-acetilglutamato; NAGS: N-acetil-glutamato sintetasa; OTC: ornitina-carbamoil-transferasa. (Lee B. Urea cycle Disorders: Clinical features and diagnosis. In UpToDate: Hahn S (Ed), UpToDate TePas;2015 [actualizado 24 Oct 2013; citado 20 jul 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>)

Los defectos del ciclo de la urea (DCU) son errores congénitos que afectan las siguientes enzimas^{2,3}: a) mitocondriales, *carbamil-fosfato sintetasa* (CPS-I), *ornitina transcarbamilasa* u *ornitina-carbamoil transferasa* (OTC) y *N-acetilglutamato sintetasa* (NAGS) (implicada en la síntesis de N-acetilglutamato, cofactor de la CPS-I) y b) citosólicas, *argininsuccinato sintetasa* (ASS), *argininsuccinato liasa* (ASL), *arginasa* (ARG).

El déficit de cualquiera de estas enzimas implica la acumulación de amonio y de sus precursores metabólicos³:

Tabla 1. Tipos de alteraciones del ciclo de la urea y déficit enzimáticos.

Tipos de DCU	Fallo enzimático
Hiperamoniemia tipo I	<i>Carbamil-fosfato sintetasa 1</i> (CPS-I)
Hiperamoniemia tipo II	<i>Ornitina- carbamoil transferasa</i> (OTC)
Citrulinemia	<i>Argininsuccinato sintetasa</i> (ASS)
Aciduria argino-succínica	<i>Argininsuccinato liasa</i> (ASL)
Argininemia	<i>Arginasa</i> (ARG)
Otros	Déficit de N-acetil-glutamato sintetasa (NAGS)

1.2 Epidemiología

La prevalencia global de los DCU es de 1:35.000 recién nacidos⁴.

1.3 Genética

Los DCU son enfermedades congénitas autosómicas recesivas, excepto el déficit de la OTC ligada al cromosoma X³.

1.4 Fisiopatología de la hiperamonemia

Los DCU constituyen la principal causa de hiperamonemia grave.

Se considera hiperamonemia significativa cuando los niveles plasmáticos de amonio superan los 80 $\mu\text{mol/L}$ (150 $\mu\text{mol/L}$ durante el período neonatal)³.

Por encima de 500 $\mu\text{mol/L}$, el amonio puede atravesar la barrera hematoencefálica, inhibiendo la transmisión sináptica, estimulando la liberación de serotonina y, a partir de los 588 $\mu\text{mol/L}$, ejerce un efecto osmótico (al transformarse en glutamina por la glutamina sintetasa) que origina edema cerebral³.

1.5 Manifestaciones clínicas

Los DCU severos (ausencia total de actividad enzimática) se presentan en el periodo neonatal. Los recién nacidos permanecen asintomáticos durante las primeras 24-48 horas, hasta que inician la alimentación, ya que la leche materna y las fórmulas infantiles contienen proteínas.

Los signos iniciales se desarrollan bruscamente y consisten en: somnolencia, dificultad para mantener la temperatura corporal, vómitos, rechazo al alimento, letargia, pérdida de reflejos, inestabilidad vasomotora, irritabilidad, convulsiones y coma. Uno de los síntomas comunes es la hiperventilación, que origina una alcalosis respiratoria. Además, el edema cerebral puede desencadenar hipoventilación y parada respiratoria. Sin tratamiento, estos pacientes fallecen o desarrollan secuelas neurológicas⁵.

Los DCU moderados (déficit parcial de actividad enzimática) pueden manifestarse después del periodo neonatal ante una ingesta aumentada de proteínas, elevada actividad catabólica (infecciones, traumatismos, ayuno prolongado, cirugía...) y algunos fármacos (valproato, L-asparaginasa, topiramato, carbamazepina, fenitoína...)⁶.

Los signos y síntomas son inespecíficos: neurológicos (ataxia, letargo, confusión), gastrointestinales (anorexia, vómitos) y psiquiátricos (agresividad, hiperactividad, cambios de comportamiento)^{6,7}.

