# Revista Colombiana de Carcio O O O Carcio A Colombiana de Carcio O O O Carcio A Carc

Volumen 28 Suplemento 2

ISSN: 0120-5633

Mayo 2021

www.rccardiologia.com www.revcolcard.org

# ENFERMEDADES RARAS DEL CORAZÓN

Órgano oficial de la Asociación





# Revista Colombiana de Cardiología

#### **EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF**

Darío Echeverri

Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

#### **EDITOR EMÉRITO / EMERITUS EDITOR**

Jorge León-Galindo

Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

#### EDITORES ASOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

Claudia V. Anchique

Cardiología, Mediagnóstica Tecmedi S.A.S., Duitama, Colombia

Dagnóvar Aristizábal

Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia

Julián M. Aristizábal

Electrofisiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

Alberto Barón

Cardiología, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

Luis M. Benítez

Cardiología, Centro Médico Clínica de Occidente, Cali. Colombia

Ricardo Bohórquez

Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Marisol Carreño

Cirugía Cardiovascular Adultos, Cardiología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Alejandro Escobar

Cirugía Cardiovascular, Centro Cardiovascular Somer Incare, Medellín, Colombia Édgar Hernández

Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

Víctor Manuel Huertas

Instituto de Cardiopatias Congenitas, Fundacion Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Nicolás I. Jaramillo

Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Fernando Lizcano

Centro de Investigación Biomédica, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

Patricio López

Fundación Oftalmológica de Santander -Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

Dora I. Molina

Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Guillermo Mora

Electrofisiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Federico Núñez

Cirugía Cardiovascular, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia Alejandro Orjuela

Electrofisiología, Hospital Universitario Santa Sofía de Caldas, Manizales, Colombia

Ana C. Palacio

Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Clara Saldarriaga

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia

Néstor Sandoval

Instituto de Cardiopatías Congénitas, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Carlos E. Uribe

Clínica Cardio VID, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia

Miguel Urina

Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica, Barranquilla, Colombia

Sebastián Vélez

Cardiología, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia

#### COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL / INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE

Juan J. Badimón

Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, New York, Estados Unidos

Tomasa Centella

Hospital "Ramón y Cajal", Madrid, España

José G. Diez

Interventional Cardiology, Texas Heart Institute, Texas, Estados Unidos José R. Gónzalez-Juanatey

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Andrés Iñiguez

Área de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Pedro Moreno

Interventional Cardiology, Mount Sinai Hospital, New York, Estados Unidos Carlos A. Morillo

Department of Medicine, McMaster University, Hamilton General Hospital, Hamilton, Canada

Daniel J. Piñeiro

Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Héctor R. Villarraga

Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester Minessota, Estados Unidos

#### COMITÉ DE ARBITRAJE / REVIEW COMMITTEE

Ana C. Palacio

Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Dagnóvar Aristizábal

Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia John Bustamante

Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Nicolás I. Jaramillo

Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia Néstor Sandoval

Instituto de Cardiopatías Congénitas, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Órgano oficial de la Asociación





#### COMITÉ DE COMUNICACIÓN DIGITAL / DIGITAL COMMUNICATION COMMITTEE

Julián M. Aristizábal Electrofisiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

Darío Echeverri Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia Clara Saldarriaga Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia

Juan H. Del Portillo Servicio de Hemodinamia, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia Juan C. Díaz CES cardiología, Clínica Las Américas, Clinica Las Vegas, Medellín. Colombia

#### LISTA DE REVISORES / REVIEWERS LIST

Pedro Abad Claudia V. Anchique Carlos Arias Dagnóvar Aristizábal Julián M. Aristizábal Álvaro Avezum José R. Azpiri Ana M. Barón César Barrera **Daniel Berrocal** Juan C. Briceño Andrés F. Buitrago John Bustamante Jaime Cabrales Lina Caicedo Víctor Caicedo Jaime Camacho Paul Camacho

Ivonne J. Cárdenas

Jonathan Cardona Marisol Carreño Carlos Carvajal Gabriel Cassalett Mauricio Cassinelli Roque A. Córdoba Gina Cuenca Tomás Chalela Juan A. Delgado Gabriel Díaz José F. Díaz Juan C. Díaz Mónica Duarte Mauricio Duque Pedro Forcada Argemiro Fragozo Ángel A. García Juan E. Gómez Mabel Gómez

Efraín Gómez Nathalia González César Hernández Édgar Hernández Heinz Hiller Andrés Iñiquez Nicolás Jaramillo Alejandro Jiménez Fernando Lizcano Carlos A. Luengas Fernando Manzur Jorge E. Marín Sandra Matiz Enrique Melgareio Iván Melgarejo Óscar Mendiz Fernán Mendoza Néstor Mercado Carlos Mestres

Jorge D. Mor Guillermo Mora Carlos Morillo Ana Múnera Jaime Murillo Solon Navarrete Federico Núñez Luz A. Ocampo Paola L. Páez Ricardo Peña Nelson Pérez Iván D. Rendón Jairo A. Rendón Fanny Rincón Mónica Rincón Nubia L. Roa Diego Rodríguez Nohora I. Rodríguez Miguel Ronderos

Fernando Rosas Álvaro Ruiz José F. Saaibi Juan M. Sarmiento Jaime A. Serna Pilar Serrano Alberto Suárez Adriana Torres Miguel Urina Édgar Varela Diego Velásquez Jorge Velásquez Óscar Velásquez Sebastián Vélez Boris Vesga Ricardo Zalaquett

La Revista Colombiana de Cardiología (RCC) es la publicación científica oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Es una publicación bimestral, open access (abierta sin coste para autores y lectores), de revisión por pares, que se publica en versión electrónica y acepta manuscritos para evaluación en español o inglés sobre aspectos básicos, epidemiológicos, quirúrgicos y clínicos en el área de la cardiología. Cuenta con un Comité Editorial compuesto de expertos nacionales e internacionales.

La revista se encarga de divulgar artículos originales clínicos y experimentales sobre enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales.

Revista Colombiana de Cardiología (RCC) is the official scientific publication of the Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

It is a peer reviewed, bimonthly journal, that publishes online open access (free of charge for authors and readers) articles in Spanish or English about basic, epidemiological, surgical or clinical aspects in the field of Cardiology. It has an Editorial Committee composed of national and international experts.

The journal's objective is to spread original articles, clinical and experimental, about cardiovascular diseases, reports about medical and surgery therapy, pediatric cardiology, cooperative studies, epidemiology, drug studies, diagnostic methods, case reports, letters to the editor and editorials.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

http://publisher.rccar.permanyer.com





Mallorca, 310 - Barcelona (Cataluña), España - permanyer@permanyer.com

colombia@permanyer.com



ISSN: 0120-5633 Ref.: 6201AA201





#### Suplemento Enfermedades Raras del Corazón

#### SUMARIO

Enfermedades raras del corazón	1
Darío Echeverri	
¿Enfermedades realmente huérfanas/raras? ¿O poco diagnosticadas?	2
María J. Rodríguez-González y José R. González-Juanatey	
Mucopolisacaridosis: generalidades y compromiso cardiovascular	3
Claudia Stapper y Martha L. Solano	
Enfermedad de Fabry	12
Adrián Fernández, María J. Rodríguez-González y Juan E.Gómez	
Amiloidosis cardiaca	18
Gina González-Robledo, Andrés F. Buitrago-Sandoval y Esther González-López	
Enfermedad de Gaucher	30
Alex Rivera-Toquica y María Álvarez-Barredo	
Enfermedad de Danon	41
Efraín A. Gómez y Bernardo López-Abel	
Enfermedad de Pompe	51
Ángel A. García-Peña, Fernando Suárez-Ohando v. Iulián Palomino-Doza	



#### **Rare Heart Diseases Supplement**

#### **SUMMARY**

Rare heart diseases	1
Darío Echeverri	
Really orphan/rare diseases? Not frequently diagnosed?	2
María J. Rodríguez-González y José R. González-Juanatey	
Mucopolysaccharidosis: generalities and cardiovascular compromise	3
Claudia Stapper y Martha L. Solano	
Fabry's disease	12
Adrián Fernández, María J. Rodríguez-González y Juan E.Gómez	
Cardiac amyloidosis	18
Gina González-Robledo, Andrés F. Buitrago-Sandoval y Esther González-López	
Gaucher disease	30
Alex Rivera-Toquica y María Álvarez-Barredo	
Danon disease	41
Efraín A. Gómez y Bernardo López-Abel	
Pompe disease	51
Ángel A. García-Peña, Fernando Suárez-Obando y Julián Palomino-Doza	







#### **PRESENTACIÓN**

#### Enfermedades raras del corazón

#### Rare heart diseases

Darío Echeverri<sup>1,2</sup>\*

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología; <sup>2</sup>Editor Jefe, Revista Colombiana de Cardiología. Bogotá, Colombia

En nombre de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y de su órgano oficinal, la Revista Colombiana de Cardiología, queremos dar el reconocimiento a la Dra. María Juliana Rodríguez y al Dr. José Ramón González-Juanatey como editores del actual suplemento con el título de Enfermedades raras del corazón, y a todos los distinguidos autores de los diferentes artículos que lo conforman por el gran esfuerzo en el logro de este número extraordinario con los diferentes tópicos tratados con gran solvencia y nivel científico.

Infortunadamente, es muy difícil conocer con certeza la prevalencia o la incidencia específica de cualquiera de las enfermedades raras. La definición depende del país o de la región. La Comisión Europea de Salud Pública las define como aquellas que se presentan en menos de una de cada 2000 personas. Un cierto porcentaje de los casos no se notifica, otro no se diagnostica y otro se

diagnostica erróneamente. Parece haber un consenso cada vez mayor en que existen alrededor de 7000 enfermedades raras. Las enfermedades raras a veces se denominan «enfermedades huérfanas». El término es apropiado por varias razones. En primer lugar, «huérfano» se aplica a los niños, y sucede que los recién nacidos, los bebés y los niños corren el mayor riesgo de contraer las enfermedades raras más devastadoras. En segundo lugar, el concepto de «enfermedad huérfana» implica una falta de administración.

Este número extraordinario está destinado a comprender mejor la fisiopatología, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con algunas enfermedades raras del corazón, a la luz de los conocimientos actuales.

Queremos expresar nuestro agradecimiento sincero a los autores que han contribuido gentilmente a esta edición, por todo su esfuerzo y el tiempo invertido.







**PRÓLOGO** 

#### ¿Enfermedades realmente huérfanas/raras? ¿O poco diagnosticadas?

#### Really orphan/rare diseases? Not frequently diagnosed?

María J. Rodríguez-González<sup>1</sup>\* y José R. González-Juanatey<sup>2</sup>

Departamento de Falla Cardíaca y Trasplante, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia; 2 Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España

Las enfermedades huérfanas o raras son aquellas enfermedades crónicas, debilitantes y graves que amenazan la vida y tienen una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas.

En Colombia, la normatividad para las enfermedades raras se inicia a partir de la Ley 1392 del año 2010, en la que se reconoce que las enfermedades huérfanas representan un problema de especial interés en salud, dado que por su baja prevalencia en la población, diagnóstico tardío y elevado costo de atención requieren dentro del sistema de salud un direccionamiento diferente al utilizado para las enfermedades generales, entre las que se incluyen las de alto costo, y unos procesos de atención altamente especializados y con gran componente de seguimiento administrativo.

La mayoría (80%) de estas enfermedades son de origen genético y sus manifestaciones generales se presentan en las primeras décadas de la vida, y pueden incluir varios órganos. Conociendo los tipos de herencia podemos entender por qué el diagnóstico puede presentarse de manera más temprana o no, y esto puede comprometer que se establezca el diagnóstico e impactar también en la prevalencia.

Dentro de los hallazgos cardiovasculares encontramos compromisos variados: alteración de componentes vasculares en grandes o pequenos vasos, compromiso valvular, alteración de la funcionalidad ventricular con presencia de infiltración miocárdica con manifestación inicial de fenotipos hipertróficos o dilatados, y las manifestaciones secundarias a cada uno de sus compromisos.

Algunas de estas enfermedades ya tienen un tratamiento claro y otras aún esperan terapias que están en desarrollo, pero con una dinámica en común: el inicio temprano de las terapias impacta en su eficacia. Por ello, es de vital importancia generar una mayor sensibilización a estas enfermedades para, de esta manera. aumentar su sospecha diagnóstico.

El 29 de febrero se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Raras-Huérfanas con el objetivo de sensibilizar a la población en general, las sociedades científicas y las instituciones públicas y privadas acerca de la importancia del diagnóstico oportuno y del tratamiento integral para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Por esta razón, la Revista Colombiana de Cardiología ha invitado a diferentes expertos en las áreas de cardiología de adultos y pediátrica a realizar este suplemento acerca de las enfermedades raras.

El gran mensaje de este suplemento es hacer un llamado a sensibilizarnos frente a las manifestaciones cardiovasculares que pueden contribuir con su diagnóstico y reconocimiento, logrando entender su impacto en la calidad de vida de los pacientes, en los núcleos familiares y en los sistemas de salud.

Correspondencia:

\*María J. Rodríguez-González

E-mail: mjrodriguez@cardioinfantil.org

Fecha de recepción: 05-03-2021 Fecha de aceptación: 12-03-2021 DOI: 10.24875/RCCAR.M21000035

Disponible en internet: 28-06-2021 Rev Colomb Cardiol. 2021;28(Supl 2):2 www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).







#### ARTÍCULO ESPECIAL

# Mucopolisacaridosis: generalidades y compromiso cardiovascular

Mucopolysaccharidosis: generalities and cardiovascular compromise

Claudia Stapper<sup>1,2</sup> y Martha L. Solano<sup>1,2</sup>\*

<sup>1</sup>Servicio de Neuropediatría; <sup>2</sup>Servicio de Pediatría y Cardiología Pediátrica. Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

#### Resumen

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades de depósito lisosomal, monogénicas y de compromiso multisistémico, que en su mayoría se transmiten con un patrón de herencia autosómico recesivo, excepto la MPS II, que tiene un patrón ligado al cromosoma X. Sobre el sistema cardiovascular tienen un impacto variable, dependiendo del glucosaminoglicano que no se metaboliza y que, por ende, se acumula en el tejido valvular, miocárdico o vascular, generando una respuesta inflamatoria que produce fibrosis y deterioro estructural y funcional del tejido afectado. Así, en las variedades de MPS en que se depositan dermatán sulfato y condroitín sulfato existe un mayor compromiso del sistema cardiovascular. Dentro de este grupo están los pacientes con MPS I, II, IV, VI y VII, que inician la afección cardiaca en los primeros años de la vida con deterioro progresivo de su capacidad funcional y complicaciones tempranas, especialmente valvulopatía mitral o aórtica de grado variable, miocardiopatía infiltrativa y, a largo plazo, vasculopatía aórtica y coronaria, además del compromiso del sistema de conducción. Por lo tanto, a lo largo de su vida requieren seguimiento cardiológico y multidisciplinario periódico para detectar, tratar y evitar las múltiples complicaciones que puedan presentar y mejorar su pronóstico y calidad de vida. En la actualidad existe terapia de reemplazo enzimático, que iniciada de manera temprana mejora el fenotipo del paciente, su talla final y la capacidad funcional, y reduce el compromiso miocárdico. Lamentablemente, los tratamientos disponibles no poseen la misma efectividad para las manifestaciones valvulares, y por esta razón se continúa en la búsqueda de nuevos tratamientos que superen esta limitación.

Palabras clave: Mucopolisacaridosis. Corazón. Valvulopatía. Aortopatía.

#### **Abstract**

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of monogenic lysosome storage disorders that produce multisystemic compromise. They are usually transmitted in autosomic recessive fashion, with MPS II as an exception, given its X-linked heredity pattern. At a cardiovascular level, these diseases have a variable impact that depends on the glycosaminoglycan that cannot be metabolized and that is therefore accumulated in the valvular, myocardial, or vascular tissues; this generates an inflammatory response that produces fibrosis, and structural and functional deterioration of the tissue. Hence, in the MPS

types where dermatan sulfate and chondroitin sulfate are deposited, there is a higher compromise of the cardiovascular system. MPS I, II IV, VI, and VII are in this group; patients with these types of MPS initiate heart deterioration in the first years of their life with a progressive alteration of their functional capacity and early complications, especially with mitral or aortic valvular disease of variable grades, infiltrative myocardiopathy and, in the long term, aortic and coronary vasculopathy, in addition to compromise of the conduction system. Thus, these patients require a close monitoring of their cardiovascular system and periodic multisystemic following throughout their lifetime to detect, treat and prevent the multiple complications that could arise, and this way ameliorate their prognostic and life quality. Presently, there are enzyme replacement treatments that can treat the patient in certain areas – e. g.: enhancing their final height, helping their functional capacity and reducing their myocardial compromise. Unfortunately, these treatments offer no significant help at a valvular level and, for this reason, the search for new treatments that overcome this limitation is still ongoing.

Key words: Mucopolysaccharidosis. Cardiac disease. Valve disease. Aortopathy.

#### Generalidades

Las mucopolisacaridosis (MPS) constituyen un grupo de enfermedades causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales específicas que participan en la vía catabólica de los glucosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato, condroitín sulfato y ácido hialurónico. Todas las MPS se transmiten con un patrón de herencia autosómico recesivo, excepto la MPS II, que se hereda ligada al cromosoma X (Tabla 1)¹.

El acúmulo de GAG no degradados en los lisosomas provoca una disfunción de diferentes vías celulares que activan mecanismos de apoptosis y llevan a la muerte celular. A esto se añade la puesta en marcha de fenómenos inflamatorios que participan de forma significativa en el daño tisular progresivo<sup>2</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

Las MPS son enfermedades crónicas, multisistémicas y de carácter progresivo. Desde el punto de vista clínico se comportan de forma heterogénea y en cada tipo de MPS podemos evidenciar subtipos según la velocidad de progresión de la enfermedad, la edad de inicio de sus signos y síntomas, y la afectación o no del sistema nervioso central (SNC) de una forma primaria<sup>3</sup>.

Acorde a lo anterior, podemos distinguir una presentación clásica con fenotipo típico o hurleriano, rasgos toscos, hipoacusia progresiva, disostosis ósea que lleva a deformidades como la mano en garra, talla baja y compromiso visceral importante que incluye afección cardiaca temprana con valvulopatía, infiltración miocárdica y alteración vascular, junto con un cuadro de obstrucción bronquial recurrente, que se presenta en los pacientes con las formas graves de MPS I y II, además de en los tipos VI y VII.

En segundo lugar está la presentación con alteraciones principalmente óseas, sin compromiso primario del SNC, pero con marcada disostosis, deformidad esquelética, patrón pulmonar mixto obstructivo y restrictivo por deformidad torácica, malformaciones vertebrales, displasia de caderas y *genu* valgo, y con compromiso cardiaco dado por infiltración miocárdica y cambios vasculares. En este grupo encontramos pacientes con enfermedad de Morquio A y B<sup>1</sup>.

El tercer subgrupo corresponde a pacientes con manifestaciones neurodegenerativas, con mayor compromiso del SNC y menor afectación sistémica, con un trastorno conductual importante. En este grupo encontramos los pacientes con síndrome de Sanfilippo A, B, C y D. La mayoría de los pacientes tienen un fenotipo normal al nacimiento y los signos y síntomas se van evidenciando en los primeros meses de vida para las formas de presentación rápidamente involutivas o graves, y en la infancia tardía o la adolescencia para las formas atenuadas<sup>4</sup>.

#### Diagnóstico

Aunque la mayoría de los pacientes con MPS tienen rasgos fenotípicos característicos, estos aparecen evolutivamente, lo que en muchas ocasiones retrasa el diagnóstico. Además, existen pacientes con formas atenuadas, con afectación tardía o limitada a algunos sistemas<sup>5</sup>. En la esfera cardiovascular podremos encontrar hallazgos casi aislados o predominantes de valvulopatía (lo más frecuente), hipertrofia miocárdica o tardíamente dilatada, afectación coronaria, aortopatía o hipertensión pulmonar (por depósito de GAG en los vasos pulmonares o por afectación pulmonar).

Además, el patrón de herencia (ligada al cromosoma X para el tipo II y autosómica recesiva para el resto de los tipos) genera árboles genealógicos relativamente silentes.

Tabla 1. Clasificación de las mucopolisacaridosis

Tipo	Enzima deficiente	Nombre
1	L-iduronidasa	Hurler-Scheie
II	Iduronato 2 sulfatasa	Hunter con y sin compromiso de sistema nervioso central
III	Heparán N sulfatasa N-acetilglucosaminidasa Glucosamida acetiltransferasa N-acetilglucosamina-6- sulfatasa	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D
IV A	Galactosa 6 sulfatasa	Morquio A
IV B	B galactosidasa	Morquio B
VI	Arilsulfatasa B	Maroteaux-Lamy
VII	B glucuronidasa	Sly

Dado que la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo es más alta si este se instaura de modo precoz, es importante elevar el índice de sospecha.

Rigoldi et al.<sup>5</sup> proponen algunos signos de alarma *(red flags)* para formas tardías o atenuadas (Tabla 2).

En los pacientes con sospecha clínica se debe realizar la determinación cualitativa y cuantitativa de GAG en orina, preferiblemente en orina de 24 horas; si el patrón encontrado es sugestivo de MPS, el paso siguiente es corroborar el diagnóstico y definir el tipo específico identificando la enzima deficiente en leucocitos, plasma o fibroblastos<sup>4</sup>. Cabe anotar que, aun cuando la confirmación diagnóstica se hace con el estudio enzimático, los GAG urinarios son marcadores biológicos que nos dan información no solo del curso natural de la enfermedad, sino también de la posible respuesta al tratamiento<sup>4</sup>.

#### **Tratamiento**

Teniendo en cuenta el compromiso sistémico y progresivo de las MPS, el abordaje de estos pacientes requiere un equipo multidisciplinario que debe establecer objetivos terapéuticos en cada caso. El equipo debe incluir especialistas en pediatría, cardiología, neuropediatría, neumología, fisiatría (rehabilitación), genética, psicología y otras especialidades quirúrgicas tales como anestesia (con entrenamiento en vía aérea difícil), neurocirugía, ortopedia, cirugía cardiovascular, oftalmología y otorrinolaringología.

Acorde con la literatura mundial, las principales causas de fallecimiento de estos pacientes son las complicaciones infecciosas, la falla respiratoria, la

Tabla 2. Signos de alarma de mucopolisacaridosis

- Rigidez articular no inflamatoria
- Síndrome del túnel carpiano
- Valvulopatía
- Opacificación corneal
- Anomalías esqueléticas
- Hernias
- Hepatomegalia

enfermedad cardiaca y las complicaciones anestésicas<sup>6</sup>. Los pacientes con MPS requieren a lo largo de su vida múltiples intervenciones quirúrgicas, por lo que es importante contar con un equipo de anestesia entrenado en vía aérea difícil para cualquier abordaje quirúrgico y los múltiples procedimientos diagnósticos que será necesario realizar<sup>7</sup>.

Con respecto al tratamiento farmacológico específico, los pacientes con MPS requieren terapia de reemplazo enzimático (TRE), que si bien a corto y largo plazo ha demostrado una estabilización o una mejoría en las cifras de GAG, la capacidad física del paciente y su función pulmonar, tiene como limitante que no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que limita su eficacia en los subtipos con compromiso primario del SNC8,9. Adicionalmente, la TRE, aunque ha logrado una mejoría en la infiltración miocárdica, no penetra al tejido valvular cardiaco, por lo que el compromiso valvular es progresivo y una proporción de pacientes requerirán tratamiento quirúrgico9.

#### Tratamientos en desarrollo

La terapia génica para estos pacientes ha mostrado resultados parciales prometedores, pero aún se encuentra en fase de ensayos clínicos para demostrar su efectividad y seguridad. De otro lado, a la fecha hay varios ensayos clínicos de TRE con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica para aquellos pacientes con compromiso primario del SNC. En la actualidad, el compromiso primario del SNC, del tejido óseo y del sistema cardiovascular constituye el reto a superar en el tratamiento de estas enfermedades<sup>10</sup>.

# Compromiso cardiovascular en las mucopolisacaridosis

Una vez diagnosticada una MPS a un paciente es recomendable realizar una evaluación cardiológica integral para determinar si existe compromiso cardiovascular y planear el seguimiento que requerirá. Las MPS tienen un impacto variable en el sistema cardiovascular, dependiendo del GAG que no se metaboliza y que, por ende, se acumula en el tejido valvular, miocárdico, de conducción o vascular, generando una respuesta inflamatoria que lleva a fibrosis y deterioro estructural y funcional del tejido afectado.

Así, en las variedades de MPS en que se depositan dermatán sulfato y condroitín sulfato, como las de tipo I (Hurler), tipo II (Hunter), tipo VI (Maroteaux-Lamy) y tipo VII (Sly), existe un compromiso temprano y progresivo del sistema cardiovascular, y es indispensable el acompañamiento cardiológico desde los primeros años y a lo largo de la vida del paciente. En la MPS de tipo IV (Morquio), el GAG no metabolizado es el queratán sulfato, lo que induce alteraciones articulares y esqueléticas dominantes, mientras que las alteraciones valvulares y vasculares suelen ser lentamente progresivas, y en estos pacientes también es necesario realizar seguimiento cardiológico, aunque a intervalos más largos<sup>11</sup> (Tabla 3).

Es necesario conocer las alteraciones histopatológicas que induce el acúmulo de GAG en los diferentes tejidos del sistema cardiovascular para entender las implicaciones de su acúmulo sobre la estructura y la función de cada uno de ellos. A continuación resumiremos su patogénesis.

#### Valvulopatía

Constituye la alteración más frecuente (60-90%) en los pacientes con MPS de los tipos I, II, VI y VII, y es la alteración menos modificable con la TRE. Las válvulas mitral y aórtica son las más comprometidas, presentando disrupción y desorganización del colágeno valvular, inflamación y fibrosis progresiva que lleva a un engrosamiento lineal o nodular de las valvas y del aparato subvalvular, un acortamiento de las cuerdas tendinosas y la infiltración de los músculos papilares con limitación progresiva de la motilidad valvular, ocasionando tempranamente insuficiencia valvular y a largo plazo estenosis 12.

#### Miocardiopatía

Puede resultar de la asociación de tres factores principales: infiltración crónica de GAG en el endocardio y el miocardio que induce fibrosis lentamente progresiva, dando un aspecto de pseudohipertrofia y produciendo alteraciones en la relajación ventricular; en segundo lugar, la sobrecarga de volumen asociada a disfunción valvular mitral o aórtica; y en tercer lugar, la isquemia generada por el compromiso de las arterias coronarias.

Tabla 3. Mucopolisacaridosis y compromiso cardiaco

Tipo	Valvulopatía	Miocardiopatía	Alteración vascular
1	Mitral y aórtica > 80%	Infiltrativa 65%	Aortopatía 30% Coronariopatía
II	Mitral y aórtica 65-75%	Infiltrativa 48-55%	Aortopatía 15% Coronariopatía
Ш	No	No	No
IV A	Mitral y aórtica 30-50%	Infiltrativa 50-60%	Dilatación raíz aórtica 20%
VI	Mitral y aórtica > 95%	Infiltrativa > 60%	Dilatación raíz aórtica Coronariopatía
VII	Mitral y aórtica 50%	Infiltrativa 35-40%	No descrita

#### Vasculopatía

Se ha descrito compromiso de las arterias coronarias en la mayoría de las MPS, pero es más frecuente, temprano y progresivo en la de tipo I y en segundo lugar en la de tipo II. En la porción epicárdica de estos vasos, el depósito de GAG en la capa íntima induce una proliferación difusa con obliteración progresiva de la luz del vaso, provocando isquemia miocárdica. Algunos estudios sugieren, además, el desarrollo temprano de aterosclerosis<sup>13</sup>. En los pacientes con MPS de los tipos II y VI se ha descrito también una oclusión progresiva de las arteriolas coronarias, especialmente en la región apical del ventrículo izquierdo, que lleva a la formación de aneurismas. Los grandes vasos pueden presentar engrosamiento de sus paredes, pérdida de la elasticidad y oclusión lentamente progresiva. En los pacientes con MPS de los tipos I y II se ha encontrado, hasta en un 30% de los casos, estrechamientos de la aorta torácica y abdominal, sobre todo en la región ístmica, que producen un cuadro clínico similar al de una coartación aórtica y que generalmente requieren tratamiento correctivo. En las MPS de tipos I, IV y VII puede producirse dilatación de la raíz aórtica y de la aorta ascendente relacionada con el incremento en la degradación de la elastina. También se ha encontrado. en pacientes con MPS de tipo IV, una tortuosidad importante de la aorta descendente abdominal y las arterias carótidas, subclavias, vertebrales y cerebrales<sup>14</sup>.

#### Compromiso del sistema de conducción

Se presenta principalmente en las MPS de tipos I y II, pues el acúmulo de GAG en las células de los nodos

sinusal y atrioventricular, así como en las que componen el haz de Hiss y sus ramas, produce fibrosis y hialinización lentamente progresiva, lo que lleva a una alteración de la conducción eléctrica intracardiaca.

### Manifestaciones clínicas de compromiso cardiovascular

Lo ideal sería retardar al máximo la aparición de síntomas de compromiso cardiovascular mediante la realización de un diagnóstico en el primer año de vida y el inicio de TRE, pero lamentablemente en nuestro medio el diagnóstico de las MPS suele ser tardío por su baja frecuencia de presentación, la falta de reconocimiento por parte del personal médico y las barreras generadas por el sistema de salud, así que, en general, cuando evaluamos al paciente ya existen signos y síntomas de alteración cardiovascular.

La disnea suele ser la primera manifestación clínica en los pacientes con MPS de los tipos I II, IV, VI y VII. Es de etiología mixta, pues además de las alteraciones cardiacas existe compromiso importante de la vía aérea superior e inferior, y deformidad variable de la caja torácica, lo cual reduce la capacidad funcional pulmonar. Con frecuencia se presentan palpitaciones, asociadas a taquicardia sinusal secundaria a desacondicionamiento físico crónico inherente a la poca actividad física que la mayoría de los pacientes puede realizar, o como manifestación de sobrecarga auricular o ventricular por valvulopatía. El dolor torácico de tipo anginoso suele aparecer en los pacientes no tratados a partir de la segunda década de la vida, y es un indicador de compromiso miocárdico o coronario importante. De igual manera, la presencia de síncope es una señal de alto riesgo y sugiere compromiso del sistema de conducción que puede llevar a la muerte súbita.

En la exploración física son evidentes la facies tosca, la talla baja patológica y diferentes alteraciones articulares y esqueléticas, como se mencionó previamente. Es frecuente encontrar taquicardia sinusal, taquipnea y oximetría normal en la fase inicial. La presencia de hipertensión arterial en los pacientes con MPS en general es del 2%, pero en la de tipo II puede presentarse con una frecuencia tan alta como el 25% en los primeros 18 años de vida<sup>15</sup>.

El tórax muestra grados variables de deformidad, con incremento en el diámetro anteroposterior, pectus carinatum en algunos casos, horizontalización de las costillas y reducción de los espacios intercostales; el punto de máximo impulso, si no hay compromiso valvular

importante, suele estar normalmente localizado, pero si existe dilatación ventricular izquierda muestra un desplazamiento inferolateral. En la auscultación es frecuente encontrar un soplo de insuficiencia mitral o insuficiencia aórtica (o ambos), y el segundo ruido cardiaco de intensidad normal si no hay hipertensión pulmonar o aumentado en caso de que se presente.

En la exploración abdominal se puede encontrar hepatomegalia congestiva en los pacientes con MPS de los tipos I, II, VI y VII no tratados y con disfunción biventricular importante. Es fundamental, en todos los casos, realizar una palpación comparativa de los pulsos braquiales, radiales, femorales, pedios y tibiales posteriores, y determinar si existen asimetrías. Ante el incremento en la amplitud de los correspondientes a los miembros superiores y la disminución de los inferiores, se recomienda realizar la medición de la presión arterial en las cuatro extremidades para descartar la presencia de una coartación aórtica secundaria a compromiso vascular por la MPS.

#### Métodos diagnósticos

En la evaluación cardiológica de los pacientes con MPS se deben realizar estudios para objetivar el impacto de la enfermedad sobre la estructura y la función cardiacas, evaluar la respuesta a la TRE y definir la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

#### Radiografía de tórax

Es una herramienta útil en el seguimiento de los pacientes para valorar la configuración del tórax, el parénquima y la vascularización pulmonar, el tamaño y la configuración de la silueta cardiaca, que se van alterando progresivamente según el grado de afectación valvular, miocárdica, vascular o pulmonar (Fig. 1).

#### Electrocardiograma

En las fases iniciales muestra taquicardia sinusal con intervalos y voltajes normales para la edad, y con frecuencia existe un bloqueo incompleto de rama derecha. A medida que progresa la enfermedad, y especialmente si el paciente no recibe tratamiento con TRE, se presentan signos de sobrecarga auricular y ventricular izquierda secundaria a la valvulopatía mitral y aórtica (Fig. 2), y en fases tardías se observan una reducción progresiva en el voltaje del QRS, una prolongación de los intervalos PR y del QT, y finalmente

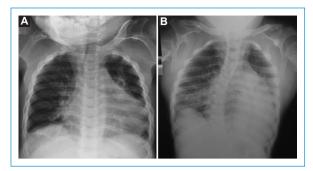


Figura 1. Radiografía de tórax de un paciente con mucopolisacaridosis de tipo II. A: a los 10 años de edad, cardiomegalia moderada. B: a los 16 años, cardiomegalia importante y congestión venosa pulmonar. (Imágenes de archivo personal).



Figura 2. Electrocardiograma de un paciente con mucopolisacaridosis de tipo VI con taquicardia sinusal y signos de sobrecarga auricular y ventricular izquierda por disfunción valvular mitral importante. (Imagen de archivo personal).

un bloqueo atrioventricular de segundo y de tercer grado 16.

#### Ecocardiograma transtorácico

Es una prueba no invasiva que permite el diagnóstico y el seguimiento de las alteraciones valvulares y del desarrollo de hipertrofia, dilatación y disfunción de cavidades. Sus principales limitaciones en los pacientes con MPS son la frecuente falta de colaboración en caso de afectación neurológica, así como la limitación frecuente de la ventana acústica en relación con la configuración de la caja torácica y las alteraciones pulmonares. La ecocardiografía transesofágica es poco utilizada en estos pacientes por los riesgos respiratorios derivados de la sedación y la intubación.



Figura 3. Vista paraesternal en el eje largo que muestra un engrosamiento de las valvas aórticas y mitrales, especialmente de la valva posterior, en un paciente con mucopolisacaridosis de tipo II. (Imagen de archivo personal).

La tecnología de *speckle-tracking* aplicada a la medición del *strain* longitudinal global podría tener utilidad en estos pacientes. Lin et al.<sup>17</sup> muestran una mayor precocidad en el diagnóstico de disfunción ventricular en los pacientes con MPS que con los parámetros ecocardiográficos convencionales.

En los primeros años de vida, los pacientes con MPS de los tipos I, II, VI y VII muestran un engrosamiento leve de las valvas mitrales y de su aparato subvalvular y de las valvas aórticas, con función normal o levemente alterada (Fig. 3). Conforme pasa el tiempo, dado que la TRE no penetra al tejido valvular, las alteraciones empeoran de manera progresiva y llevan a un engrosamiento moderado e importante, en especial, de las zonas de coaptación valvular y de las cuerdas tendinosas, las cuales terminan acortándose y limitando gravemente la motilidad valvular, lo que genera insuficiencia mitral y aórtica de gravedad creciente que a su vez induce dilatación de la aurícula y del ventrículo izquierdo. De manera concomitante, se producen un aumento de la refringencia miocárdica y un aumento del espesor de la pared ventricular, conduciendo a disfunción diastólica temprana y sistólica tardía 18,19.

Por lo anterior, se recomienda el uso de *strain* para la detección y el manejo precoz de la disfunción ventricular, aunque en algunos pacientes resulta difícil por la inadecuada ventana ecocardiográfica<sup>17</sup>.

En los pacientes con MPS de los tipos I, IV y VII, después de la segunda década de la vida se observa dilatación del anillo, de la raíz aórtica y de la unión sinotubular junto con la aorta ascendente; se sugiere determinar en cada evaluación el valor Z de dichas

estructuras para definir la gravedad de la dilatación. Igualmente, se debe analizar con Doppler continuo el flujo en la aorta descendente a nivel del istmo y distalmente, puesto que existe el riesgo de coartación adquirida a largo plazo.

#### Test de la marcha de 6 minutos

Es una prueba útil para la determinación de la clase funcional de los pacientes con MPS, quienes por sus alteraciones osteomusculares no pueden realizar una prueba de esfuerzo convencional. Facilita el seguimiento de la función musculoesquelética, cardiovascular y pulmonar, permite evaluar la respuesta a la TRE y es un indicador de calidad de vida y de supervivencia, por lo que se recomienda realizarla anualmente.

#### Holter de 24 horas

Está indicado en los pacientes con palpitaciones recurrentes o dolor torácico anginoso, pues permite detectar la presencia de arritmias, trastornos de la conducción y trastornos de la repolarización sugestivos de isquemia. Igualmente se recomienda en los pacientes con disfunción valvular mitral o aórtica con dilatación importante de cavidades, en los que se favorece la aparición de arritmias o disfunción ventricular, para considerar la necesidad de tratamiento quirúrgico.

# Monitoría ambulatoria de la presión arterial

Debe realizarse en los pacientes que presenten hipertensión arterial, alteraciones en los pulsos periféricos o un gradiente medio en la aorta descendente > 20 mmHg.

# Resonancia magnética y tomografía computarizada

Son estudios complementarios recomendados en los pacientes con MPS de los tipos I, IV y VII con signos clínicos o ecocardiográficos de compromiso aórtico y de los grandes vasos, para determinar la necesidad de manejo intervencionista o quirúrgico (Fig. 4).

La resonancia magnética aporta información sobre los volúmenes y la función de las cavidades en pacientes en quienes la ecocardiografía no es concluyente, y ayuda a cuantificar la fracción regurgitante en las valvulopatías. También puede tener interés en la caracterización tisular en los casos de infiltración miocárdica.



Figura 4. Resonancia magnética que muestra una dilatación de la raíz aórtica y de la AAo. (Imagen de archivo personal). AAo: aorta ascendente.

Entre sus limitaciones hay que señalar la frecuencia de taquicardia en estos pacientes, lo que limita su resolución, así como la necesidad de sedación en los pacientes con mala colaboración.

La tomografía computarizada permite, con tiempos de adquisición mucho más cortos, realizar medidas precisas en las alteraciones de la aorta y de los grandes vasos, y evaluar alteraciones coronarias, frecuentes en estos pacientes, aunque el patrón de afectación es diferente al de la enfermedad aterosclerótica, por lo que tanto la tomografía computarizada coronaria como la coronariografía pueden pasar por alto algunas alteraciones en estos pacientes<sup>11</sup>.

#### Cateterismo cardiaco

Está indicado en los pacientes con signos de isquemia miocárdica y sospecha de compromiso coronario, así como en los candidatos a reemplazo valvular aórtico o mitral. También se ha utilizado para la realización de angioplastia aórtica y colocación de *stent* en los pacientes con coartación adquirida.

#### Tratamiento médico

Además de la TRE y las otras opciones de tratamiento ya mencionadas, los pacientes con MPS que presenten valvulopatía mitral o aórtica (o ambas), con insuficiencia o estenosis (o ambas), deben recibir

profilaxis frente a la endocarditis infecciosa en los procedimientos que puedan generar bacteriemia, y si el grado de disfunción valvular tiene repercusión hemodinámica se debe iniciar tratamiento con diuréticos (furosemida o espironolactona) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril o enalapril) a dosis habituales. El uso de betabloqueadores debe ser cuidadoso, en especial en los pacientes con MPS de tipo IV, que con frecuencia no toleran reducciones en su frecuencia cardiaca. Se están realizando estudios con antagonistas del receptor de la angiotensina II, como el losartán, en pacientes con MPS y aortopatía, con resultados favorables, pero aún sin la suficiente evidencia<sup>20,21</sup>.

#### Manejo quirúrgico

En los pacientes que presenten insuficiencia mitral de grado IV o estenosis con un gradiente medio > 10 mmHg, arritmias auriculares o ventriculares secundarias, e hipertensión pulmonar, se debe realizar un remplazo valvular con prótesis mecánicas. Lo mismo aplica para los pacientes con insuficiencia valvular aórtica de grado IV o estenosis con un gradiente medio > 40 mmHg. Estos procedimientos deben ser realizados en centros de excelencia en la atención cardiovascular, teniendo en cuenta la gran comorbilidad de los pacientes con MPS, especialmente la vía aérea difícil.