Los DCU también pueden desencadenar disfunción hepática⁸.

1.6 Diagnóstico

- Determinación de niveles de amonio en plasma.

En caso de hiperamonemia superior a 100-150 $\mu\text{mol/L}$, se deberá determinar el equilibrio ácido-base, glucosa, lactato, electrolitos (para cálculo del *anión gap*) y aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina, como el ácido orótico.

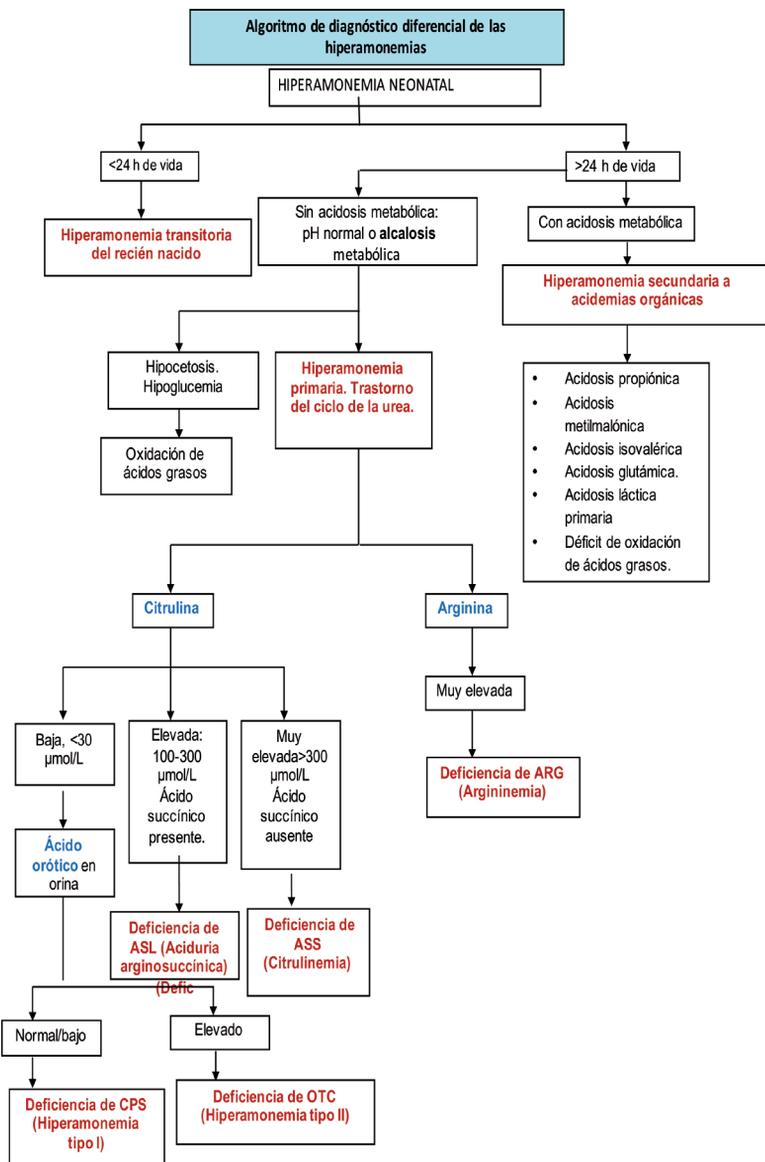
La hiperamonemia superior a 150 $\mu\text{mol/L}$ junto con una glucemia y *anión gap* normales sugieren un DCU².

- Estudio de metabolitos en plasma y orina.

Permite el diagnóstico diferencial de las deficiencias enzimáticas. (Ver algoritmo).

Las deficiencias de ARG y ASL pueden identificarse, respectivamente, mediante elevación de los niveles plasmáticos de arginina (3-4 veces su límite superior normal) ó niveles plasmáticos/urinarios de ácido succínico. La elevación de los niveles plasmáticos de citrulina en ausencia de ácido succínico pueden indicar

deficiencia de ASS. La hiperamonemia asociada a una disminución de los niveles plasmáticos de citrulina y arginina se produce en la deficiencia de la OTC cuando el ácido orótico y pirimidinas (uracilo, uridina y pseudouridina) están elevadas en orina, mientras que aparecen en la deficiencia de CPS o NAGS cuando los niveles urinarios de ácido orótico son bajos.⁶



- Análisis enzimático.