La afectación es mucho más frecuente en la válvulas izquierdas, sobre todo en la mitral, y es más habitual la insuficiencia que la estenosis. La afectación no se limita a los velos, pues también presenta compromiso el aparato subvalvular y hay calcificación, por lo que a menudo no es posible la reparación, precisando sustitución con prótesis mecánica valvular o aórtica (o ambas)<sup>6</sup>. Sin embargo, es importante individualizar algunos factores, como los riesgos de la anticoagulación en pacientes con afectación neurológica más proclives a traumatismos, y la esperanza de vida del paciente. Es importante recalcar la prácticamente nula eficacia de TRE en la afectación valvular.

La sustitución aórtica mediante cirugía de Ross, frecuente en niños y jóvenes con otras patologías, está contraindicada en los pacientes con MPS por la afectación de la raíz pulmonar nativa<sup>11</sup>.

#### **Seguimiento**

Todos los pacientes con MPS de los tipos I, II, IV, VI y VII deben ser evaluados clínicamente por cardiología con electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico,

por lo menos una vez al año. A medida que aparecen las alteraciones cardiovasculares, y según la sintomatología del paciente, se requerirán los estudios complementarios antes mencionados. Cuando la disfunción valvular mitral o aórtica sea moderada o importante será necesario realizar evaluaciones a intervalos de 3-6 meses, para evaluar un posible ajuste medicamentoso y definir la necesidad de manejo quirúrgico<sup>22</sup>.

#### **Conclusiones**

Las MPS son las enfermedades de depósito lisosomal más frecuentes, son monogénicas, producen un compromiso multisistémico progresivo y se transmiten con un patrón de herencia autosómico recesivo, excepto la de tipo II, que está ligada al cromosoma X. En cuanto a sus manifestaciones cardiovasculares, las MPS afectan preferencialmente el tejido valvular mitral y aórtico, el miocardio, la aorta y sus principales ramas, y las arterias coronarias, y con menor frecuencia el tejido de conducción. Los tipos I, II y VI producen valvulopatía y miocardiopatía tempranas y de mayor gravedad; el tipo IV tiene un comportamiento intracardiaco menos agresivo, pero con frecuencia afecta la aorta y los vasos del cuello. Con un diagnóstico temprano, la TRE iniciada antes de los 4 años mejora el fenotipo y la talla final, mantiene la clase funcional y retarda o reduce el compromiso infiltrativo miocárdico, pero es poco efectiva en la afectación valvular. Por tal motivo, los pacientes con MPS deben tener un seguimiento cardiológico integral a lo largo de su vida, recibir el tratamiento farmacológico o quirúrgico que requieran sus lesiones, y ser atendidos por un equipo multidisciplinario que favorezca una mejor calidad de vida.

#### Conflicto de intereses

Las autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

#### **Bibliografía**

- Giugliani R, Federhen A, Muñoz M, Vieira T, Artigalás O, Lapagesse L. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol. 2010;33:589-604.
- Tomatsu S, Montaño AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. Curr Pharm Biotechnol. 2011;12:931-45.
- Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. J Inherit Metab Dis. 2013;36:309-22
- Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). J Inherit Metab Dis. 2013;36:373-84.
- Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of mucopolysaccharidoses. Ital J Pediatr. 2018;44(Supol 2):132.
- Solanki GA, Alden TD, Burton BK, Giugliani R, Horovitz DD, Jones SA, et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. Mol Genet Metab. 2012;107:15-24.
- Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2004;144:574-80.
- Harmatz P, Yu ZF, Giúgliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetvloalactosamine 4-sulfatase. J Inherit Metab Dis. 2010;33:51-60.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006;8:465-73.

- Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. J Clin Pharm Ther. 2014;39:215-24.
- Braunlin E, Harmatz P, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr J, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis. 2011; 34:1183-97
- Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr J. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. J Pediatr. 2011;159:327-331.e2.
- Canda E, Köse M, Kağnıcı M, Dondurmac M, Kalkan Uçar S, Sözmen E, et al. Evaluation of cardiovascular involvement and cytokine levels in patients with mucopolysaccharidosis. J Pedatr Res. 2019;6:121-7.
- Powell A, Taylor M, Burrow T, Hopkin R, Prada C, Jefferies J. Widespread vasculopathy in a patient with Morquio A syndrome. Tex Heart Inst J. 2017;44:420-3.
- Suárez-Guerrero J, Gómez Higuera P, Arias Flórez J, Contreras-García G. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Rev Chil Pediatr. 2016;87:295-304.
- Chow LTC, Chow WH. The cardiac conduction system in Hurler syndrome: pathological features and clinical implications. Cardiol Young. 1992;2:196-9.
- Lin HY, Chuang CK, Lee CL, Chen MR, Sung KT, Lin SM, et al. Cardiac evaluation using two-dimensional speckle-tracking echocardiography and conventional echocardiography in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. Diagnostics (Basel). 2020;10:62.
- Andrade M, Guimarães I, Acosta A, Leão E, Moreira M, Mendes C. Left ventricular assessment in patients with mucopolysaccharidosis using conventional echocardiography and myocardial deformation by two-dimensional speckle-tracking method. J Pediatr. 2019;95:475-81.
- Fesslová V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiol Young. 2009;19:170-8.
- Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. Ital J Pediatr. 2018;44(Suppl 2):122.
- Giugliani R, Villarreal M, Valdez C, Hawilou A, Guelbert N, Garzón L, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter syndrome for clinicians in Latin America. Genet Mol Biol. 2014;37:315-29.
- Encarnacion CO, Hang D, Earing M, Mitchell ME. Mucopolysaccharidoses causing valvular heart disease: report and review of surgical management. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020;11:NP22-4.







#### ARTÍCULO ESPECIAL

#### **Enfermedad de Fabry**

#### Fabry's disease

Adrián Fernández<sup>1,2\*</sup>, María J. Rodríguez-González<sup>2,3</sup> y Juan E.Gómez<sup>4</sup>

¹Grupo de Trabajo en Miocardiopatías Familiares, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina;²Consejo de Miocardiopatías de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); 3Servicio de Falla Cardiaca y Trasplante Cardiaco, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia; <sup>4</sup>Servicio de Falla Cardiaca y Trasplante, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

#### Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X causado por una actividad reducida o ausente de la enzima hidrolasa α-galactosidasa A (αGAL), debido a mutaciones en el gen que codifica la proteína αGAL. Los pacientes con EF no pueden catabolizar glucoesfingolípidos, especialmente la globotriaosilceramida y la globotriaosilesfingosina, que por lo tanto se acumulan en las células de todo el cuerpo, principalmente en el corazón, los vasos sanguíneos, el sistema nervioso central, los nervios periféricos, los riñones y la piel. En algunos pacientes, la afectación de la EF se limita al corazón. La afectación cardiaca en la EF puede expresarse como hipertrofia progresiva del ventrículo izquierdo, enfermedad coronaria, fibrosis, alteraciones de la conducción auriculoventricular, arritmias y afectación valvular, que pueden conducir a la muerte por insuficiencia cardiaca y a la muerte súbita. Por lo tanto, es importante que los cardiólogos nos involucremos en la detección de los pacientes con EF, porque las complicaciones cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionadas con la EF. Uno de los principales aportes que podemos brindar los cardiólogos es completar el cribado familiar para detectar pacientes jóvenes con signos de afectación cardiaca temprana, quienes serán los que más se beneficiarán de terapias específicas para la EF antes de que ocurra un daño orgánico irreversible.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry. Hipertrofia ventricular izquierda. Terapia de reemplazo enzimático. Acumulación lisosomal de GL-3. Afectación cardiaca.

#### **Abstract**

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by reduced or absent activity of the hydrolase α-galactosidase A (aGAL) enzyme due to mutations in the gene encoding the aGAL protein. Patients with FD are not able to catabolize glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide and the lyso-globotriaosylceramide which therefore accumulates in cells throughout the body, mainly in the heart, blood vessels, central nervous system, peripheral nerves, kidneys and skin. In some patients, FD involvement is limited to the heart. Cardiac involvement in FD may be expressed as progressive left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, fibrosis, atrioventricular conduction disturbances, arrhythmias, and valvular involvement, which can lead to death from heart failure and sudden cardiac death. Therefore, it is important for us cardiologists

Disponible en internet: 28-06-2021 Rev Colomb Cardiol. 2021;28(Supl 2):12-17 www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

to be involved in the detection of patients with FD because cardiovascular complications represent the main cause of FD-related morbidity and mortality. One of the main contributions that cardiologists can provide is to complete family screening to detect signs of early cardiac involvement in young patients, who will benefit the most from specific therapies for FD before irreversible organ damage occurs.

Key words: Fabry disease. Left ventricular hypertrophy. Enzyme replacement therapy. Lysosomal GL-3 accumulation. Cardiac involvement.

#### Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una esfingolipidosis lisosomal ligada al cromosoma X causada por variantes patogénicas en el gen de la α-galactosidasa A (GLA) que determinan una reducción o ausencia de actividad de la enzima hidrolasa α-galactosidasa A (αGal A), lo que conduce a la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos, en especial de globotriaosilceramida (GL-3; también abreviado Gb3) y su forma desacilada globotriaosilesfingosina (liso-GL3), en una amplia gama de células de todo el cuerpo, principalmente en las cardiovasculares (incluyendo cardiomiocitos, células del sistema de conducción, fibroblastos valvulares y células del endotelio vascular y del músculo liso arterial) y también en las de la piel, los riñones, los nervios periféricos y el sistema nervioso central<sup>1-6</sup>.

La afectación cardiaca, la insuficiencia renal y el accidente cerebrovascular son las complicaciones más graves, y se hacen evidentes a partir de la tercera década de la vida en hombres y aproximadamente a partir de la cuarta década en las mujeres<sup>3-6</sup>. Las formas de presentación se dividen en un fenotipo «clásico», con inicio pediátrico y afectación multisistémica (EF tipo 1), y un fenotipo de inicio tardío o del adulto (EF tipo 2), con manifestaciones predominantemente cardiacas o renales<sup>7-9</sup>.

#### Presentación clínica

Los cardiólogos debemos pensar en la EF ante todo paciente con hipertrofia ventricular izquierda (HIV) de causa desconocida, y sospecharla especialmente en aquellos con antecedentes familiares de cardiopatía, ausencia de transmisión de hombre a hombre, muerte prematura inexplicable, accidente cerebrovascular prematuro y enfermedad renal crónica<sup>3-6</sup>.

Las primeras manifestaciones de la forma clásica de inicio temprano y multisistémico (EF tipo 1) comienzan en la infancia como crisis de dolor neuropático en las manos y los pies (generalmente desencadenadas por exposición a frío o calor, fiebre y ejercicio), episodios

de dolor abdominal tras la ingesta y diarrea frecuente debido al compromiso gastrointestinal. Antes de la segunda década de la vida también suelen estar presentes lesiones dermatológicas características (angioqueratomas) e hipohidrosis que condiciona intolerancia al frío y al calor. Más tarde, los pacientes presentan hipoacusia, acúfenos, vértigo y compromiso ocular (córnea verticilata), que en este estadio se suelen asociar con podocituria y proteinuria3-6. A partir de la tercera década de la vida, los pacientes presentan síntomas relacionados con la mayor afectación cardiovascular expresada por disnea de esfuerzo, síncope y ángor secundario a disfunción microvascular o enfermedad coronaria epicárdica asociada<sup>3-6</sup>. En la forma de EF de inicio tardío o del adulto (tipo 2), el compromiso es principalmente cardiaco (variante cardiaca) o renal (variante renal)5-9. Si bien la variante cardiaca puede ocasionalmente presentar algún grado de afectación extracardiaca, como accidente cerebrovascular, y puede existir cierto grado de depósito de GL3 en los riñones, esto no se acompaña de disfunción renal clínicamente relevante<sup>6-9</sup>. En las mujeres, en comparación con los hombres, el empeoramiento y la progresión de la enfermedad suelen ocurrir en edades más avanzadas, y la expresión del fenotipo de EF dependerá en parte del patrón de inactivación del cromosoma X, que varía desde formas atenuadas hasta una mayor afectación de diferentes órganos<sup>5,6,10</sup>.

#### Confirmación de la enfermedad

El método de detección de la EF más común es la medición de la actividad  $\alpha$ GAL en sangre seca en papel de filtro (DBS)<sup>11,12</sup>. Sin embargo, cualquier resultado positivo en un DBS debe confirmarse mediante métodos directos, como la dosificación de la actividad  $\alpha$ GAL en leucocitos, plasma o fibroblastos cultivados, o mediante genotipificación<sup>11,12</sup>. Si bien una disminución de la actividad  $\alpha$ Gal A en el DBS puede ser diagnóstica de EF en los varones hemicigotos, no es el método de diagnóstico más confiable en las mujeres, en quienes la actividad enzimática puede estar dentro del rango

normal en un porcentaje cercano al 40% debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X11-13. Por este motivo, en las mujeres con alta sospecha clínica es necesaria la identificación de una variante patogénica mediante el estudio del gen GLA para confirmar el diagnóstico<sup>12,13</sup>. El estudio molecular también está indicado en los hombres para identificar la variante genética específica en el gen GLA<sup>6,12</sup>. Hasta la fecha se han identificado más de 1000 variantes en el gen GLA, con una gran variación en la actividad enzimática residual, lo que permite comprender por qué los pacientes con EF tienen distintas expresiones fenotípicas, con diferencias tanto en la presentación clínica como en la evolución y el pronóstico<sup>5,6</sup>. Cabe destacar que la mavoría de los laboratorios de todo el mundo que realizan estudios genéticos para investigar las causas de la miocardiopatía hipertrófica incluyen actualmente el gen GLA en sus paneles mediante el método de secuenciación masiva en paralelo (NGS, next-generation sequencing), lo que posibilita que hoy haya un mayor diagnóstico de variantes con afectación predominantemente cardiaca, como la p.N215S o la IVS4+919G>A<sup>8,9,14</sup>. Si una variante genética no se encuentra reportada o se considera de significado incierto, la presencia de sintomatología asociada a EF, sumado a una actividad enzimática disminuida y a altos niveles de liso-GL3, son suficientes para confirmar el diagnóstico de **EF**5,6,15-17

#### Compromiso cardiaco

La principal manifestación de afectación cardiaca en la EF es el progresivo engrosamiento de las paredes miocárdicas<sup>3-6</sup>. El aumento del espesor parietal suele ser concéntrico, pero se han descrito pacientes con EF con formas asimétricas y hay reportes de pacientes con EF con miocardiopatía hipertrófica apical, formas de miocardiopatía hipertrófica asociadas con obstrucción medioventricular e incluso EF manifestadas como miocardiopatías no compactadas<sup>18</sup>. En ocasiones, estas diferentes expresiones fenotípicas se pueden deber a la presencia en un mismo paciente de variantes en genes sarcoméricos que pueden coexistir con una variante en el gen GLA<sup>14,19</sup>. Un hallazgo relativamente común en la EF es la presencia de músculos papilares prominentes<sup>3-6</sup>. En el fenotipo de inicio tardío o del adulto (EF tipo 2), el corazón puede ser el órgano predominantemente afectado, presentación que es más común en los hombres<sup>7-9</sup>. Además de la hipertrofia de los miocitos, el corazón se ve afectado por un proceso de inflamación crónica y grave disfunción microvascular por arteriolas displásicas, así como afectación valvular y enfermedad coronaria epicárdica por alteración del endotelio<sup>3-6,20,21</sup>.

Las terapias específicas para la EF tienen más beneficios cuando se administran de manera precoz, pero desafortunadamente los cardiólogos diagnosticamos la EF en etapas avanzadas, cuando el compromiso cardiaco es grave y la principal causa del aumento sustancial de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes<sup>22-27</sup>. Por esta razón, uno de los principales aportes que podemos brindar los cardiólogos es completar el cribado familiar para detectar signos de afectación cardiaca en pacientes jóvenes, que serán los que más se beneficiarán de las terapias específicas para la EF<sup>22-27</sup>.

En este sentido, algunos hallazgos pueden estar presentes de manera temprana y deben ser tenidos en cuenta. Por ejemplo, el electrocardiograma puede evidenciar un intervalo PR corto (sin evidencia de haces accesorios, probablemente debido a la aceleración de la conducción intraauricular), trastornos de repolarización ventricular y trastornos de la conducción incluso varios años antes de que el paciente desarrolle HVI u otras manifestaciones cardiovasculares<sup>28</sup> (Fig. 1). También los valores miocárdicos funcionales en el Doppler tisular, la deformación miocárdica (strain) y la velocidad de deformación miocárdica (strain rate) son significativamente más bajos que en los individuos sanos, y pueden preceder al aumento del espesor de la pared indicando disfunción del ventrículo izquierdo, del ventrículo derecho y de la aurícula izquierda, aun cuando los parámetros cardiacos convencionales sean normales<sup>29,30</sup>.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) puede revelar la presencia de fibrosis miocárdica, que en la EF clásica o tipo 1 se localiza con mayor frecuencia a nivel inferolateral basal y en las capas medias o subepicárdicas<sup>21,31</sup> (Fig. 2). Este proceso fibrótico comienza siendo intramural para luego convertirse en transmural<sup>21-23</sup>. Las mujeres pueden desarrollar fibrosis sin tener un aumento del espesor de la pared, comportamiento que también puede observarse, por ejemplo, en pacientes con la variante cardiaca tardía IVS4+919G>A, lo que indica que puede ocurrir un daño cardiaco grave e irreversible antes de desarrollar HVI<sup>6,9</sup>.

Un excelente método para detectar la afectación cardiaca temprana en la EF es el mapeo T1 sin contraste del miocardio con RMC, porque puede revelar depósitos de glucoesfingolípidos antes del inicio del aumento del espesor de la pared, y porque además es un método útil para diferenciar la EF de otras causas de

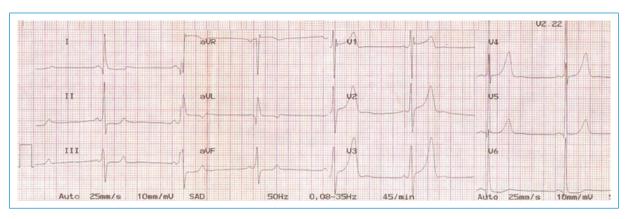


Figura 1. Electrocardiograma de un paciente portador de la variante patogénica p.Tyr365\* en el gen GLA asociada a enfermedad de Fabry clásica o tipo I, en el que se evidencian bradicardia sinusal e intervalo PR corto.

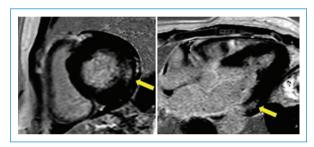


Figura 2. Resonancia magnética en una paciente portadora de la variante patogénica p.Ala370Thrfs\*6 en el gen GLA asociada a enfermedad de Fabry clásica o tipo I, en la que se evidencia fibrosis miocárdica predominantemente intramiocárdica y a nivel inferolateral basal.

HVI<sup>32,33</sup>. La reducción significativa en los valores de T1 sin contraste del miocardio es el parámetro más sensible y específico por RMC en los pacientes con EF, independientemente del sexo, la morfología y la función ventricular izquierda<sup>32,33</sup>. La reducción de los valores de T1 sin contraste mediante RMC también se asocia con parámetros de disfunción diastólica y sistólica temprana medidos por ecocardiografía antes de la aparición de HVI<sup>32,33</sup>.

La biopsia endomiocárdica y la tomografía por emisión de positrones con <sup>13</sup>N-amonio dipiridamol/reposo pueden revelar la presencia de disfunción microvascular, que también es un signo temprano de afectación cardiaca y precede al desarrollo de HVI<sup>20,34</sup>. La biopsia endomiocárdica es la herramienta confirmatoria para el diagnóstico de afectación cardiaca cuando surgen dudas al demostrar vacuolización e inclusiones lisosomales típicas o cuerpos de «cebra» en la microscopía electrónica<sup>20,21</sup>. Sin embargo, su interpretación debe ser muy cautelosa debido a que ciertos medicamentos,

como la amiodarona, la cloroquina y el tamoxifeno, tienen un patrón de almacenamiento similar al de la EF, por lo que su antecedente debe ser descartado<sup>16,20,21</sup>.

Se ha propuesto un modelo de evolución de la afectación miocárdica en la EF que consiste en una fase I subclínica de depósito «silencioso» de GL3 y aumento de factores tróficos (Liso GL3), que comienza en la infancia y que avanza más rápido en los hombres, una fase II de hipertrofia e inflamación en la que la fibrosis se encuentra limitada a la región inferolateral basal (la presencia de fibrosis puede ocurrir antes que la HVI en mujeres y en la variante IVS4), con activación neurohumoral y elevación de la troponina T ultrasensible (TnT Us), y una fase III de insuficiencia cardiaca clínica, extensa fibrosis con adelgazamiento parietal y deterioro de la función ventricular, con valores muy elevados de TnT US y de propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)<sup>22,23</sup>.