El diagnóstico específico se confirma con un **análisis de la actividad enzimática** en muestras tisulares⁶:

- Biopsia hepática: deficiencias de todas las enzimas del ciclo de la urea.
- Fibroblastos de biopsia cutánea: deficiencias de ASS y ASL.
- Glóbulos rojos: deficiencia de ARG.
- Mucosa intestinal: deficiencias de CPS y OTC.

- Pruebas especiales.

Permiten detectar algunas deficiencias parciales que puedan presentar valores normales de laboratorio durante los períodos asintomáticos²:

- Prueba del alopurinol. Permite detectar heterocigotos de OTC, es decir, cuando los niveles de ácido orótico son normales. Consiste en medir la excreción urinaria de ácido orótico después de una administración de alopurinol (100-300 mg). El alopurinol aumentaría la tendencia a acumular ácido orótico y orotidina en mujeres portadoras.
- Determinación *in vivo* de la ureagénesis mediante isótopos. Consiste en administrar glutamina marcada con N¹⁵, correlacionando la relación N¹⁵ urea/ N¹⁵ glutamina con la severidad clínica.

- Test genéticos.

El análisis mutacional es el método de elección para el diagnóstico definitivo de los DCU. Dado que se conocen los genes de las enzimas implicadas, la secuenciación del DNA permite identificar mutaciones responsables de los DCU⁶. Debido a que la microdelección de estos genes puede conducir a falsos negativos, se debe realizar la técnica del *microarray*².

- Diagnóstico prenatal.

Podría realizarse mediante determinación de: a) actividad enzimática de la ASS y ASL en los amniocitos y vellosidades coriónicas; y la CPS-I y OTC en el hígado fetal, b) los niveles de citrulina y ácido arginosuccínico en el líquido amniótico.

2. TRATAMIENTO

Los DCU pueden presentarse en formas agudas o crónicas a cualquier edad. La reagudización de las DCU puede deberse a procesos catabólicos, ingestas elevadas de proteínas o determinados fármacos.

- Tratamiento de urgencia del coma hiperamonémico:

El tratamiento no debe demorarse, debido a que el pronóstico dependerá de la duración del coma hiperamonémico y de los niveles de amonio⁶.

a) **Restricción completa de proteínas**

Si la alimentación oral es posible, administrar preparados nutricionales con carbohidratos. En caso de pérdida de conciencia o vómitos, iniciar perfusión intravenosa de glucosa y lípidos.

La restricción proteica no debe exceder las 24-48 horas, porque la depleción de aminoácidos provocaría catabolismo proteico y liberación de nitrógeno. Después de ese tiempo, se debe iniciar el aporte de proteínas en forma de aminoácidos esenciales⁶.

b) **Hidratación**

Debido a los vómitos, existe una depleción de volumen que conlleva una reducción de la perfusión tisular y un aumento del catabolismo proteico. Debe administrarse una solución intravenosa de glucosa al 10%⁶. Los sueros salinos deben evitarse por el alto contenido salino del tratamiento farmacológico utilizado para la eliminación de amonio.

c) **Eliminación del amonio**

1. Disminución de la absorción intestinal de amonio:

- **Disacáridos** (lactulosa) y **antibióticos** (neomicina, rifaximina, metronidazol) tradicionalmente han sido utilizados para reducir el aporte de amonio procedente de las bacterias del colon. Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia que justifique este uso⁶.

2. Bloqueo de la producción de amonio:

Carnitina y clorhidrato de arginina (CIH-Arg)⁶:

En pacientes con diagnóstico específico desconocido, se puede administrar **carnitina** 100 mg/kg intravenosa (junto con hidroxicobalamina 1 mg intramuscular/intravenosa y 10 mg biotina intravenosa).⁶

La **arginina** activa la NAGS y la CPS-I, siendo necesaria para regenerar los intermediarios del ciclo de la urea en la deficiencia de OTC, ASS y ASL, resultando una vía adicional para la eliminación de amonio. Sin embargo, no debe administrarse en deficiencia de ARG.

La dosis de carga del **CIH-Arg** es 250(-400) mg/kg (en SG10%) durante 90-120 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento de 250 mg/kg/día (200-400 mg/kg/día en deficiencia de ASL).⁶

3. Excreción de amonio mediante vías alternativas: Scavening

- **Fenilacetato sódico/ benzoato sódico**

Contribuyen a normalizar la amonemia porque desarrollan una vía alternativa para excretar los precursores de nitrógeno.

El fenilacetato se combina con glutamina formando fenilacetilglutamina; el benzoato, con glicina formando ácido hipúrico. Estos productos son más hidrosolubles y fácilmente excretables por orina.

Cuando la descompensación del DCU es severo, se deberían asociar ambos fármacos. Cuando es leve, se puede iniciar con benzoato sódico y si la hiperamonemia persistiera, añadir fenilacetato.

La dosis de carga es 500 mg/kg (250 mg/kg de cada principio activo) cuando el peso \leq 20 kg ó 11 g/m² (5,5 g/m² de cada principio activo) cuando el peso >20 kg, en 25-35 mL/kg de SG10% en 90 minutos. Seguidamente debe iniciarse una infusión continua durante 24 horas de 500 mg/kg (peso \leq 20 kg) ó 11 g/m² (peso >20 kg)².

El benzoato sódico puede producir irritabilidad, náuseas, vómitos, colapso cardiopulmonar y acidosis metabólica.

La excreción de hipurato y fenilacetilglutamina aumenta la pérdida urinaria de potasio pudiendo originar hipopotasemia y alcalosis metabólica.

4. Diálisis extracorpórea:

La hemodiafiltración debe realizarse en neonatos y niños con hiperamonemia severa (>500 μ mol/L)⁶ o cuando el tratamiento farmacológico no es suficiente.

En adultos con descompensación aguda de la hiperamonemia, la hemodiálisis o la hemofiltración son tratamientos de primera elección⁶.

- Tratamiento posterior a la estabilización del coma hiperamonémico:

Cuando se tolera el aporte proteico, se debe interrumpir la infusión intravenosa de fenilacetato/benzoato y administrar por vía oral **fenilbutirato sódico** 450-600 mg/kg/día para pacientes ≤ 20 kg y 9,9-13 g/m²/día para pacientes >20 kg)⁹. Es un profármaco, ya que es metabolizado por oxidación hepática a fenilacetato¹⁰.

El **glicerol fenilbutirato** es una alternativa a fenilbutirato sódico en pacientes mayores de 2 años. Es un profármaco que requiere la acción de las lipasas pancreáticas para convertirse en fenilbutirato sódico. Actúa liberando lentamente fenilbutirato, obteniéndose un control más estable de los niveles de amonio durante 24 horas. Además presenta otras ventajas: mejor palatabilidad y menor contenido en sodio¹⁰. Sin embargo, está contraindicado en niños menores de 2 meses debido a la inmadurez de sus enzimas pancreáticas.

El ácido carglúmico (dosis inicial: 100-250 mg/kg/día, mantenimiento: 10-100 mg/kg/día, vía oral) está indicado para el tratamiento de la hiperamonemia debida a la deficiencia de NAGS, ya que activa la CPS-I¹⁰.

- Tratamiento crónico:

El tratamiento a largo plazo debe ser individualizado según la tasa de crecimiento, peso, altura, desarrollo neurológico y otros factores, y consiste en⁶:

- Reducción en la ingesta de proteínas.
- Suplementación con aminoácidos esenciales.

El aporte de aminoácidos esenciales puede ser insuficiente cuando la tolerancia proteica es reducida, afectando el desarrollo del crecimiento.

Los niveles plasmáticos de aminoácidos esenciales de cadena ramificada están disminuidos en pacientes en tratamiento con fenilbutirato sódico, por ello deben ser suplementados.