#### **Tratamiento**

Para el manejo de la EF disponemos de tratamientos específicos, como las terapias de reemplazo enzimático (TRE) y las chaperonas farmacológicas, que deben ir acompañados de las medidas y los tratamientos necesarios para el alivio de los síntomas<sup>3-6</sup>.

Desde 2001 está disponible la TRE con  $\alpha$ GAL humana recombinante (rh $\alpha$ GAL,  $\alpha$ -galactosidasa A humana recombinante) para tratar la EF. Actualmente hay dos TRE disponibles para la EF, con agalsidasa alfa y agalsidasa beta, ambas administradas por vía intravenosa cada 2 semanas $^{35,36}$ . También ha sido aprobada una nueva terapia basada en chaperonas farmacológicas para pacientes con EF mayores de 16 años, con un

filtrado glomerular ≥ 30 ml/min y que presentan ciertas variantes patógenas «respondedoras» <sup>6,37-39</sup>. Por otra parte, están en desarrollo varios tratamientos que incluyen terapia de reducción de sustrato, enzimas modificadas y terapia génica<sup>6,40</sup>. Los pacientes que más se benefician de la TRE son aquellos que tienen HVI de leve a moderada sin evidencia de fibrosis en la RMC<sup>4-6,25</sup>. Un aspecto importante que aún resta definir es si deberíamos empezar con TRE en los pacientes con evidencia de compromiso cardiaco temprano, pero que aún no han desarrollado HVI o no tienen evidencia de fibrosis por RMC<sup>4-6,25</sup>.

Varios estudios han demostrado que la infusión intravenosa de rhαGAL reduce eficazmente los valores de GL-3 en plasma y orina<sup>25-27</sup>. En el corazón, la TRE mejora la función y la morfología ventricular, y tiene efectos sobre el sistema de conducción; sin embargo, para optimizar sus beneficios, la TRE debería iniciarse antes de que ocurra un daño irreversible en los órganos diana de la enfermedad<sup>21-27</sup>. En relación con el tratamiento con chaperonas, el migalastat administrado por vía oral en pacientes con ciertas variantes genéticas «respondedoras» ha demostrado retardar el daño orgánico y producir una leve reducción del índice de masa del ventrículo izquierdo, si bien los datos a largo plazo en el momento de la publicación de esta revisión son limitados<sup>37-39</sup>.

#### **Conclusiones**

El compromiso cardiaco es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EF. Dado que los tratamientos específicos tienen una eficacia limitada en los casos avanzados con daño orgánico irreversible, es imprescindible que los cardiólogos consideremos el diagnóstico de EF en todo paciente con HVI de causa desconocida, que reconozcamos aquellas manifestaciones cardiacas que preceden al daño estructural y que incorporemos como parte importante del manejo de los pacientes con EF el cribado familiar para identificar a los pacientes con compromiso cardiaco temprano, que son los que más se beneficiarán de la TRE.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes posibles conflictos de intereses con respecto a la investigación, autoría o publicación de este artículo: A. Fernández, M.J. Rodríguez y J.E. Gómez han recibido honorarios como disertantes para Sanofi-Genzyme.

#### Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

#### **Bibliografía**

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-4.
- Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:2812-7.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018;123:416-27.
- Fernández A, Politei J. Cardiac manifestation of Fabry disease: from hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. J Inborn Errors Metab Screen. 2016:4:1-9
- Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, Alberton V, Alonso S, Amoreo O, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. Rev Nefrol Arg. 2018;16:1-29.
- Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. Eur J Heart Fail. 2020;22:1076-96.
- Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2017;28:1631-41.
- Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry registry study. Mol Genet Genomic Med. 2018;6:492\(\frac{1}{2}\)503.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2554-63.
- Juchniewicz P, Kloska A, Tylki-Szymańska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Węgrzyn G, Moskot M, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. Gene. 2018;641:259-64.
- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clin Chim Acta. 2001;308:195-6.
- Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease — recommendations of a European expert group. J Inherit Metab Dis. 2011;34:509-14.
- Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. J Am Coll Cardiol. 2008;51:2082-3.
- Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, García-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D, et al. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. Curr Pharm Des. 2015;21:418-30.
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol. 2014;177:400-8.
- 16. Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernández A, Albertón V, et al. Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospholipidosis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021;1867:165985.
- Yamashita S, Saotome M, Satoh H, Kajihara J, Mochizuki Y, Mizuno K, et al. Plasma globotriaosylsphingosine level as a primary screening target for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. Circ J. 2010;83:1901-7
- Jain R, Kalvin L, Johnson B, Muthukumar L, Khandheria BK, Tajik AJ. Many faces of Fabry's cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:644-7.

- Limongelli G, Monda E, Tramonte S, Gragnano F, Masarone D, Frisso G, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2020;299:186-91.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Diagnostic contribution of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. Hum Pathol. 2013;44:133.
- Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. Cardiovasc Pathol. 2011; 20:8-14.
- Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(8 Pt 2):1673-83.
- Weidemann F, Reiser M. Fabry disease: cardiomyopathy staging. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(8 Pt 2):1684-5.
   Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al.
- Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1093-9.
- Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. 2009:119:524-9.
- Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease — a systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab. 2019;126:224-35.
- 27. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep. 2019;19:100454.
- Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. Heart. 2011;97:485-90.
- Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. Eur J Echocardiogr. 2011;12:671-7.
- Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31:301-13.

- Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. Eur Heart J. 2003;24:2151-5.
- Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:392-8.
- Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Jun 8:jeaa101. doi: 10.1093/ehjci/jeaa101. Epub ahead of print.
- Tomberli B, Cecchi F, Sciagra R, Berti V, Lisi F, Torricelli F, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. Eur J Heart Fail. 2013;15:1363-73.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med. 2001;345:9-16.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285;2743-9.
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. N Engl J Med. 2016;375:545-55.
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet. 2017;54:288-96.
- Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMOUS). Clin Pharmacol Ther. 2020;108:326-37.
- Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S, Vogiatzis D, Corpora F, et al. Genetics and gene therapy of Anderson-Fabry disease. Curr Gene Ther. 2018;18:96-106.







#### ARTÍCULO ESPECIAL

#### Amiloidosis cardiaca

#### Cardiac amyloidosis

Gina González-Robledo<sup>1,2\*</sup>, Andrés F. Buitrago-Sandoval<sup>1,2</sup> y Esther González-López<sup>3,4</sup>

Departamento de Medicina Interna, Clínica de Falla Cardiaca, Sección de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia; <sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatía Familiares, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España; 4Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

#### Resumen

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad infradiagnosticada pese a los importantes avances desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, que determinan un cambio en la perspectiva clásica de una enfermedad considerada hasta ahora poco frecuente, no tratable y con mal pronóstico. Son dos los principales subtipos de amiloidosis que pueden producir compromiso cardiaco: la amiloidosis por cadenas ligeras y la amiloidosis por transtiretina, tanto en su forma hereditaria como en su forma wild-type. Su pronóstico y su tratamiento son muy diferentes. Es preciso un alto índice de sospecha clínica para evitar retrasos diagnósticos y poder ofrecer opciones terapéuticas que mejoren la supervivencia de estos pacientes. En este artículo revisamos cómo realizar el diagnóstico de esta enfermedad, incluyendo la posibilidad de diagnóstico no invasivo, en qué escenarios clínicos buscar a estos pacientes y cuáles son las actuales opciones de tratamiento y manejo.

Palabras clave: Amiloidosis cardiaca. Amiloidosis hereditaria. Transtiretina. Insuficiencia cardiaca.

#### **Abstract**

Cardiac amyloidosis is an underdiagnosed disease despite the important diagnostic and therapeutic advances that determine a change in the classical paradigm of a rare and untreatable disease with poor prognosis. There are two main subtypes of amyloidosis that exhibit cardiac involvement, light chain amyloidosis and transthyretin amyloidosis, in its hereditary and wild-type forms. Their prognosis and treatment are completely different. A high index of clinical suspicion is essential to avoid diagnostic delays and to offer therapeutic options in order to improve patients' survival. In this article, we will review how to diagnose these patients, including the possibility of non-invasive diagnosis, in which clinical settings these patients should be searched for and the current treatment and management options for this disease.

Key words: Cardiac amyloidosis. Hereditary amyloidosis. Transthyretin. Heart failure.

#### **Generalidades**

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades que pueden ser sistémicas o localizadas, adquiridas o hereditarias, causadas por el depósito extracelular de fibrillas insolubles. Estos depósitos proceden de proteínas solubles que, tras sufrir cambios conformacionales, adoptan una estructura predominante de hoja plegada beta, alineadas de forma antiparalela<sup>1</sup>. El término amiloidosis cardiaca (AC) hace referencia a la afección cardiaca como consecuencia del depósito de amiloide en el corazón. De las más de 30 proteínas conocidas actualmente que pueden dar lugar a amiloide, solo cinco lo hacen de forma significativa en el corazón (Tabla 1)1: cadenas ligeras de la inmunoglobulina, que dan lugar a amiloidosis primaria o AL; transtiretina (TTR), que origina amiloidosis por TTR (ATTR), tanto en su forma hereditaria como en su forma no hereditaria o wild-type (previamente denominada senil); componente sérico A, que da lugar a amiloidosis secundaria o AA; apolipoproteína A-I (AApoAI); y fibrinógeno (AFib).

#### **Epidemiología**

Existen pocos datos epidemiológicos publicados sobre la amiloidosis. Su incidencia es desconocida y se considera, en general, como una enfermedad poco frecuente. Sin embargo, un estudio realizado entre beneficiarios de Medicare en los Estados Unidos de Norteamérica, hospitalizados con diagnóstico insuficiencia cardiaca (IC) y (AC), evidenció un aumento en la prevalencia de AC de 18 casos por 100.000 personas/año en el año 2000 a 55 casos por 100.000 personas/año en 2012. Asimismo, la incidencia aumentó de 8 a 17 casos por 100.000 personas/año en el mismo intervalo de tiempo. Tanto la incidencia como la prevalencia aumentaron principalmente en personas de sexo masculino, ancianos y pacientes de raza negra<sup>2</sup>. Por subtipos, con respecto a la amiloidosis AL, también un estudio americano demostró un aumento estadísticamente significativo de su prevalencia (12%, p < 0.001) entre 2007 y 2015 (15.5 casos por millón de habitantes en 2007 frente a 40.5 casos por millón de habitantes en 2015). En cuanto a la incidencia, no hubo un aumento estadísticamente significativo (3%,  $p = 0.114)^3$ . La prevalencia de amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) es difícil de establecer debido a la distribución geográfica variable de las mutaciones del gen TTR. Algunas mutaciones son endémicas en ciertas regiones, pero estimaciones recientes sugieren

una prevalencia menor de 1:100.000 en Europa, por lo que se considera una enfermedad rara<sup>4</sup>. Sin embargo, cabe destacar, por ejemplo, que el 3-4% de los individuos de raza negra en los Estados Unidos de Norteamérica son portadores de la mutación Val142lle, que se asocia al desarrollo de AC en mayores de 60 años<sup>5</sup>. Aunque su penetrancia es incompleta, esta mutación se ha asociado a un 47% de aumento del riesgo de desarrollar IC6. Un estudio determinó que la amiloidosis por Val142lle constituía la cuarta causa de IC en la población afrocaribeña del Reino Unido<sup>7</sup>. Sin embargo. Val142lle no debe considerarse una mutación exclusiva de la población afrocaribeña, ya que también se ha documentado en población caucásica7. Por último, a pesar de que la prevalencia real de ATTRwt, muy rara por debajo de los 60 años, es desconocida, existe una evidencia creciente que apoya que esta forma de AC es mucho más frecuente que lo tradicionalmente considerado y se erige, actualmente, como la causa más frecuente de AC7:

- Los estudios de autopsias demuestran depósito miocárdico por TTR hasta en el 25% de los pacientes mayores de 80 años<sup>7</sup>.
- La unidad de IC y cardiopatías familiares del Hospital Puerta de Hierro, en Madrid (España), documentó una prevalencia del 13% de ATTRwt en pacientes mayores de 60 años ingresados por IC con fracción de eyección (FEVI) preservada e hipertrofia ventricular izquierda ≥ 12 mm<sup>8</sup>.
- Varios estudios han objetivado mediante gammagrafía la presencia de ATTRwt en pacientes con estenosis aórtica grave hasta en el 12-16% de los mayores de 65 años<sup>9-11</sup>.
- Un estudio poblacional español encontró que hasta el 3.8% de los varones y el 0.7% de las mujeres ≥ 75 años sometidos a una gammagrafía por causas no cardiológicas presentaban captación cardiaca compatible con ATTR¹².

#### Manifestaciones clínicas

#### Manifestaciones cardiovasculares

#### INSUFICIENCIA CARDÍACA

Tradicionalmente, la AC se asocia con IC con FEVI preservada, con predominio de los síntomas de congestión derecha. Recordemos que, en los mayores de 60 años, hasta el 13% de los casos de IC con FEVI preservada e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ≥ 12 mm corresponden a ATTRwt¹³. Sin embargo,

T 11 4 0 14				,
labla 1. Subtidos	de amiloidosis (	que afectan s	significativamente a	l corazon

Tipo de amiloidosis	Proteína	Afectación cardiaca	Compromiso extracardiaco
Primaria (AL)	Inmunoglobulina ligera	50%	Insuficiencia renal con proteinuria, disfunción autonómica, síndrome del túnel del carpo, neuropatía, macroglosia, púrpura
Secundaria (AA)	Amiloide A sérico	5%	Insuficiencia renal con proteinuria, hepatomegalia
Hereditaria TTR (ATTRv)	Transtiretina	Variable, dependiente de la mutación	Neuropatía periférica, disfunción autonómica, afectación oftalmológica
Hereditaria Apo-Al	Apolipoproteína A-I	Variable, dependiente de la mutación	Nefropatía
Hereditaria fibrinógeno A	Fibrinógeno	Variable, rara	Nefropatía
No hereditaria, wild-type (ATTRwt)	Transtiretina	100%	Síndrome del túnel del carpo, estenosis del canal lumbar, hipoacusia neurosensorial, rotura atraumática del tendón del bíceps

dado que a medida que progresa la enfermedad se deteriora la función ventricular, hasta más de un tercio de los pacientes con ATTRwt pueden debutar con IC y disfunción sistólica (FEVI < 50%)<sup>14,15</sup>.

## HIPERTROFIA VENTRICULAR/FENOCOPIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

El depósito de amiloide da lugar a HVI, que puede ser erróneamente considerada una cardiopatía hipertensiva<sup>14</sup> o simular una miocardiopatía hipertrófica<sup>16-18</sup>. Aunque la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo puede ocurrir, se trata de un fenómeno raro en la AC<sup>19</sup>.

#### ESTENOSIS AÓRTICA Y ATTRWT

La infiltración amiloide también afecta a las válvulas. De hecho, los estudios señalan que la relación entre ATTRwt y estenosis aórtica no es infrecuente. Un estudio americano estimó que hasta el 16% de los pacientes con estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente presentaban de forma concomitante ATTRwt<sup>9</sup>. Esta cifra ha sido corroborada por un estudio europeo en el que se encontró que la combinación de ATTRwt y estenosis aórtica afecta a uno de cada ocho pacientes ≥ 75 años considerados para prótesis transcatéter¹¹.

### Presincope o sincope y anomalías de la conducción

La presencia de presíncope o síncope puede ser común en los pacientes con AC debido a una

combinación de disfunción autonómica, trastornos de la conducción o arritmias en un corazón con limitación de la reserva funcional. La hipotensión postural puede estar exacerbada por el empleo de diuréticos u otros antihipertensivos, o ser secundaria a disfunción autonómica<sup>20</sup>. La infiltración amiloide puede afectar también al nodo sinusal y al nodo auriculoventricular, originando enfermedad sintomática del nodo y bloqueos auriculoventriculares de alto grado, que pueden ser incluso la primera manifestación de la enfermedad14,15,21. La prevalencia de fibrilación auricular varía según las series, desde un 10.6% en la ATTRy a un 76% en la ATTRwt<sup>22,23</sup>. La aparición de fibrilación auricular se ve favorecida por la dilatación auricular y la fisiología restrictiva. Además, se asocia a una alta incidencia de tromboembolia, por lo que el accidente cerebrovascular puede ser incluso la forma de debut14,24. Aunque las arritmias ventriculares no son infrecuentes, se hipotetiza que la causa de la muerte súbita en estos pacientes corresponde, fundamentalmente, a una disociación electromecánica, por lo que el papel de los dispositivos puede ser controvertido<sup>25</sup>. Por último, algunos pacientes pueden sufrir angina por infiltración amiloide microvascular sin lesiones en las arterias epicárdicas<sup>1</sup> e incluso pueden presentarse con derrame pericárdico y taponamiento cardiaco<sup>26</sup>.

#### Manifestaciones extracardíacas

Dado el carácter sistémico de los distintos subtipos de AC, las manifestaciones extracardiacas pueden acompañar y servir de señales de alerta *(red flags)* para su identificación.

En el caso de la ATTRwt, además del constante compromiso cardiaco, destaca la afectación del tejido blando que puede producir estenosis del canal lumbar, rotura espontánea del tendón del bíceps braquial o signo de Popeye (presente hasta en un tercio de los pacientes)<sup>27</sup> y síndrome del túnel del carpo<sup>28</sup>, que puede preceder en años a la aparición de los primeros síntomas cardiacos. También hasta un 38% de los pacientes sometidos a cirugía de manguito rotador tienen depósito de amiloide en el tejido eliminado, y de igual forma, los reemplazos de rodilla y cadera son de tres a cinco veces más frecuentes en los pacientes con ATTR que en la población control<sup>29</sup>.

En el caso de la ATTRv, de acuerdo con la mutación presente, el fenotipo puede variar. Aunque clásicamente se diferenciaban mutaciones con predominio neurológico, como Val50Met, y mutaciones con predominio cardiológico, como Val142lle<sup>30</sup>, la evidencia actual apunta a una afectación mixta y sistémica en la mayoría de los casos<sup>31</sup>. Estos pacientes, además de afectación oftalmológica y síndrome del túnel del carpo, pueden presentar una polineuropatía sensitivomotora simétrica y ascendente (neuropatía de fibra pequeña) con afectación autonómica<sup>32</sup>.

Las formas AL, además de neuropatía periférica y síndrome del túnel del carpo pueden asociar fragilidad capilar (hematomas cutáneos) por el depósito de amiloide en el tejido cutáneo<sup>33</sup>, siendo prácticamente patognomónica la púrpura periorbitaria, así como la presencia de macroglosia (10-20% de los pacientes con amiloidosis AL), que puede llegar a producir disgeusia o disfonía<sup>34</sup>.

El compromiso renal siempre está presente en determinadas amiloidosis (AA, AFib) y es frecuente en otras, como la amiloidosis AL. La proteinuria, incluso en rango nefrótico, no es rara y puede ser la primera manifestación clínica<sup>1,29</sup>. De forma adicional, el malestar en el hipocondrio derecho puede deberse tanto a congestión hepática en los pacientes con IC como a infiltración hepática por amiloide<sup>35</sup>.

#### Diagnóstico

#### Diagnóstico invasivo

El diagnóstico de amiloidosis se basa en la demostración histológica del depósito de amiloide. Con la tinción de rojo Congo, los depósitos de amiloide, bajo luz polarizada, adquieren una birrefringencia de color verde manzana, prácticamente patognomónica<sup>1</sup>. Una vez establecido el diagnóstico de amiloide, la

inmunohistoquímica es crucial para determinar el subtipo de amiloide<sup>28</sup>. En casos dudosos, la espectrometría de masas, disponible solo en centros especializados. constituye el método de referencia para la confirmación del subtipo de amiloide<sup>36</sup>. El diagnóstico de AC se puede establecer ante la demostración de amiloide extracardiaco y en presencia de HVI ≥ 12 mm, o por datos típicos en la resonancia magnética cardiaca<sup>28</sup>. Para obtener la confirmación histológica se pueden emplear muestras de tejido extracardiaco y de otros órganos afectados, como aspirado de la grasa abdominal, riñón o médula ósea. Sin embargo, es importante considerar el rendimiento pretest de cada una de esas localizaciones y la experiencia de cada centro. Así, el aspirado de grasa abdominal puede ser positivo en más del 80% de los pacientes AL, pero tiene un rendimiento limitado en los casos de ATTR37,38. La demostración de amiloide en una biopsia endomiocárdica confirma el diagnóstico de AC, y aunque se debe considerar el riesgo de complicaciones (bajo en centros con experiencia) no hay que demorar su realización ante la sospecha de formas AL39 por las implicaciones pronósticas. Se ha de considerar en casos sin demostración histológica extracardiaca, casos con afectación exclusivamente cardiaca y en aquellos no conclusivos por criterios de diagnóstico no invasivo.