Los suplementos de aminoácidos esenciales deben ser ricos en aminoácidos ramificados, pero no en aminoácidos precursores de neurotransmisores (triptófano, fenilalanina y tirosina).

- Suplementación con vitaminas y minerales:

Pacientes con DCU y dietas pobres en proteínas pueden presentar deficiencias de hierro, zinc, cobre, calcio y cobalamina.

Las vitaminas del complejo B pueden mejorar la síntesis de glicina y la conjugación de glicina y benzoato y de fenilacético con glutamina.

- Medicamentos que facilitan la eliminación de amonio:

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la hiperamonemia aguda también pueden ser utilizados para el tratamiento a largo plazo en forma de preparaciones orales.

La **arginina** es un aminoácido esencial en todos los DCU debido a la alteración en su síntesis (salvo en la deficiencia de ARG); por tanto, estos pacientes deben ser suplementados con este aminoácido o bien, con su precursor, la **citrulina**¹⁰.

- Nuevas terapias para el manejo de la hiperamonemia¹⁰:

- Probióticos, microorganismos vivos no patogénicos que modifican la flora bacteriana intestinal y promueven la colonización de bacterias sin actividad ureasa. Un ejemplo es VSL#3 formado por cuatro cepas de *Lactobacillus*.

- L-Ornitina- L-aspartato y L-Ornitina-fenilacetato aportan sustratos al ciclo de la urea, activándolo y por tanto, promoviendo la eliminación de amonio. También reducen los niveles de amonio al activar la glutamina sintetasa, enzima que transforma el glutamato en glutamina.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Varón de 3 meses y medio que acude a Urgencias por deposiciones líquidas, vómitos e irritabilidad en las últimas 24 horas y que la madre lo relaciona con la administración oral de la leche infantil artificial. En Urgencias, presenta una crisis epiléptica de inicio focal (clonías en miembro superior izquierdo y desviación de la mirada hacia la izquierda), secundariamente generalizada, de unos 20 minutos de duración que cedió tras la administración parenteral de diazepam y fenobarbital.

3.2 Antecedentes personales

Embarazo: Controlado. Serología infecciosa connatal: rubéola inmune, resto negativo. Cultivo de exudado vaginal para estreptococos del grupo B positivo (profilaxis antibiótica incompleta parto).

Parto: A las 40 semanas. Cesárea urgente por sospecha de pérdida de bienestar fetal.

Período Neonatal: Peso al nacer: 3.190 gramos. Ingreso en Neonatos (36 días) por síndrome de aspiración meconial grave que precisó intubación orotraqueal, ventilación de alta frecuencia durante 6 días y soporte ionotrópico. Hiperten-

sión pulmonar secundaria. Sepsis neonatal. Síndrome de abstinencia tras la retirada de sedoanalgesia. Cuadro de vómitos reiterados desde su nacimiento.

Antecedentes familiares:

Madre y padre sanos. Hermano de 2 años y medio sano.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Ingresa en la UCI desde Urgencias. A las 5 horas presenta un status epiléptico convulsivo de una hora y cuarto de duración que precisó intubación orotraqueal y tratamiento con diazepam, midazolam y ácido valproico por vía parenteral.

Peso al ingreso: 5 kg. Al ingreso se realizaron las siguientes pruebas:

1. Hemograma, Bioquímica y Electrolitos:

Parámetro	Valor
Leucocitos (miles/ μ L)	14.5 (↑)
Neutrófilos (miles/ μ L)	9.3 (↑)
Hemoglobina (g/dL)	12.1 (↓)
Hematocrito (%)	38.3 (↓)
Plaquetas (miles/ μ L)	479 (↑)
Glucosa (mg/dL)	89
AST (UI/L)	49 (↑)
ALT (UI/L)	42 (↑)
Creatinina (mg/dL)	0.8
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.7
Sodio (mmol/L)	139
Potasio (mmol/L)	4.66

2. Equilibrio ácido-base:

Parámetro	Valor
pH	7.46 (↑)
Pco2 (mmHg)	20 (↓)
Po2 (mmHg)	56 (↓)
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	14.2 (↓)
Exc. Base (BE)	-7.5 (↓)
Ácido láctico en sangre total (mg/dL)	87 (↑)

3. Orina elemental y sedimento:

Parámetro	Valor
Densidad (g/L)	1.030
pH	6.5 (↓)
Cuerpos cetónicos	++++
Hematíes	Negativo
Nitritos	++
Leucocitos	Indicios
Sedimento	10-12 leucocitos/c

4. Marcadores de Infección bacteriana:

Parámetro	Valor
Procalcitonina (ng/mL)	>10 (↑)
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0.9

En las pruebas, se observó una acidosis metabólica, que se mantuvo 24 horas y que requirió bicarbonato para su corrección, y una alta probabilidad de infección bacteriana severa (sepsis) por lo que se inició tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima (200 mg/kg/día), vancomicina (60 mg/kg/día) y aciclovir (20 mg/kg/día).

Al día siguiente se realizó una primera determinación de niveles de amonio de 124 $\mu\text{mol/L}$ que asciende progresivamente en las siguientes 24 horas hasta superar la cifra de 400 $\mu\text{mol/L}$.

Juicio clínico:

Hiperamonemia por sospecha de enfermedad metabólica. Acidosis metabólica. Hiperlactacidemia. Crisis convulsivas. Sospecha de proceso infeccioso intercurrente.

Para el tratamiento de la hiperamonemia, se administraron los siguientes fármacos:

1. Carnitina solución vía oral 500 mg cada 24 h (100 mg/kg/día).
2. Ácido carglúmico comprimidos dispersables vía oral 500 mg (100 mg/kg/día).
3. L-Arginina en bolo intravenoso 1700 mg (350 mg/kg) durante 90 minutos seguido de 3 g (600 mg/kg/día) en perfusión continua.

Al tercer día de ingreso, se decidió trasladar al paciente a la UCI Pediátrica de un Hospital de referencia en enfermedades metabólicas.

A su llegada presenta amonio de 377 $\mu\text{mol/L}$, lactato normal, acidosis metabólica compensada y normoglucemia sin cetonuria. Se reinicia tratamiento para la hiperamonemia pautándose distintos medicamentos al no descartarse distintas causas:

1. Fenilbutirato comprimidos vía oral 3 g cada 24 h (600 mg/kg/día).
2. Ácido carglúmico comprimidos dispersables vía oral 500 mg (100 mg/kg/día).
3. Carnitina solución vía oral 250 mg cada 12 h (100 mg/kg/día).
4. Coenzima Q10 comprimidos vía oral 25 mg cada 24 h.
5. Biotina comprimidos vía oral 10 mg cada 12 h.
6. Piridoxina comprimidos vía oral 825 mg cada 12 h.
7. Tiamina comprimidos vía oral 150 mg cada 12 h.

Los niveles de amonio descendieron hasta valores normales en menos de 24 h, no precisando hemofiltración.

Se inició alimentación parenteral y enteral con un aporte calórico total de 140 kcal/kg/día, con glucosa 10% 150 ml/kg/día y restricción proteica hasta aportes máximos de 0,8 g/kg/día.

Durante el ingreso se realizaron varios estudios metabólicos en los que se observaron:

- Aminoácidos en sangre: Disminución de citrulina y aumento de glutámico, glicina, alanina.
- Purinas, pirimidinas (ácido orótico), ácidos orgánicos y acilcarnitinas en orina normales.
- Cadena respiratoria en músculo, normal.
- Estudio de Piruvato Deshidrogenasa (PDH) y oxidación de sustratos en fibroblastos, normal.

Tras estos resultados, se sospechó más firmemente de un DCU, concretamente de una deficiencia de CPS-1. Se procedió a medir su actividad enzimática en muestra hepática obteniéndose en efecto una actividad enzimática baja.

Juicio diagnóstico:

Hiperamonemia por defecto del ciclo de la urea (déficit parcial de CPS).