#### Diagnóstico no invasivo

Desde 2016, un algoritmo diagnóstico basado en pruebas no invasivas ha supuesto una revolución en el campo del diagnóstico de la AC<sup>40</sup>. Este algoritmo permite únicamente el diagnóstico de ATTR, mientras que el diagnóstico de las formas AL va a requerir demostración histológica<sup>37</sup>. El diagnóstico no invasivo se basa en la presencia de datos típicos de AC en las pruebas de imagen (ecocardiograma o resonancia magnética cardiaca), una captación cardiaca de grado 2 o 3 en la gammagrafía y la ausencia de componente monoclonal<sup>37</sup> (Fig. 1).

Para poder diagnosticar la enfermedad, el índice de sospecha debe ser alto y debemos concentrarnos en los hallazgos de las pruebas cardiológicas no invasivas.

#### ELECTROCARDIOGRAMA

El patrón electrocardiográfico clásicamente asociado con AC es el de bajo voltaje, definido por uno de los criterios de uso más extendido como una amplitud del QRS < 0.5 mV en las derivaciones de los miembros o < 1 mV en las derivaciones precordiales. Este patrón

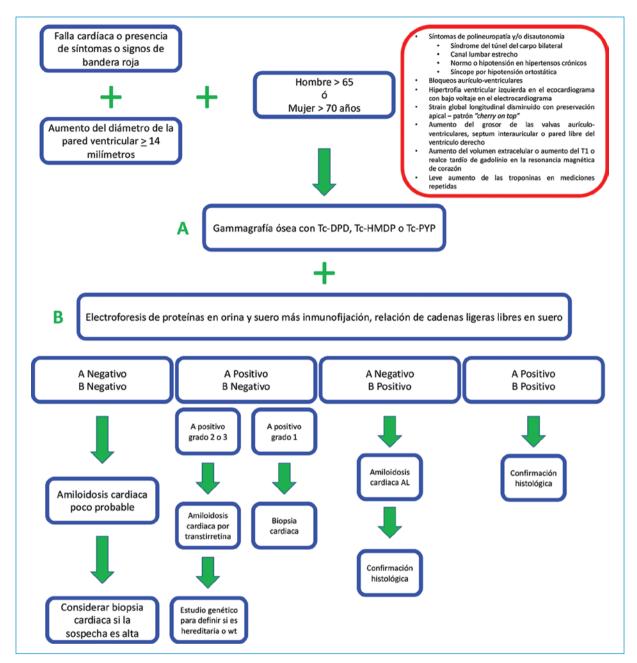


Figura 1. Algoritmo propuesto para diagnóstico basado en pruebas no invasivas.

se encuentra presente de forma variable según el subtipo de AC (se halla en un 20-25% de los pacientes con ATTR). Lo que resulta más determinante es la desproporción entre la amplitud del voltaje del QRS electrocardiográfico y la presencia de hipertrofia ventricular en el ecocardiograma. Por ello, es preferible emplear la relación entre el grosor ventricular izquierdo y el voltaje total de QRS. Sin embargo, la evidencia actual apoya que el patrón electrocardiográfico más frecuente en la

AC es el de pseudoinfarto, presente en algunas series hasta en uno de cada cuatro pacientes<sup>14,41</sup> (Fig. 1). Las alteraciones de la conducción, por ejemplo bloqueos auriculoventriculares, como el de primer grado, presente en cerca de la mitad de los pacientes con ATTRv con mutación Val142lle<sup>5</sup>, y otros trastornos de la conducción, son también habituales. Adicionalmente, como ya se ha mencionado, la fibrilación auricular no es infrecuente, sobre todo en la ATTRwt<sup>42</sup> (Fig. 2).

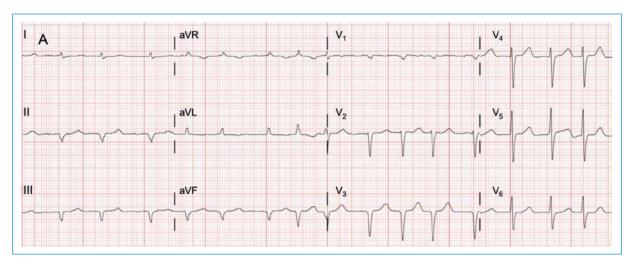


Figura 2. Electrocardiograma de un paciente con amiloidosis cardiaca que muestra fibrilación auricular y patrón electrocardiográfico de pseudoinfarto, afectando tanto a las derivaciones de los miembros como a las derivaciones precordiales.

#### **E**COCARDIOGRAMA

La tabla 2 recoge los principales hallazgos ecocardiográficos de pacientes con AC.

Aunque los cambios ecocardiográficos característicos de la miocardiopatía amiloidea pueden estar ausentes en etapas tempranas, lo que reduce la especificidad de esta técnica como única modalidad, sigue constituyendo el pilar fundamental sobre el cual establecer la sospecha diagnóstica.

La AC se asocia clásicamente a una miocardiopatía restrictiva. Por tanto, aunque la disfunción diastólica es el hallazgo por antonomasia<sup>1</sup>, las guías de diagnóstico por imagen exigen al menos un grado II de disfunción diastólica<sup>43</sup>, y el patrón restrictivo transmitral se describe solo en uno de cada dos pacientes con miocardiopatía amiloide<sup>44</sup>.

#### RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

La cardiorresonancia tiene un papel complementario en el diagnóstico no invasivo, y además posibilita la identificación temprana de estos pacientes. Sus mayores aportaciones son la caracterización tisular, la posibilidad de hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades y el potencial como herramienta de investigación.

La caracterización tisular mediante cardiorresonancia ofrece:

Realce tardío de gadolinio: el gadolinio tiene gran afinidad por el amiloide depositado en el intersticio. Los

pacientes con AC presentan típicamente un patrón global subendocárdico o transmural, pero también es posible encontrar un patrón focal intramiocárdico o parcheado, aunque con menos frecuencia<sup>43-48</sup>.

- Mapeo de T1: los valores de T1 nativo (pregadolinio) son más altos en las zonas con depósitos de amiloide en comparación con el miocardio normal. Dadas su sensibilidad y especificidad, del 92% y el 91%, respectivamente, para detectar AC, el T1 nativo es valioso en pacientes con contraindicaciones para el contraste, como aquellos con insuficiencia renal avanzada<sup>49</sup>.
- Cálculo del volumen extracelular tras la administración de contraste: estima el incremento del espacio extracelular y por tanto se correlaciona con el grado de infiltración amiloide, siendo un parámetro que permite medir la progresión. Valores de volumen extracelular > 40% son muy sugestivos de AC<sup>43</sup>.

#### GAMMAGRAFÍA ÓSEA

La gammagrafía ósea con bisfosfonatos (Tc-DPD, Tc-HMDP y Tc-PYP) constituye uno de los pilares del diagnóstico no invasivo de la ATTR<sup>40</sup>. La captación mediante esta técnica puede preceder a la identificación de cambios en la ecocardiografía y la cardiorresonancia, con gran especificidad. Para su interpretación se ha generalizado el empleo de la escala de Perugini, que evalúa la captación miocárdica respecto al hueso adyacente (Tabla 3), además de tener que considerar la distribución miocárdica (focal o difusa segmentaria,

**Tabla 2.** Hallazgos del ecocardiograma compatibles con amiloidosis cardiaca<sup>43,45-47</sup>

- Hipertrofia ventricular (≥ 12 mm), concéntrica o asimétrica
- Hipertrofia ventricular derecha
- Disfunción diastólica
- Engrosamiento de las válvulas y del tabique interauricular
- Dilatación biauricular
- Derrame pericárdico
- Ecogenicidad aumentada del miocardio con patrón granular o sparkling
- Reducción del strain longitudinal global y patrón segmentario con reducción de valores en los segmentos basales y medios, con preservación en los segmentos apicales (cherry on top) (Fig. 2)

Tabla 3. Grados de captación en la gammagrafía según la escala de Perugini

Estadio 0	Sin captación miocárdica
Estadio 1	Captación miocárdica menor que el hueso
Estadio 2	Captación miocárdica igual que el hueso
Estadio 3	Captación miocárdica mayor que el hueso

ventricular, biventricular) y la relación de captación ósea y de partes blandas.

La captación cardiaca de grados 2 y 3 en ausencia de componente monoclonal permite establecer el diagnóstico no invasivo de ATTR (Fig. 3). Se debe tener en cuenta que los pacientes con AC AL pueden presentar captación ligera positiva e incluso un grado 3 hasta en el 30-40% de los casos<sup>26,35</sup>.

#### PRUEBAS HEMATOLÓGICAS

Una vez establecida la sospecha diagnóstica, es fundamental descartar la presencia de componente monoclonal mediante tres pruebas: cadenas ligeras en suero, inmunofijación en suero e inmunofijación en orina. La ausencia de alteraciones en las tres permite descartar una discrasia de células plasmáticas, potencial precursor de AC AL. Sin embargo, a pesar de una captación de grado 2 o 3 en la gammagrafía, la alteración en alguna de estas pruebas hace obligatorio descartar una forma AL mediante biopsia extracardiaca o, preferiblemente, cardiaca<sup>37</sup>.

#### ESTUDIO GENÉTICO

Como última parte del algoritmo diagnóstico siempre debe secuenciarse el gen TTR, ya que no es posible

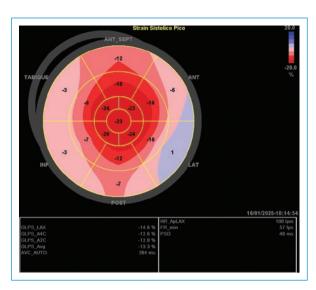


Figura 3. Patrón *cherry on top* por técnicas de deformación longitudinal en una ecocardiografía 2D.

diferenciar por la clínica ni histológicamente la ATTRv de la ATTRwt<sup>8</sup>. El estudio del gen TTR es una prueba fácil, económica, disponible, que no precisa analizar un panel genético y cuyo resultado tiene implicaciones familiares, pronósticas y terapéuticas.

#### Escenarios clínicos

Actualmente, con la prevalencia publicada de AT-TRwt en determinados grupos de pacientes, es importante reconocer los escenarios clínicos susceptibles de tamizaje de AC en la práctica clínica habitual:

- Pacientes mayores de 60 años con HVI e IC con FEVI preservada o reducida<sup>13,15</sup>.
- Pacientes mayores de 65 años con estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente<sup>9</sup>.
- Pacientes mayores de 60 años con nuevo diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica<sup>16</sup>.
- Pacientes con antecedente de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y datos de IC de predominio derecho, necesidad de reducción de la dosis de tratamiento antihipertensivo o desproporción entre la HVI y la historia y el control de la hipertensión arterial.

#### **Pronóstico**

Uno de los factores de gran impacto en el pronóstico de los pacientes con amiloidosis es el retraso en el diagnóstico, que puede llegar a ser de 4 años o más tras el inicio de los síntomas<sup>50</sup>. En el caso concreto de

las formas AL, es fundamental para el clínico reconocer la afectación cardiaca por AL como una emergencia médica: las pruebas diagnósticas ante su sospecha no deben ser diferidas y su rápida progresión exige un tratamiento específico urgente. La gravedad de la afectación cardiaca en la amiloidosis AL marca el pronóstico y el tratamiento<sup>51,52</sup>. Aunque se han evaluado distintos parámetros para establecer su papel pronóstico en la AC, las escalas basadas en biomarcadores se han consolidado como la mejor herramienta tanto en la AC AL como, más recientemente, en la ATTR. Como resultado de ello, en 2004, la Clínica Mayo propuso una primera escala para las formas AL basada en el empleo de la troponina T y el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)53, Sin embargo, la identificación del papel de las cadenas ligeras en el pronóstico de la enfermedad conllevó la revisión del sistema de estratificación en 2012, con la incorporación de estas además de los dos biomarcadores cardiacos<sup>54</sup>. Para la ATTR se dispone actualmente de dos escalas para la estratificación pronóstica, de forma análoga al subtipo AL. Una de ellas, solo validada en ATTRwt, emplea el NT-proBNP y la troponina T con puntos de corte de 3000 pg/ml y 0.05 ng/ml, respectivamente<sup>55</sup>. El segundo sistema de estratificación pronóstica, validado tanto en ATTRwt como en ATTRv, se basa en el empleo del NT-proBNP, con el mismo límite, y de la función renal, con un punto de corte de 45 ml/min<sup>56</sup>.

#### **Tratamiento**

Los pacientes con AC pueden beneficiarse de un manejo en centros especializados para un abordaje holístico multidisciplinario y valoración del tratamiento específico.

Se debe diferenciar entre tratamiento médico de soporte y tratamiento específico, que va a variar según el subtipo de AC y la causa subyacente.

#### Tratamiento médico de soporte

#### TRATAMIENTO DE LA IC

En los pacientes con IC debe realizarse una aproximación integral basada en los pilares de educación sobre recomendaciones higiénico-dietéticas, monitorización de medidas (principalmente del peso diario), educación en identificación de signos de alarma y recomendaciones de actuación ante una descompensación<sup>57</sup>.

Los diuréticos de asa son la piedra angular en el tratamiento sintomático de la IC en la AC; sin embargo,

algunos pacientes tienen una tolerancia limitada a ellos por hipotensión<sup>8</sup>. Por lo tanto, el balance debe ser cuidadoso. Los medicamentos comúnmente utilizados para tratar la IC, como vasodilatadores (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II), betabloqueantes, ivabradina, antagonistas mineralocorticoides e inhibidores del cotransportador sodio/glucosa, no tienen un uso justificado por la evidencia en esta enfermedad y pueden ser mal tolerados, e incluso se han observado efectos deletéreos<sup>58</sup>.

#### MANEJO DE LAS ARRITMIAS AURICULARES

Las arritmias supraventriculares pueden favorecer descompensaciones recurrentes. La preservación del ritmo sinusal puede mejorar la estabilidad clínica de estos pacientes, aunque puede ser una estrategia difícil de mantener en el tiempo.

Para el control de la frecuencia cardiaca se recomienda que los betabloqueantes se empleen a dosis tituladas y bajo estrecha vigilancia. Se considera contraindicado el uso de antagonistas del calcio no dihidropiridínicos por el alto riesgo de *shock* cardiogénico<sup>59</sup>. El papel de la digoxina en la AC se encuentra actualmente en revisión<sup>60</sup>; su uso debe ser con precaución por el alto riesgo de toxicidad y de generación de arritmias ventriculares<sup>42</sup>.

En cuanto al riesgo tromboembólico, ante la presencia de fibrilación auricular en pacientes con AC se recomienda siempre la anticoagulación, con independencia de la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>, ya que esta no es válida en la AC<sup>23,61</sup>.

De forma adicional, es recomendable la realización de un ecocardiograma transesofágico antes de una cardioversión programada, considerando la tasa nada desdeñable de trombosis en la orejuela izquierda, incluso en pacientes correctamente anticoagulados<sup>62</sup>.

#### DISPOSITIVOS EN LA AC

El implante de dispositivos intracardiacos, como desfibriladores y marcapasos, debe realizarse de acuerdo con las guías vigentes para pacientes con cardiopatías no amiloidóticas, en función de la expectativa de vida y del pronóstico, pero de forma individualizada. La indicación de dispositivos de estimulación para el manejo de las alteraciones de la conducción auriculoventricular en prevención primaria *per se*, ante el diagnóstico de AC, está apoyada por algunos grupos en pacientes con ATTRv<sup>63</sup>. Sin embargo,

actualmente no existe consenso y se recomienda seguir las indicaciones de las guías<sup>7</sup>. En cuanto al desfibrilador, las guías europeas recomiendan considerar su implante en los pacientes con AC AL o ATTRv y arritmias ventriculares con inestabilidad hemodinámica que tengan una sobrevida de más de 1 año, con buen estado funcional (indicación de clase IIa con nivel de evidencia C)<sup>64</sup>.

#### Tratamiento específico

#### AMILOIDOSIS AL

El tratamiento específico de la amiloidosis AL requiere un abordaje multidisciplinario que implique a hematólogos y cardiólogos. Las opciones incluyen distintos regímenes de quimioterapia y el trasplante autólogo de medula ósea en casos seleccionados<sup>65</sup>. El advenimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de la discrasia de células plasmáticas, como los inhibidores del proteasoma, ha mejorado notablemente la respuesta clínica y la supervivencia de estos pacientes<sup>41</sup>.

#### AMILOIDOSIS POR TTR

El tratamiento específico de la ATTR tiene tres dianas principales<sup>7</sup> (Fig. 4):

- La supresión de la síntesis de TTR.
- La estabilización de la proteína TTR.
- La eliminación de los depósitos de amiloide.

#### Trasplante hepático

El trasplante de hígado es una estrategia utilizada desde hace tres décadas, que suprime la síntesis de la proteína mutada de forma quirúrgica<sup>7</sup>. Está indicado en pacientes con un perfil muy seleccionado, principalmente jóvenes con afectación inicial, con mejores resultados en los portadores de la mutación Val50Met, pudiendo modificar la evolución de la polineuropatía<sup>4</sup>. Hay muchos centros con experiencia en el mundo<sup>8</sup>, bien sea en trasplante hepático aislado o combinado con trasplante cardiaco, pero en Colombia no hay casos reportados.

Los resultados inciertos en los pacientes no Val-50Met, la progresión documentada de la enfermedad tras el trasplante, así como el riesgo quirúrgico y la necesidad de inmunosupresión de por vida, han hecho que se desarrollen otras opciones de tratamiento



Figura 4. Gammagrafía DPD con captación miocárdica intensa biventricular en un paciente de nuestro centro en Bogotá, con diagnóstico de ATTRv por mutación Val142lle.

específico en estos pacientes<sup>7</sup>, que a continuación comentamos.

#### ESTABILIZADORES DE LA TTR

El primer tratamiento específico que ha sido aprobado para la AC por TTR, tanto ATTRwt como ATTRv, es un estabilizador de TTR, el tafamidis. Este fármaco se une al sitio de unión de la tiroxina de TTR, evitando la disociación del tetrámero de TTR y limitando la formación de nuevos depósitos de amiloide. En el estudio ATTR-ACT, que incluyó pacientes con IC y AC, tanto ATTRv como ATTRwt, el tafamidis demostró una reducción de la mortalidad por todas las causas del 30% en comparación con placebo, así como una reducción de los ingresos por causa cardiovascular<sup>66</sup>. Su aprobación y comercialización en Colombia es próxima.

El diflunisal, un antiinflamatorio no esteroideo, no disponible en Colombia, ha demostrado ser también capaz de estabilizar los tetrámeros de TTR *in vitro*<sup>7,28</sup>. Es un fármaco que podría ser usado como alternativa en pacientes preferiblemente sin IC, aunque los datos disponibles de cohortes unicéntricas apuntan a que, en general, es bien tolerado<sup>28</sup>.

La eficacia y la seguridad de un nuevo estabilizador, AG10<sup>67</sup>, están siendo evaluadas en un ensayo clínico aleatorizado (ATTRIBUTE-CM) en pacientes con AC por ATTR e IC.

#### Supresión de la síntesis de TTR

Los silenciadores genéticos han demostrado capacidad para inhibir la síntesis de proteína TTR, ya sea con oligonucleótidos antisentido (inotersén) o con ARN de interferencia (patisirán)<sup>7</sup>. Ambos compuestos han sido aprobados para el tratamiento de la polineuropatía hereditaria por TTR en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa<sup>68</sup> tras los resultados de los estudios APOLLO y NEURO-TTR, respectivamente.

El patisirán, de uso intravenoso, también demostró una reducción significativa de los valores de NT-proB-NP, una reducción del grado de engrosamiento ventricular izquierdo, una mejoría del *strain* longitudinal global y un aumento del gasto cardiaco en los pacientes con afectación cardiaca<sup>45</sup>, sugiriendo por tanto un potencial beneficio cardiaco. Estos resultados deben ser confirmados en el ensayo de fase 3 en curso APO-LLO-B, que evaluará la eficacia y la seguridad del patisirán en pacientes con AC sintomática, tanto ATTRv como ATTRwt.

A pesar de un resultado favorable desde el punto de vista neurológico en el estudio NEURO-TTR, este no presentó poder estadístico para demostrar cambios significativos con el inotersén, de uso subcutáneo, en el grado de compromiso miocárdico en los pacientes con afectación cardiaca concomitante<sup>69</sup>.

#### ELIMINACIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE AMILOIDE

Los fármacos que eliminan los depósitos suponen una interesante diana de tratamiento, como la combinación de doxiciclina y ácido biliar tauroursodesoxicólico (TUDCA), cuyos resultados en un ensayo de fase 3 están aún por conocerse. También una inmunoterapia con eliminación de depósitos mediada por anticuerpos monoclonales anti-TTR está en estudio y podría ser prometedora<sup>8</sup>.

#### **Conclusiones**

La AC es una enfermedad emergente en nuestro medio, con un nuevo algoritmo de diagnóstico no invasivo para ATTR y con posibilidad de tratamientos específicos que han permitido mejorar el pronóstico tanto de los pacientes con amiloidosis AL como de los pacientes con ATTR, modificando en estos últimos el curso de su evolución natural. La amiloidosis hereditaria por transtiretina ya ha comenzado a documentarse en Colombia. Todos los cardiólogos debemos tener una alta sospecha clínica para el diagnóstico de AC y

estar familiarizados con el proceso diagnóstico para poder dirigir a estos pacientes hacia opciones terapéuticas adecuadas. La AC es una enfermedad con importante morbilidad y elevada mortalidad, que ya es tratable y cuyo manejo multidisciplinario es fundamental para lograr una buena calidad asistencial.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

#### **Bibliografía**

- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease. Rev Esp Cardiol. 2011:64:797-808.
- Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service Medicare beneficiaries in the United States. Circ Hear Fail. 2019:12:1-9.
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv. 2018;2:1046-53.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.
- Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)<sup>II</sup> cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. Genet Med. 2017;19:733-42.
- Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012;98:1546-54.
- Dungu JN, Papadopoulou SA, Wykes K, Mahmood I, Marshall J, Valencia O, et al. Afro-Caribbean heart failure in the United Kingdom. Circ Heart Fail. 2016;9:e003352.
- González-López E, López-Sainz A, García-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. Rev Esp Cardiol. 2017;70:991-1004.
- Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J. 2017;38:2879-87.
- Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016:9:325-7.
- Scully PR, Treibel TA, Fontana M, Lloyd G, Mullen M, Pugliese F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in patients referred for transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2018;71:463-4.

- Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sánchez-Serna J, Hernández-Vicente A, Reyes-Marle R, Castellón Sánchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. Int J Cardiol. 2018;270:192-6.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36:2585-94.
- González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta CC, De Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J. 2017;38:1895-904.
- López-Sainz A, De Haro-Del Moral FJ, Domínguez F, Restrepo-Córdoba A, Amor-Salamanca A, Hernández-Hernández A, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. Amyloid. 2019;26:156-63.
- conduction disorders. Amyloid. 2019;26:156-63.

  16. Cecchi F, Charron P, Alain Hagege A, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;39:2733-79.
- Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J. 2016;37:1826-34.
- Mörner S, Hellman U, Suhr OB, Kazzam E, Waldenström A. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. J Intern Med. 2005;258:225-30.
- Helder MRK, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. Am J Cardiol. 2014;114:1396-9.
- Volpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Matturri L, Rossi L. Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors. Clinicopathologic correlates. Chest. 1986;90:619-21.
- Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 1997;80:1491-2
- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid. 2015;22:147-55.
   Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M,
- Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5:1473-4.
- Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijdicks EFM. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. Neurology. 2007;69:1136-41.
- Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. J Am Coll Cardiol. 1984;3:107-13.
- Navarro JF, Rivera M, Ortuño J. Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. Int J Cardiol. 1992;36:107-8.
   Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association be-
- Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. JAMA. 2017;318:962-3.
- García-Pavia P, Domínguez F, González-López E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Med Clin. 2021;156:126-34.
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2872-91.
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. Eur Heart J. 2013;34:520-8.
- Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis — common complications of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:61.
- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease. Rev Esp Cardiol. 2011;64:797-808.
- Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. Ann Intern Med. 1978;88:781-5.
- Burroughs El, Aronson AE, Duffy JR, Kyle RA. Speech disorders in systemic amyloidosis. Int J Lang Commun Disord. 1991;26:201-6.
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82:291-8.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e7-22.

- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404-12.
- Quarta CC, González-López E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J. 2017;38:1905-8.
- Sayago I, Krsnik I, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Jaramillo N, Salas C, et al. Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. J Heart Lung Transplant. 2016;35:995-1002.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019;12:1-11.
- López-Sainz A, Hernández-Hernández A, González-López E, Domínguez F, Restrepo-Córdoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardiaca en un centro español de referencia. Rev Esp Cardiol. 2020;74:149-58
- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid. 2015;22:147-55.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 — Diagnostic criteria and appropriate utilization. J Nucl Cardiol. 2020;27:659-73.
- Hoigné P, Attenhofer Jost CH, Duru F, Oechslin EN, Seifert B, Widmer U, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. Int J Cardiol. 2006;111:413-22.
- Ternacle J, Krapf L, Mothy D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2638-51.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9:1-11.
- Lee SP, Park JB, Kim HK, Kim YJ, Grogan M, Sohn DW. Contemporary imaging diagnosis of cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Imaging. 2019;27:1-10.
- Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2017;70:466-77.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:1368-83.
- Luigetti M, Conte A, Del Grande A, Bisogni G, Madia F, Lo Monaco M, et al. TTR-related amyloid neuropathy: clinical, electrophysiological and pathological findings in 15 unrelated patients. Neurol Sci. 2013;34:1057-63.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. JAMA. 2020;324:79-89.
- Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist. JACC Cardio Oncology. 2019;1:117-30.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004;22:3751-7
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30:989-95.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1014-20.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39:2799-806.
- 57. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transiciones de cuidados entre insuficiencia cardiaca aguda y crónica: pasos críticos en el diseño de un modelo de atención multi-disciplinaria para la prevención de la hospitalización recurrente. Rev Esp Cardiol. 2016;69:951-61.
- Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? Amyloid. 2017;24:132-3.
- Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. Chest. 1993;104:618-20.
- Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? Amyloid. 2018;25:86-92.
- Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation. 1981;63:1285-8.
- El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2019;73:589-97.

- Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. Heart Rhythm. 2012;9:1069-75.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2019;16:e301-72.
- Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, et al. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: an update. Int J Cardiol. 2018;271:152-60.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-16.
- Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2019;74:285-05
- Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:11-21.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:22-31.







#### ARTÍCULO ESPECIAL

#### Enfermedad de Gaucher

#### Gaucher disease

Alex Rivera-Toquica<sup>1,2\*</sup> y María Álvarez-Barredo<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Clínica Los Rosales y Centro Médico para el Corazón, Pereira, Colombia; <sup>2</sup>Posgrado de Medicina Interna Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia; 3 Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Coruña, España; 4Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

#### Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es la más frecuente de las enfermedades de depósito lisosomal. Es un trastorno genético autosómico recesivo poco común, causado por una deficiencia de la enzima lisosomal β-glucocerebrosidasa, que conduce a una acumulación de su sustrato, la glucosilceramida, en los macrófagos. Los signos y síntomas clínicos incluyen disfunciones neurológicas, infartos y malformaciones óseas, hepatoesplenomegalia e hiperesplenismo, que lleva a la anemia, neutropenia y trombocitopenia, y son causados por la infiltración de la médula ósea, el bazo y el hígado por las células de Gaucher. El fenotipo es variable, pero se han identificado tres formas clínicas básicas de EG según el grado de afectación neurológica. La EG tipo 1 es la más común y por lo general no causa daño neurológico, mientras que los tipos 2 y 3 se caracterizan por deterioro neurológico, ya sea grave en el tipo 2 o variable en el tipo 3. El diagnóstico de EG puede confirmarse al demostrar la deficiencia de la actividad de la glucocerebrosidasa ácida en los leucocitos. Las mutaciones en el gen GBA1 deben identificarse, ya que pueden tener valor pronóstico en algunos casos. El tratamiento específico consiste en la terapia de reemplazo enzimático intravenosa utilizando una de las moléculas disponibles actualmente (imiglucerasa, velaglucerasa o taliglucerasa). También se puede utilizar la terapia de reducción de sustrato por vía oral, que inhibe la biosíntesis de glucosilceramida (miglustat o eliglustat). El tratamiento es más efectivo cuando comienza en las primeras etapas, y por lo tanto es esencial un diagnóstico precoz.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher. β-Glucocerebrosidasa. Gen GBA1. Terapia de reemplazo enzimático. Terapia de reducción de sustrato.

#### **Abstract**

Gaucher disease (GD) is the most common entity of lysosomal storage diseases. It is a rare autosomal recessive genetic disorder, caused by a deficiency of the lysosomal enzyme β-glucocerebrosidase, which leads to an accumulation of its substrate, glucosylceramide, in macrophages. Clinical signs and symptoms include neurologic dysfunctions, bone infarcts and malformations, hepatosplenomegaly, and hypersplenism leading to anemia, neutropenia, and thrombocytopenia, and which are caused by Gaucher cell infiltration of the bone marrow, spleen, and liver. The phenotype is variable, but three basic clinical forms of GD have been identified according to the degree of neurological involvement. Type 1 GD is the most common and generally does not cause neurological damage, while types 2 and 3 are characterized by neurological deterioration, either severe in type 2 or variable in type 3. The diagnosis of GD can be confirmed demonstrating the deficiency of acid glucocerebrosidase activity in leukocytes. Mutations in the GBA1 gene must be identified, as they may have prognostic value in some cases. Specific treatment consists of intravenous enzyme replacement therapy using one of the currently available molecules (imiglucerase, velaglucerase, or taliglucerase). Oral substrate reduction therapy that inhibits glucosylceramide biosynthesis (miglustat or eliglustat) can also be used. Treatment is most effective when it begins in the early stages, therefore, a rapid diagnosis is essential.

Key words: Gaucher disease. β-Glucocerebrosidase. GBA1 gene. Enzyme replacement therapy. Substrate reduction therapy.

#### Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo de trastornos hereditarios raros ocasionados por
errores innatos del metabolismo, con una fisiopatología
y unas manifestaciones clínicas heterogéneas. Están
causadas por mutaciones que afectan a genes que
codifican la función de las enzimas lisosomales necesarias para la degradación de una amplia gama de
macromoléculas complejas. La clasificación de las enfermedades de depósito lisosomal se basa en la enzima deficiente o en la composición química del material
de almacenamiento<sup>1-3</sup>. La enfermedad de Gaucher
(EG) es la más frecuente del grupo de las enfermedades de depósito lisosomal por errores innatos del
metabolismo<sup>4,5</sup>.

#### **Definición**

En 1882, un estudiante francés de medicina, Phillipe Charles E. Gaucher, presentó su tesis de grado describiendo lo que él pensaba se trataba de un «epitelioma» (ahora conocido por nosotros como linfoma) en una mujer de 32 años con esplenomegalia y cuya histología estaba caracterizada por la presencia de unas células grandes e inusuales<sup>6</sup>. Veinte años más tarde, Nathan Brill demostró su herencia autosómica recesiva y utilizó el epónimo. El primer caso de compromiso neurológico fue reportado en un niño en 1927, y una variante neuronopática juvenil fue descrita por primera vez en Suiza en 1959. En la década de 1960, Roscoe Brady estableció que el mecanismo fisiopatológico de la EG se deriva de la deficiencia de la actividad de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa (GBA)<sup>2</sup>.

La EG es una enfermedad genética recesiva, autosómica y poco común, causada por mutaciones en el gen *GBA1* ubicado en el cromosoma 1 (1q21), es decir, en la banda 1 de la región 2 del brazo largo del cromosoma 1. Esto conduce a una marcada disminución de la actividad de la enzima lisosomal, la glucocerebrosidasa (GCasa, también llamada glucosilceramidasa o β-glucosidasa ácida, EC:

4.2.1.25), que hidroliza la glucosilceramida (GlcCer) en ceramida y glucosa<sup>1,2,7,8</sup>. Se han descrito más de 300 mutaciones de *GBA* en el gen *GBA1*. En muy raras ocasiones, la EG también puede estar causada por una deficiencia en el activador de la GCasa, la saposina C. El patrón de herencia es autosómico recesivo, es decir, que la mutación en este gen debe darse en estado homocigoto<sup>1,2,9,10</sup>.

#### **Epidemiología**

La incidencia de la enfermedad es de 1/40.000 a 1/60.000 nacimientos en la población general, pero puede llegar a 1/800 nacimientos en la población judía asquenazí<sup>1,11,12</sup>. La frecuencia de portadores (heterocigotos) es de 1/14 en personas con ancestros judíos asquenazíes y de 1/500 en la población general<sup>1,5,12</sup>.

#### Fisiopatología

Las mutaciones en el gen GBA1 conducen a una marcada disminución de la actividad GCasa. Las consecuencias de esta deficiencia se atribuyen generalmente a la acumulación del sustrato GCasa, GlcCer, en los macrófagos, induciendo su transformación en células de Gaucher. Bajo microscopía óptica, las células de Gaucher se observan agrandadas, con núcleos excéntricos con cromatina condensada y citoplasma con una apariencia heterogénea de «papel tisú arrugado». Esta característica está relacionada con la presencia de GlcCer en forma de agregados fibrilares retorcidos característicos que pueden visualizarse mediante microscopía electrónica<sup>1-3</sup>. Las células de Gaucher infiltran principalmente la médula ósea, el bazo y el hígado, que se consideran los principales protagonistas de la sintomatología de la enfermedad, pero también pueden infiltrar otros órganos, como el pulmón. En consecuencia, se pueden presentar hepatoesplenomegalia, pancitopenia, complicaciones óseas y, en un pequeño número de pacientes, afectación pulmonar con enfermedad

pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar<sup>8,13</sup>. La infiltración masiva de células de Gaucher por sí sola no puede explicar las características multifacéticas de la enfermedad. La acumulación conduce a una activación secundaria de los macrófagos, induciendo la liberación de diversas citocinas y proteínas lisosomales8. Lo más sorprendente parece ser el aumento de la expresión de la quitotriosidasa, que se produce en las células de Gaucher y puede aumentar hasta 1000 veces en los pacientes con EG. La concentración plasmática se correlaciona fuertemente con la acumulación de células de Gaucher en el cuerpo. En un modelo animal se observó una infiltración inflamatoria de varios sistemas de órganos, estimulación de células B y expresión de factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina 1 beta8. Estas observaciones pueden explicar el aumento de la aparición de autoanticuerpos, linfomas de células B, gammapatías y mieloma múltiple en los pacientes con EG<sup>3,14</sup>. De manera similar, la mayoría de los cambios que produce la EG en los huesos largos pueden explicarse por la liberación de citocinas por las células de almacenamiento en la médula ósea. La acumulación de GlcCer en las células de Gaucher se considera el primer paso hacia la afectación ósea, lo que conduce a la compresión vascular que es la fuente de complicaciones necróticas<sup>15</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos de la afectación neurológica siguen estando poco explicados. En muy raras ocasiones, la EG puede estar causada por una mutación en el gen PSAP, lo que lleva a una deficiencia de saposina C sin deficiencia de GCasa. Estos pacientes generalmente presentan características neurológicas similares a las de los pacientes con EG de tipo 3<sup>1,16</sup>.

La afectación vascular pulmonar en la EG de tipo 1 es más común de lo que se había reportado previamente; se observa en más del 30% de los pacientes no tratados y aproximadamente en el 7% de los que reciben terapia de reemplazo enzimático 17,18.

La hipertensión pulmonar en la EG se ha clasificado dentro del grupo 5 de la clasificación clínica para la hipertensión pulmonar, por presentar unos mecanismos fisiopatológicos poco claros<sup>19</sup>. La hipótesis clásica se basa en el depósito de células de Gaucher en el parénquima y los capilares pulmonares, lo que produce una obstrucción al flujo de sangre<sup>20,21</sup>. Sin embargo, se han descrito casos de hipertensión pulmonar en pacientes con EG y muy escasa o ninguna evidencia de células de Gaucher en el tejido pulmonar<sup>22</sup>. Otro posible mecanismo implicado es la esplenectomía previa (hoy en día en desuso), lo que podría favorecer un

estado de hipercoagulabilidad derivado del déficit de aclaramiento esplénico de plaquetas y megacariocitos, con el subsiguiente depósito de megacariocitos y macrófagos en los pequeños vasos pulmonares, que puede inducir la formación de trombosis proximales (fenotipo similar a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) o trombosis distales y desarrollo de lesiones plexiformes (parecidas a las observadas en la hipertensión arterial pulmonar)<sup>23</sup>. Los pacientes sometidos a esplenectomía también podrían desarrollar complicaciones, como un síndrome hepatopulmonar que consiste en un descenso del oxígeno en sangre causado por una vasodilatación en la circulación pulmonar.

# Relación entre la enfermedad de Gaucher y las neoplasias

La frecuencia de hipergammaglobulinemia y la presencia de inmunoglobulina monoclonal en la EG son dos factores que favorecen la aparición de mieloma múltiple. La incidencia de mieloma parece estar aumentada en los pacientes con EG, con un riesgo relativo de al menos 5.9 (intervalo de confianza del 95%: 2.8-10.8)<sup>1,24,25</sup>. También existe un mayor riesgo relativo de linfoma y de cáncer sólido (carcinoma hepatocelular, melanoma y cáncer de páncreas), pero hay menos evidencia que para los cánceres hematológicos<sup>1,3</sup>.

# Relación entre la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Parkinson

Los pacientes con una mutación heterocigota u homocigota en el gen *GBA1* se consideran en riesgo de presentar enfermedad de Parkinson (EP). Todas las mutaciones de *GBA*, incluidos los alelos nulos, parecen aumentar el riesgo de EP. El inicio de la enfermedad tiende a ser más temprano en los pacientes portadores de alelos nulos o recombinantes. Se encuentra que la prevalencia de mutaciones heterocigotas varía del 3% al 8% en la población caucásica con EP y que es mayor en la población judía asquenazí, alcanzando el 15% e incluso el 31%. Los estudios más recientes sugieren que las mutaciones neuropáticas del gen *GBA* (especialmente c.1448T>C (L444P)), podrían empeorar la progresión de la EP1,2,16,26,27.

# Clasificación y presentaciones clínicas

Los síntomas asociados a la EG se deben a la acumulación progresiva de células de Gaucher en varios

Tabla 1. Clasificación clínica de la enfermedad de Gaucher

	Tipo 1: no neuronopática (adulto)	Tipo 2: neuronopática aguda (infantil)	Tipo 3: neuronopática crónica/subaguda (juvenil)
Grupos afectados	Adultos jóvenes/adultos Más común en la población judía asquenazí (1/450) 1/100,000 en población general	Infantes (raramente) Sin etnia particular 1/100,000 nacidos vivos	Niños/adultos jóvenes Sin etnia particular 1/50,000 nacidos vivos Variante norbotniana: Suecia, hasta la edad adulta temprana
Síntomas distintivos	Hígado, bazo y hueso Sin compromiso del sistema nervioso	Compromiso temprano del sistema nervioso Anomalías del tronco encefálico	Inicio tardío del compromiso del sistema nervioso: incoordinación, deterioro mental, convulsiones mioclónicas
Efectos de la enfermedad	Varía de leve a grave	Muerte en la infancia (< 2 años)	Lentamente progresivo, se vuelve grave más tarde en la infancia
Actividad glucocerebrosidasa	Alguna actividad, pero mucho menos de lo normal	Muy poca actividad	Poca actividad

Adaptada de Dandana et al.<sup>2</sup>

órganos. Por tanto, se trata de un trastorno multisistémico que se puede manifestar en todas las edades, dependiendo del subtipo de la enfermedad. La EG se caracteriza por hepatoesplenomegalia, citopenia, afectación ósea a veces grave y, en determinadas formas, deterioro neurológico. El fenotipo es variable, pero se han identificado tres formas clínicas básicas de EG según el grado de afectación neurológica (Tabla 1). Sin embargo, en la actualidad se considera que las diferentes formas de EG reflejan un continuo fenotípico que va desde la enfermedad de inicio temprano hasta la de inicio tardío, y desde formas graves con síntomas neurológicos hasta formas leves con manifestaciones únicamente viscerales.

La EG de tipo 1 es la más común y, por lo general, no causa daño neurológico, por lo que se denomina EG no neuronopática. Los tipos 2 y 3 se caracterizan por deterioro neurológico y se denominan EG neuronopáticas<sup>1,2,28,29</sup>.