Tras un mes de ingreso, el tratamiento al alta hospitalaria fue:

1. Necesidades nutricionales especiales: Dieta de 1150 kcal y 0,74 g/kg/día de proteínas, 7 g de proteínas de alto valor biológico (PAVB) en forma de leche artificial infantil u otros productos lácteos, 2,37 g de PAVB en forma de aminoácidos esenciales y 2 g de PBVB en forma de verdura y fruta.
2. Carnitina solución vía oral (300 mg/1 mL): 1 mL cada 12 h.
3. L-Arginina sobres vía oral 500 mg cada 6 h (200 mg/kg/día).
4. Fenilbutirato comprimidos vía oral 1,5 g cada 12 h (600 mg/kg/día).
5. Levetiracetam solución vía oral (100 mg/ml): 1,5 ml cada 12 h.

3.4 Discusión

La aparición de síntomas posteriores al periodo neonatal sugiere un déficit parcial de actividad enzimática, probablemente desencadenada por la ingesta de proteínas lácteas. El diagnóstico de las DCU se basa fundamentalmente en la determinación de los niveles de amonio. Generalmente, se presentan con alcalosis respiratoria aunque pueden aparecer con acidosis metabólica compensada como en sucede en este caso. Por ello, es fundamental el diagnóstico diferencial para descartar hiperamonemia secundaria a acidemias orgánicas o a alteraciones mitocondriales. En este caso, la baja concentración de citrulina en sangre sumado a las concentraciones de purinas y pirimidinas (ácido oró-

tico) normales en orina han permitido orientar hacia una posible deficiencia de CPS-1, que se ha confirmado con la baja actividad enzimática del paciente.

El abordaje de la hiperamonemia aguda se centró en el bloqueo de la producción de amonio mediante la administración de carnitina y arginina y en su excreción con fenilbutirato. Además, al no presentar unos niveles altos de amonio mantenidos, no fue necesario iniciar medidas físicas para su depuración.

En principio, la administración de ácido carglúmico no hubiera sido necesaria puesto que es específico de la deficiencia de NAGS. Otra opción de tratamiento pudo haber sido la administración de fenilacetato sódico y benzoato sódico, más recomendado que el fenilbutirato para el tratamiento de urgencia del coma hiperamonémico. Este último se reserva para el tratamiento posterior a la estabilización del coma hiperamonémico.

La restricción de PAVB y el aporte calórico en la alimentación del paciente están dentro de las recomendaciones dietéticas. El tratamiento farmacológico al alta con carnitina, L-Arginina y fenilbutirato corresponde al manejo crónico del déficit de CPS.

Podemos concluir que el diagnóstico y el tratamiento dietético-nutricional y farmacoterapéutico del paciente se han realizado según las recomendaciones descritas.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Teijón Rivera JM, Garrido Pertierra A, Blanco Gaitán D, Villaverde Gutiérrez C, Mendoza Oltras C, Ramírez Rodríguez J. Excreción del nitrógeno proteico. En: Garrido Pertierra A, Teijón Rivera JM, editores. Fundamentos de bioquímica metabólica. 2ª Edición. Madrid: Tébar; 2006. p.193-199.
2. Lee B. Urea cycle Disorders: Clinical features and diagnosis. In UpToDate: Hahn S (Ed), UpToDate TePas;2015 [actualizado 24 Oct 2013; citado 20 jul 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
3. Martín-Hernández I. Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. Rev Biomed. 2005;16:193-206.
4. Batschaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle Disorders. Mol Genet Metab. 2014;133:127-39.
5. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis. 2005; 28:407-14.

6. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7-32.
7. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, Gómez-López L, Murgui E, Fons C et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol.* 2010;24:352-358.
8. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol.* 2005;40:820-826.
9. Ammonaps®. Ficha técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000219/human_med_000646.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. (consultado 1 agosto 2015).
10. Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Dru Deliv Rev.*[Internet]. 2015 [citado 20 jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matoori+S%2C+Leroux+JC.+Recent+advances+in+the+treatment+of+hyperammonemia.+Adv+Dru+Deliv+Rev.+2015%3B17%3A>.