# EG de tipo 1

Es la forma más común de la enfermedad, con una prevalencia del 90-95% en Europa y América del Norte<sup>1,30</sup>. Su presentación clínica es variable, desde una forma asintomática durante toda la vida hasta formas de inicio temprano que se presentan en la infancia. Los síntomas iniciales varían considerablemente y los pacientes pueden ser diagnosticados a cualquier edad (edad media de diagnóstico: 10-20 años). La EG de tipo 1 a menudo puede limitar la calidad de vida y suele asociarse con una morbilidad considerable, pero rara

vez pone en peligro la vida del paciente<sup>1,31,32</sup>. La enfermedad tiene un curso crónico, siendo los órganos que con más frecuencia se afectan el bazo, el hígado y la médula ósea. En casos graves también pueden estar afectados el pulmón y el riñón. La esplenomegalia (> 90% de los pacientes y en ocasiones masiva), la hepatomegalia (60-80% de los pacientes) y las complicaciones hematológicas, incluidas la anemia (20-50% de los casos) y la trombocitopenia con sangrado, son frecuentes en la EG de tipo 1 no tratada<sup>1,33-35</sup>. La afectación ósea puede causar dolor agudo, que se manifiesta como crisis óseas muv dolorosas. predominantemente en la pelvis y los miembros inferiores (más raramente en los miembros superiores) o dolor crónico<sup>1,15,36</sup>. En esta forma de la EG no se produce afectación neurológica, aunque existe mayor riesgo de desarrollar EP (4-20 veces mayor), a menudo a una edad más temprana que en la EP aislada<sup>1,16</sup>.

# EG de tipo 2

La EG neuronopática aguda o EG de tipo 2 supone menos del 5% de los casos en la mayoría de los países, pero puede llegar hasta el 20% en algunas cohortes<sup>1,30</sup>. Se caracteriza por un deterioro neurológico temprano y grave que comienza en los lactantes de 3-6 meses de edad y por un compromiso sistémico con hepatoesplenomegalia, El deterioro neurológico progresa rápidamente y la muerte ocurre en general antes de los 2 años. La tríada de rigidez del cuello y el tronco (opistótonos), signos bulbares (especialmente trastornos graves de la deglución) y parálisis oculomotora

(o estrabismo fijo bilateral) es muy sugestiva de la enfermedad. Estos signos pueden asociarse con trismo e hipertonía con rigidez piramidal y posiblemente extrapiramidal 1,2,16,37.

# EG de tipo 3

La EG neuronopática subaguda o EG de tipo 3 corresponde al 5% de los casos, aunque en algunas cohortes alcanza hasta el 33%. Presenta las manifestaciones viscerales descritas para la EG de tipo 1, generalmente combinadas con afectación neurológica oculomotora, que aparece antes de los 20 años de edad en la mayoría de los pacientes. Como en la EG de tipo 1, los fenotipos son muy heterogéneos, en particular en lo que respecta a la afectación neurológica, la cual puede comenzar tardíamente y tener una progresión variable. Consta de tres subtipos diferentes:

- El tipo 3A o EG tipo norbotniano: se describió por primera vez en la región de Norbotnia, en el norte de Suecia. Se caracteriza por demencia progresiva, ataxia y mioclonías.
- El tipo 3B: estos pacientes tienen una distribución panétnica y una extensa afectación visceral y ósea, con daño del sistema nervioso central limitado a parálisis supranuclear de la mirada.
- El tipo 3C: es raro y se caracteriza por parálisis supranuclear de la mirada, opacidad corneal y calcificación cardiovascular, con poca enfermedad visceral<sup>1,10,38</sup>. El subtipo 3C se ha descrito en individuos portadores de la variante D409H en el gen GBA en homocigosis. Estos pacientes presentan afectación neurológica y afectación cardiovascular, que se manifiesta como calcificación de la aorta y de las válvulas aórtica y mitral. Los mecanismos por los que se produce esta calcificación son poco conocidos, pero se cree que los cambios se iniciarían por una valvulitis secundaria al depósito de células de Gaucher y por la liberación de citocinas. Existen algunos reportes de pacientes que han recibido tratamiento de reemplazo enzimático y no parece revertir este proceso de calcificación, por lo que podría recomendarse el seguimiento anual con ecocardiograma en los pacientes portadores de la variante D409H, con el fin de detectar la enfermedad de forma precoz<sup>39-41</sup>.

#### EG fetal

Es la forma más rara (< 1%) y más grave de la enfermedad. Suele manifestarse con hidropesía fetal, hepatoesplenomegalia, ictiosis, artrogriposis, dismorfia facial y trombocitopenia fetal. La muerte suele ocurrir en el útero o poco después del nacimiento. El diagnóstico de estas formas fetales es especialmente importante para un adecuado asesoramiento genético y la posibilidad de ofrecer un diagnóstico prenatal en futuros embarazos<sup>1,9,10,38</sup>.

# Diagnóstico

El diagnóstico de EG suele realizarse varios años después de la aparición de los primeros signos clínicos y de hallazgos de laboratorio. Este es un problema típico de las enfermedades raras que se caracterizan por una aparición progresiva de los síntomas<sup>1,5</sup>.

El método más utilizado para diagnosticar la EG es medir la actividad de la GCasa. Esto se hace mediante espectrometría de masas utilizando una muestra de sangre seca, ya que permite trabajar con varias muestras a la vez (utilizado para el cribado en recién nacidos) y no tiene problemas de conservación. Una vez determinado el déficit en la enzima, el diagnóstico de se confirma con un análisis de la actividad enzimática en leucocitos totales, células mononucleares o fibroblastos cultivados a partir de muestras de biopsia de piel. La actividad enzimática residual suele ser de aproximadamente un 10-15% del valor normal.

La confirmación y una mejor caracterización de la enfermedad pueden obtenerse posteriormente mediante análisis molecular del gen *GBA* humano, que codifica el GBA lisosómico<sup>2,42-44</sup>. El gen que codifica la GCasa (GBA1) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21) y contiene 11 exones. Se han descrito más de 400 mutaciones en el gen *GBA1*, pero las más frecuentes son c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P), c.84dup, c.115 + 1G>A (IVS2 + 1G>A) y RecNcil. Las mutaciones más prevalentes (90% de los alelos mutantes) en los pacientes con EG de tipo 1 judíos asquenazíes son c.1226A>G, c.84dup, c. 1448T>C y c.115 + 1G>A. Estas mutaciones representan aproximadamente el 60% de las mutaciones totales en los pacientes no asquenazíes<sup>1,2,9,10</sup>.

El análisis de citometría de flujo de los monocitos sanguíneos es un método más preciso, pero no ha sido validado por diferentes centros.

La muy rara deficiencia de saposina C debe analizarse cuando la actividad de la GCasa es normal pero el cuadro clínico y los biomarcadores apuntan a EG, y especialmente cuando la actividad de la quitotriosidasa es muy alta. El diagnóstico se realiza mediante secuenciación del gen *PSAP*<sup>1,9,45</sup>.

La aspiración de médula ósea no debe realizarse sistemáticamente en la EG, pero podría ser útil en pacientes sin diagnóstico definitivo que presentan trombocitopenia o esplenomegalia aislada, y puede ayudar a la confirmación diagnóstica cuando se encuentran células de Gaucher<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico prenatal de la EG se puede realizar mediante análisis genético, utilizando muestras de vellosidades coriónicas tomadas a las 10-12 semanas de gestación o células del líquido amniótico a través de amniocentesis a las 16 semanas de embarazo. El análisis genético solo se hace si el genotipo del caso índice ha sido previamente identificado. También se puede establecer el diagnóstico midiendo la actividad de la glucocerebrosidasa en vellosidades coriónicas frescas o células amnióticas cultivadas<sup>1,5,46</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico se debe ofrecer asesoramiento genético a la familia. Teniendo en cuenta que la EG tiene una herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en cada embarazo de padres portadores es del 25%. Es importante realizar determinaciones enzimáticas a los hermanos de un paciente índice<sup>5</sup>.

# Hallazgos de laboratorio

En el hemograma es común la trombocitopenia de diversos grados, que se presenta en el 90% de los casos. La anemia se observa en el 56% de los pacientes, con cifras de hemoglobina que rara vez se encuentran por debajo de 9 g/dl. La leucocitopenia es rara. Estas citopenias se atribuyen al secuestro esplénico y la infiltración de la médula ósea, pero también se ha descrito un impacto directo de la deficiencia enzimática sobre las células hematopoyéticas inmaduras. El recuento sanguíneo puede ser normal en los pacientes con antecedentes de esplenectomía. Se han descrito varias anomalías hemostáticas en la EG, incluyendo una prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado<sup>1,4,28</sup>.

Los biomarcadores más útiles en la EG son la quitotriosidasa, la CCL18, la glucosil esfingosina y la ferritina. La quitotriosidasa es producida en grandes cantidades por las células de Gaucher y se ha utilizado como biomarcador desde 1994. Su valor generalmente es muy alto en los pacientes sin tratamiento, por lo que puede utilizarse para monitorizar la eficacia del tratamiento y se considera que tiene cierto valor pronóstico. Sin embargo, las cifras de quitotriosidasa pueden variar de manera considerable entre

pacientes según la mutación genética que presenten<sup>1,5,43,44</sup>. La CCL18 es una quimiocina producida por varios tipos de células, en particular por los macrófagos (principalmente del tipo M2) y por células dendríticas. Las células de Gaucher producen CCL18 v sus concentraciones plasmáticas son de 10 a 50 veces mayores que las de los controles. Sus valores varían menos que los de guitotriosidasa, ya que no hay polimorfismo genético. Los valores altos de CCL18 se asocian con un peor pronóstico. Es fundamental evaluarlos en los pacientes con deficiencia de quitotriosidasa<sup>1,2,45</sup>. La glucosil esfingosina es un nuevo biomarcador cuya sensibilidad y especificidad son superiores que las de la quitotriosidasa y la CCL18. Los tres biomarcadores (quitotriosidasa, CCL18 y glucosilesfingosina) están estrechamente relacionados en el contexto de la EG: varían en la misma dirección y generalmente están correlacionados<sup>1,2,11</sup>. La ferritinemia está elevada en la mayoría de los pacientes con EG (> 85%), mientras que el hierro sérico, la saturación de transferrina y las concentraciones de receptor de transferrina soluble permanecen normales. Las altas reservas de hierro se acumulan de manera preferente en el hígado y la médula ósea. Los valores de ferritina pueden predecir la aparición de complicaciones óseas y se asocian con frecuencia con la esplenectomía<sup>1,15</sup>.

# Imágenes diagnósticas

La resonancia magnética (RM) abdominal es la prueba más apropiada para evaluar las dimensiones del hígado y del bazo (volumen del órgano), así como su morfología. Cuando la RM no está disponible, o en caso de claustrofobia incontrolable, se puede usar en su lugar la ecografía abdominal. La tomografía computarizada también se ha utilizado para estimar los volúmenes de los órganos, pero es preferible la RM por la menor exposición a radiación, ya que se van a requerir evaluaciones repetidas y sistemáticas a lo largo de la vida del paciente<sup>1,5,28</sup>.

La RM ósea es la prueba de elección para evaluar los efectos de la EG sobre el hueso. La infiltración de la médula ósea es predominante en los extremos proximal y distal. Se recomiendan las secuencias ponderadas en T1 para detectar y cuantificar la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher, mientras que las secuencias ponderadas en T2 se utilizan para detectar complicaciones como necrosis ósea avascular o infarto óseo. La RM se utiliza para evaluar la extensión de las lesiones y si las complicaciones son recientes

(edema debido a un infarto reciente) o de larga duración. La RM de cuerpo entero permite reducir el tiempo de examen, especialmente para el seguimiento de la enfermedad<sup>1,2,15,43</sup>.

En el pasado se utilizaban radiografías óseas estándar para detectar la deformidad del fémur en matraz Erlenmeyer con ensanchamiento del tercio inferior. Esto puede ir acompañado de adelgazamiento del hueso cortical, necrosis ósea avascular y secuelas de infarto óseo (34% de los casos), lesiones líticas (18% de los casos) que generalmente están bien delineadas sin aumento de la densidad ósea periférica, y secuelas de fracturas traumáticas o patológicas. La evaluación inicial debe incluir imágenes radiológicas de la pelvis, la columna, el fémur, la tibia y el húmero. Las imágenes radiológicas no necesitan repetirse sistemáticamente con fines de seguimiento, excepto para valorar de manera específica la progresión de la necrosis ósea avascular a osteoartritis. La sensibilidad de las imágenes radiológicas estándar para la detección de anomalías en la EG es baja, y el uso de múltiples rayos X ya no es una práctica habitual dado el conocimiento limitado que se obtiene y el riesgo derivado de la exposición a la radiación<sup>1,15,34</sup>.

La densitometría ósea se utiliza para diagnosticar osteopenia u osteoporosis, que son comunes en los adultos y en niños mayores de 5 años, y para calcular la masa ósea femoral y de la columna lumbar<sup>1,15</sup>.

La gammagrafía ósea con Tc-99m se utiliza en ocasiones para localizar lesiones óseas en todo el esqueleto (en especial en la columna, el fémur, la pelvis y la tibia) cuando no se dispone de RM. Permite la detección de lesiones clínicamente asintomáticas y de secuelas de infartos óseos en localizaciones atípicas (mandíbulas, manos o pies), así como de fracturas<sup>1,15</sup>.

La ecocardiografía se utiliza para detectar signos de hipertensión arterial pulmonar<sup>1,5,37</sup> y afectación valvular. La calcificación de la aorta y de las válvulas aórtica y mitral se presenta en individuos con EG de tipo 3C, portadores de la variante D409H. En estos pacientes podría recomendarse el seguimiento anual con ecocardiograma, con el fin de detectar el daño cardiovascular de forma precoz.

#### Tratamiento específico

La medicación específica no está justificada en todos los casos de EG; sin embargo, una vez que se ha iniciado, el tratamiento generalmente debe administrarse de por vida. En la actualidad existen dos tipos específicos de tratamiento para la EG: la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y la terapia de reducción de sustrato (TRS)<sup>1,2</sup>.

# Terapia de reemplazo enzimático

El principio de la TRE es suministrar la GCasa que falta en las células, particularmente en las células de Gaucher. La primera TRE aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) fue la alglucerasa (1991). Posteriormente fue aprobada la imiglucerasa, en 1994 por la FDA y en 1997 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y con su utilización cambió radicalmente el pronóstico de la EG. A partir del año 2010 fueron aprobadas otras TRE: la velaglucerasa alfa (FDA y EMA en 2010) y la taliglucerasa alfa (FDA en 2012); esta última no obtuvo autorización de comercialización en todos los países. Las TRE se diferencian por su forma de producción: la imiglucerasa por tecnología de ADN recombinante en cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO), la velaglucerasa a partir de células de fibrosarcoma humano y la taliglucerasa de células transgénicas zanahoria<sup>5,28,33</sup>.

La TRE con imiglucerasa es el tratamiento con mayor experiencia y mayor número de pacientes, aunque actualmente no existen criterios claros para preferir el uso de una u otra TRE para la EG de tipo 1. La imiglucerasa es la única TRE con autorización de comercialización para la EG de tipo 3. Ninguna de las TRE está indicada para la EG de tipo 2, ya que el tratamiento no tiene ningún impacto en la rápida progresión de los síntomas neurológicos graves<sup>1-3</sup>.

En general, la seguridad es buena: un 2-14% de los pacientes (según el producto) desarrollan anticuerpos contra la enzima, en general sin signos clínicos. Las reacciones alérgicas son raras (< 1.5% de los pacientes) e incluyen urticaria, diarrea, hipotensión o molestias laríngeas. El riesgo de alergia parece un poco mayor con la taliglucerasa alfa. El embarazo no es una contraindicación para la TRE con imiglucerasa, ya que no se han descrito malformaciones fetales en mujeres embarazadas en las que se continuó con el tratamiento<sup>1,2,4</sup>.

Tras el diagnóstico y la evaluación basal es indispensable clasificar al paciente de acuerdo con su riesgo (bajo o alto) para decidir la dosis inicial de TRE. Los pacientes pediátricos son considerados siempre de alto riesgo, mientras que los adultos, que en general tienen una enfermedad menos agresiva, pueden ser de bajo o alto riesgo (Tabla 2)<sup>5,6,33,47</sup>.

Tabla 2. Clasificación de los grupos de riesgo para iniciar el tratamiento

Riesgo aumentado (uno o más de los siguientes criterios)	Riesgo bajo (ausencia de signos o de evolución rápida)				
Enfermedad ósea asintomática/ sintomática Síntomas óseos: dolor óseo, crisis ósea	Sin enfermedad ósea				
Osteopenia moderada a grave Lesiones óseas reversibles (infiltración ósea Erlenmeyer) Lesiones óseas irreversibles (infartos- necrosis óseas) Fracturas patológicas, reemplazos articulares	Sin enfermedad ósea				
Anemia sintomática o hemoglobina < 8 g/dl Dependencia de transfusiones	Hemoglobina > 10,5 g/dl				
Recuento de plaquetas < 60 × 10 <sup>9</sup> /l Episodios de sangrado documentados	Recuento de plaquetas $> 60 \times 10^9 / I$				
Hepatomegalia > 2.5 veces lo normal Hepatitis, hipertensión portal, infartos hepáticos	Hígado < 2.5 veces lo normal Función hepática normal				
Esplenomegalia > 15 veces lo normal Infartos esplénicos	Bazo < 15 veces lo normal				
Calidad de vida alterada por la enfermedad	Calidad de vida no afectada o mínimamente afectada				
Enfermedad cardiopulmonar, incluida la hipertensión pulmonar	Sin enfermedad cardiopulmonar				
Enfermedad renal	Sin enfermedad renal				
Cualquier situación que complique o exacerbe la enfermedad o sus signos o síntomas	Ninguna				

Adaptada de Drelichman et al.5

El tratamiento se divide en dos etapas:

- Dosificación inicial de la TRE: la dosis inicial está en relación con la gravedad en el momento del diagnóstico (bajo riesgo y alto riesgo) (Tabla 2).
  - Niños y adultos con alto riesgo: dosis inicial de 60 U/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas, con ajuste posterior (dosis de mantenimiento) de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las metas terapéuticas.
  - Adultos de bajo riesgo: dosis inicial de 30-45 U/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas, con ajuste posterior (dosis de mantenimiento) de acuerdo

- con la respuesta clínica y el logro de las metas terapéuticas.
- Dosis de mantenimiento: tras al menos 2 años de terapia inicial a dosis mantenida según el riesgo del paciente, se puede disminuir o aumentar la dosis de la TRE de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las metas terapéuticas. El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente (concepto de dosis individualizada).
  - Pacientes adultos de alto riesgo que alcanzaron las metas terapéuticas: se podrá disminuir un 15-25% la dosis inicial, durante 3-6 meses, con posterior evaluación. La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 30 U/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas.
  - Pacientes pediátricos: se puede disminuir hasta un máximo de 30 U/kg en infusión intravenosa cada 2 semanas<sup>5,28,37,43,48</sup>.

El logro de las metas terapéuticas es la herramienta más importante para valorar el éxito de la TRE. Generalmente, las evaluaciones se realizan cada año o cuando por la clínica se observe la pérdida individual de una meta terapéutica; por ejemplo, la aparición de dolor óseo, trombocitopenia, anemia, etc. Una excepción son los parámetros hematológicos, que se deben determinar cada 3-6 meses. Las metas terapéuticas recomendadas<sup>5,28,44,49</sup> para los pacientes con EG que reciben TRE son:

- Anemia: incremento de la hemoglobina en los primeros 12-24 meses y mantener unos valores durante este periodo de 11 g/dl en las mujeres y los niños, y 12 g/dl para los hombres mayores de 12 años.
- Trombocitopenia:
  - Pacientes con esplenectomía: normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento.
  - Pacientes con bazo intacto: incremento del recuento plaquetario de 1.5 a 2 veces la cifra basal en el primer año y aproximación al nivel normal a partir del segundo año de tratamiento.
- Hígado: reducción y mantenimiento del volumen 1.5 veces del valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño de un 20-30% antes de 2 años de tratamiento, y de un 30-50% antes de 5 años.
- Bazo: reducción y mantenimiento del volumen de 2 a 8 veces del valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño del bazo en un 30-50% antes de 1 año de tratamiento, y un 50-60% antes de 5 años.

- Alteraciones óseas: disminución o eliminación del dolor óseo en 12-24 meses.
  - Mejoría de la mineralización ósea valorada con RM de columna y de fémur después de 1 año de TRE o mejoría de la densidad ósea a los 3-5 años.
  - No presentar crisis óseas, osteonecrosis ni aplastamientos subcondrales articulares.
- Biomarcadores: disminución de la quitotriosidasa del 40-70% en los primeros 12-24 meses de TRE.

# Terapia de reducción de sustrato

El objetivo de la TRS es reducir el exceso de Glc-Cer celular disminuyendo su producción mediante la inhibición de la glucosilceramida sintetasa, enzima encargada del primer paso de la síntesis de los glucolípidos. El miglustat fue aprobado por la EMA en 2002 y por la FDA en 2003 como tratamiento de segunda línea de la EG de tipo 1 de leve a moderada cuando la TRE no es apropiada (hipersensibilidad, dificultad con los accesos venosos). La dosis de miglustat es de 100 mg/8 h por vía oral. El miglustat puede producir efectos secundarios como diarrea, pérdida de peso, temblores en las manos o posible neuropatía periférica, aunque generalmente remiten con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. No está aprobado para niños (< 18 años) ni para pacientes mayores (> 70 años la EMA y > 65 años la FDA). Está contraindicado durante el embarazo v la lactancia<sup>1,5,35</sup>.

Otro inhibidor de sustrato, el eliglustat, fue aprobado por la FDA en 2014 y por la EMA en 2015. También es un inhibidor de la glucosilceramida sintetasa que se administra por vía oral, pero es más específico y más potente que el miglustat. Los estudios demostraron una eficacia significativa frente a placebo, no inferioridad a la imiglucerasa (el producto de referencia) y una seguridad satisfactoria. Este fármaco se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con EG de tipo 1. El eliglustat es metabolizado extensamente por el CYP2D6 y en menor medida por la vía CYP3A del citocromo P450. La dosificación se basa en el estado metabolizador CYP2D6 del paciente, por lo que se requiere la genotipificación del CYP2D6 antes de cualquier prescripción. Se han identificado cuatro fenotipos principales: 1) pobres (lentos) metabolizadores (dosis: 100 mg/día); 2) intermedios (dosis: 100 mg/12 h); 3) rápidos (extensivos) (dosis: 100 mg/12 h); y 4) ultrarrápidos; no está aprobado su uso en pacientes metabolizadores ultrarrápidos debido a que pueden no alcanzarse las concentraciones terapéuticas. El eliglustat no se recomienda en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardiaco, arritmia ventricular, síndrome de QT largo) ni en uso concomitante con antiarrítmicos de clase IA y clase III. Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente leves, e incluyen dolor de cabeza y dolor en las extremidades en menos del 10% de los casos<sup>1,2,5,50</sup>.

#### Tratamiento sintomático

En la era de la TRE se debe evitar la esplenectomía en los pacientes con EG; solo debe realizarse en circunstancias excepcionales y considerarla en casos raros con falta de respuesta a una terapia específica bien realizada, con citopenia grave persistente (en general relacionada con esplenomegalia fibrosa y nodular masiva) o en caso de rotura esplénica<sup>1,2,29</sup>.

Las crisis óseas dolorosas a menudo requieren inmovilización temporal y analgésicos<sup>1,2</sup>.

El uso de bisfosfonatos es controvertido en la EG porque la fisiopatología de la disminución de la masa ósea sigue siendo poco conocida. No obstante, a menudo están indicados en casos de osteoporosis persistente, en especial en mujeres posmenopáusicas<sup>1,2,11</sup>.

Es posible que se requiera cirugía ortopédica para complicaciones óseas, como necrosis ósea avascular y fracturas patológicas<sup>1,2</sup>.

El trasplante de hígado se puede proponer en casos raros de pacientes que presentan una enfermedad hepática grave que progresa a fibrosis e insuficiencia hepática<sup>1-3</sup>.

Para prevenir el sangrado, los pacientes con EG deben ser evaluados con el fin de detectar anomalías en la coagulación, en especial antes de una cirugía y de procedimientos dentales y obstétricos<sup>1-3</sup>.

El apoyo psicológico debe ofrecerse sistemáticamente a los pacientes con EG, que además deberían estar en contacto con las asociaciones de pacientes<sup>1,2,5</sup>.

#### Conclusión

El diagnóstico temprano y el manejo inmediato de la EG tienen el potencial de disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo, así como de revertir muchas de las manifestaciones clínicas iniciales. La mayoría de los pacientes con EG presentan esplenomegalia o trombocitopenia inexplicable, y en muchos casos estas aparecen durante la infancia. A

menudo, los médicos no tienen presente la EG en el diagnóstico diferencial de la esplenomegalia y de la trombocitopenia debido a la falta de conciencia sobre estos trastornos hematológicos infrecuentes, a la heterogeneidad fenotípica y a los síntomas leves o inespecíficos. Los avances terapéuticos de los últimos años, incluido el desarrollo de nuevas enzimas y de un nuevo inhibidor de sustrato, son un logro significativo, pero deben mantenerse los esfuerzos en la investigación. Los pacientes con EG, incluidos los asintomáticos, deben ser monitoreados con regularidad para detectar cualquier complicación en la progresión de la enfermedad. Es necesario redoblar los esfuerzos para concientizar sobre los beneficios del diagnóstico y del tratamiento oportuno de la EG entre los médicos no especializados en esta enfermedad.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

# Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

# **Bibliografía**

- Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. Int J Mol Sci. 2017;18:441.
- Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher disease: clinical, biological and therapeutic aspects. Pathobiology. 2016;83:13-23.
- Cappellini MD, Cassinerio E, Motta I, Morello W, Villarubia J. Finding and treating Gaucher disease type 1 — the role of the haematologist. Eur Oncol Haematol. 2018;14:50-6.
- Ministerio de Salud de Chile. Orientaciones 2016: manejo clínico de la enfermedad de Gaucher. 2016. Disponible en: https://www.minsal.cl/ wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-Gaucher-DIAGRAMAR.pdf
- Drelichman G, Fernández Escobar N, Basack N, Aversa L, Aguilar G, Larroudé MS, et al. Actualización del consenso argentino de enfermedad de Gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Hematología. 2015;19(Supl):4-51.
- Lozano Bernal JE. Enfermedad de Gaucher: casuística del Tolima. Acta Médica Colombiana. 2006;31:416-21.
- Sidransky E. Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder. Discov Med. 2012;14:273-81.

- Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12:157-64.
- Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. Acta Paediatr Suppl. 2006;95:103-9.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher disease. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews<sup>®</sup>. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; July 27, 2000.
- Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. La maladie de Gaucher: quand y penser? La Revue de Médecine Interne. 2019;40:313-22.
- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet. 2008;372:1263-71.
- Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. J Inherit Metab Dis. 2001;24(Suppl 2):106-21.
- Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. Br J Haematol. 2013;161:832-42.
- Drelichman G, Fernández Escobar N, Basack N, Aversa L, Larroude MS, Aguilar G, et al. Skeletal involvement in Gaucher disease: an observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients. Am J Hematol. 2016;91: E448-53.
- Roshan Lal T, Sidransky E. The spectrum of neurological manifestations associated with Gaucher disease. Diseases. 2017;5:10.
- Goobie GC, Sirrs SM, Yee J, English JC, Bergeron C, Nador R, et al. Lessons from lung transplantation: cause for redefining the pathophysiology of pulmonary hypertension in Gaucher disease. Respir Med Case Rep. 2019;28:100893.
- Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. Mol Genet Metab. 2002;77:91-8.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
- Amir G, Ron N. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. Hum Pathol. 1999;30:666-70.
- Ross DJ, Spira S, Buchbinder NA. Gaucher cells in pulmonary-capillary blood in association with pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1997;336:379-81.
- Den Bakker MA, Grünberg K, Boonstra A, van Hal PTW, Hollak CEM. Pulmonary arterial hypertension with plexogenic arteriopathy in enzyme-substituted Gaucher disease. Histopathology. 2012;61:324-6
- Lo SM, Liu J, Chen F, Pastores GM, Knowles J, Boxer M. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. J Inherit Metab Dis. 2011;34:643-50
- Arends M, Van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. Br J Haematol. 2013;161:832-42.
- Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. Blood. 2005;105:4569-72.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009;361:1651-61.
- Liu G, Boot B, Locascio J, Jansen I, Winder-Rhodes S, Eberly S, et al. Neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. Ann Neurol. 2016;80:674-85.
- Colquicocha-Murillo M, Cucho-Jurado J, Eyzaguirre-Zapata RM, Manassero-Morales G, Moreno-Larrea MC, Salas-Arbizu KL, et al. Guía para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Rev Med Hered. 2015;26:103-21.
- Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease — diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol. 2011;86:110-5.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000; 160:2835-43.
- Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. Am J Hematol. 2015;90 (Suppl. S1): S12-8.
- Camelo Júnior JS, Dragosky M, Drelichman G. Doença de Gaucher tipo 1 no esqueleto: revisão da América Latina. Coluna / Columna. 2016; 15:317-24.
- Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con enfermedad de Gaucher tipo I. Guía de práctica clínica. Quito: MSP; 2013. Disponible en: http://salud.gob.ec
- Cassinerio E, Graziadei G, Poggiali E. Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. Eur J Intern Med. 2014;25:117-24.
- Giraldo P. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Med Clin (Barc). 2011;137 (Supl 1):55-60.

- Blass-Jaimes P. Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos. Acta Ortop Mex. 2010;24:351-8.
- Drelichman G, Linares A, Villalobos J, Cabello JF, Kerstenetzky M, Kohan RM, et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica: un informe del Registro Internacional y del Grupo Latinoamericano para la enfermedad de Gaucher. Medicina (Buenos Aires). 2012;72:273-82.
- Bohra V, Nair V. Gaucher's disease. Indian J Éndocrinol Metab. 2011;15:182-6.
   Alsahli S, Bubshait DK, Rahbeeni ZA, Alfadhel M. Aortic calcification in Gaucher disease: a case report. Appl Clin Genet. 2018;11:107-10.
- Mireles SA, Seybold J, Williams G. Undiagnosed type IIIc Gaucher disease in a child with aortic and mitral valve calcification: perioperative complications after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;24:471-4
- Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. Am J Hum Genet. 2000;66:1777-86.
- Cala LM, Aguilar A, Serrano S, Cañas I, Gáfaro A, Camacho P. Validez de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2014. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/73/ Validez%20Diagn%C3%B3stica%20Gaucher.pdf
- Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher neuropática. México; 2012. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/542\_ GPC\_Gaucherneuropxtica/GER\_GaucherNeuronopatica.pdf

- 44. Giraldo Castellano P, Pocoví Mieras M. Guía de actuación de pacientes con enfermedad de Gaucher. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales. España; 2011. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/GuiaSyndromeGaucher.pdf
- Guide for doctors: long-term conditions. Gaucher Disease National Diagnosis and Treatment Protocol. Francia; 2007. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ven\_gaucher\_web.pdf
- Yoshida S, Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Mitsubuchi H, Shimazu T, et al. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. Pediatr Int. 2016;58:946-9.
- Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA, et al. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. J Pediatr. 2009;155(4 Suppl):S10-8.
- Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Genetic Med. 2005;7:105-10.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41 (4 Suppl 5):4-14.
- Nabizadeh A, Amani B, Kadivar M, Toroski M, Asl AA, Bayazidi Y, et al. The clinical efficacy of imiglucerase versus eliglustat in patients with Gaucher's disease type 1: a systematic review. J Res Pharm Pract. 2018;7:171-7.







#### ARTÍCULO ESPECIAL

# **Enfermedad de Danon**

#### Danon disease

Efraín A. Gómez<sup>1\*</sup> y Bernardo López-Abel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna Cardiología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia; <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España

# Resumen

La enfermedad de Danon es un trastorno multisistémico clínicamente caracterizada por miocardiopatía hipertrófica, miopatía esquelética y discapacidad intelectual en pacientes varones, y por un fenotipo más leve en las mujeres. La deficiencia primaria de proteína de membrana asociada a lisosomas 2 (LAMP-2, lysosome-associated membrane protein 2) genera un trastorno de autofagia que lleva a una alteración de la fusión de los lisosomas a los autofagosomas y la biogénesis de lisosomas. La enfermedad de Danon se hereda como un rasgo dominante ligado al cromosoma X. En el ecocardiograma, la miocardiopatía típicamente se manifiesta como hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección preservada, sobre todo en la infancia, pero que luego evoluciona a un patrón dilatado. El 80-100% de los pacientes presenta miopatía esquelética, generalmente leve, pero en algunos casos grave. Los trastornos de aprendizaje o cognitivos de leves a moderados se encuentran en el 70-100% de los pacientes. En las mujeres, los síntomas cardiacos generalmente comienzan en la adolescencia o la edad adulta, y progresan de manera más lenta que en los hombres. La secuenciación de nueva generación dirigida provee un método de tamizaje rápido, sencillo y muy sensible para la detección temprana de mutaciones del gen LAMP-2. Un diagnóstico temprano es fundamental para la prevención primaria de muerte súbita con la implantación de un desfibrilador cardioversor implantable y el trasplante cardiaco oportuno. Los hombres tienen un mal pronóstico por la rápida evolución hacia la falla cardiaca, y solo un trasplante modifica el curso de la enfermedad. Dado que la discapacidad intelectual y la miopatía esquelética son leves y no representan una amenaza vital, el pronóstico después del trasplante cardiaco es bueno.

Palabras clave: Hipertrofia cardiaca. Miocardiopatía. Cromosoma X.

#### **Abstract**

Danon disease is a multisystem disorder clinically characterized by hypertrophic cardiomyopathy, skeletal myopathy and mental retardation in male patients, and by a milder phenotype (predominantly involving cardiac muscle) in female patients. The primary deficiency of lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2) causes disruption of autophagy, leading to an impaired fusion of lysosomes to autophagosomes and biogenesis of lysosomes Danon disease is inherited as an X-linked dominant trait. At echocardiography, the cardiomyopathy typically manifested as a concentric LV hypertrophy, with preserved ejection fraction, especially in childhood, but later progressed to a dilated pattern. Skeletal myopathy was present in 80-100%

Fecha de recepción: 18-11-2020

of patients, usually in a mild form but occasionally severe. Mild to moderate learning or cognitive disabilities were found in 70-100% of patients. In females, cardiac symptoms usually began in adolescence or adulthood and were slower to progress than in males. Targeted next-generation sequencing provides a rapid, simple, and very sensitive screening method for the early detection of LAMP-2 gene mutations. An early diagnosis plays a fundamental role in the primary prevention of sudden death, such as ICD implantation and timely heart transplantation. In male patients, the prognosis is poor due to rapid progression towards heart failure, and only heart transplantation modifies the disease course. Since intellectual disability and skeletal myopathy are mild and not life-threatening, prognosis after heart transplantation is good.

Key words: Cardiac hypertrophy. Cardiomyopathy. X Chromosome

#### Introducción

En 1940, Antopol, et al. 1 reportaron los casos de dos hermanos con hipertrofia cardiaca causada por el almacenamiento de glucógeno en los músculos cardiacos y esqueléticos, lo que les llevó a la muerte en la segunda década de la vida. Esta es probablemente la primera descripción de la enfermedad.

En 1981, Danon, et al.<sup>2</sup> reportaron los casos de dos adolescentes de 16 años, no relacionados, con retraso mental, debilidad muscular proximal y cardiomiopatía hipertrófica fatal. Uno de ellos tenía antecedentes familiares de herencia dominante ligada al cromosoma X. La biopsia muscular mostró «almacenamiento de glucógeno lisosomal con maltasa ácida normal», que fue el término utilizado por primera vez para describir la enfermedad.

Inicialmente fue encuadrada como una glucogenosis, en concreto una variante de la enfermedad de Pompe con actividad normal de la maltasa ácida<sup>2</sup>. Su patrón de herencia parecía ser dominante ligada al cromosoma X. Posteriormente se comprobó que las vacuolas presentes en estos pacientes contienen, además de glucógeno, detritus celulares diversos. En 2000, Nishino, et al.<sup>3</sup> demostraron en estos pacientes un déficit de proteína de membrana asociada a lisosomas 2 (LAMP-2, *lysosome-associated membrane protein 2*), una proteína codificada en el cromosoma X.

La enfermedad de Danon es una enfermedad rara de depósito lisosomal multisistémica caracterizada por:

- Cardiomiopatía hipertrófica grave.
- Miopatía esquelética.
- Retardo mental.
- Afectación más precoz y grave en hombres.

#### Patrón hereditario

El gen *LAMP-2* se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq24)<sup>4</sup>. La enfermedad de Danon es transmitida como un rasgo dominante ligado al cromosoma X, y tanto los hombres hemicigotos como las mujeres

heterocigotas pueden resultar afectados; los varones transmiten el rasgo a todas sus hijas, pero no a sus hijos varones (en el árbol genealógico no encontraremos transmisión de hombre a hombre), y las mujeres la transmiten al 50% de sus hijos o hijas. En las mujeres se produce en cada célula una inactivación al azar de uno de sus cromosomas X (proceso de ionización), por lo que parte de sus células tendrán el gen normal. Ello conlleva en general un inicio de la enfermedad más tardío y unas manifestaciones más leves que en los hombres. Además, este mecanismo genético explicaría la heterogeneidad en la presentación clínica de la enfermedad de Danon en las mujeres. Cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X aleatorio, la superposición de dominios nucleares puede rescatar la expresión de LAMP-2 en las fibras musculares esqueléticas, pero no en los cardiomiocitos (que no tienen regeneración), lo que explicaría por qué la mayoría de las mujeres desarrollan miocardiopatía, pero no miopatía esquelética. Por el contrario, cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X sesgado que favorece al alelo mutante, la mayoría de los cardiomiocitos muestran deficiencia de LAMP-2 y la superposición de dominios nucleares en el músculo esquelético es insuficiente, lo que resulta en un inicio temprano de la enfermedad con miocardiopatía y miopatía graves.

Un inicio tardío de un patrón de inactivación del cromosoma X podría explicar la dispersión irregular de LAMP-2 y la cardiomiopatía de inicio temprano en las mujeres<sup>2</sup>.

#### Frecuencia

La frecuencia de la enfermedad de Danon<sup>5</sup> se ha estimado así:

- En los niños con cardiopatía hipertrófica: 4-6%.
- En los adultos con cardiopatía hipertrófica: 0.7-4%.
- En los adultos con cardiomiopatía hipertrófica concéntrica: 6-8%.

- En los adultos con engrosamiento de la pared ventricular izquierda y preexcitación en el electrocardiograma: 17-30%.
- En los pacientes con miopatía vacuolar y cardiomiopatía hipertrófica: alrededor del 33%.
- No se encontró enfermedad de Danon con las pruebas de secuenciación de nueva generación en 72 niños con cardiomiopatía dilatada idiopática.

# Mecanismos patogénicos

En condiciones normales, la glucosa entra a la célula a través de proteínas transportadoras y es sometida a un proceso de fosforilación por la hexocinasa, transformándose en glucosa-6-fosfato. Esta molécula presenta multitud de destinos posibles en el interior de la célula, entre los que cabe destacar dos rutas metabólicas de gran importancia: la glucólisis y la gluconeogénesis o síntesis de glucógeno llevada a cabo por la glucógeno sintasa. El glucógeno constituye un reservorio dinámico de energía que se almacena fundamentalmente en el hígado y también en el músculo. Los defectos en la vía de la degradación del glucógeno (incluyendo la actividad de los lisosomas) traen como consecuencia la acumulación de glucógeno en las células<sup>6</sup>.

Hay al menos 50-60 proteínas lisosomales solubles y siete proteínas lisosomales de membrana. Las mutaciones en la codificación de genes de cualquiera de ellas causaría una forma diferente de enfermedad de depósito lisosomal.

Las proteínas de membrana asociadas al lisosoma (LAMP) median la acidificación del lumen, el transporte de macromoléculas y la fusión de los lisosomas con los endosomas, los fagosomas y la membrana plasmática.

La LAMP-1 y la LAMP-2 constan de un gran dominio luminal N-terminal, un dominio transmembrana y un dominio C-terminal citoplasmático (conteniendo la diana de señalización lisosomal). La LAMP-1 y la LAMP-2 tienen un 37% de homología en su secuencia y sus genes están localizados en diferentes cromosomas (Tabla 1), y son las proteínas conocidas más densamente glucosiladas.

El gen *LAMP-2* consta de 1233 nucleótidos y se subdivide en nueve exones. Los exones 1 a 8 y parte del exón 9 codifican el dominio luminal; la parte restante del exón 9 codifica un dominio transmembrana (24 aminoácidos) y una cola citoplásmica (11 aminoácidos). El exón 9 se somete a empalme alternativo, dando lugar a tres isoformas empalmadas diferentes, LAMP-2a, LAMP-2b y LAMP-2c, que comparten el mismo dominio

Tabla 1. Características moleculares de LAMP-1 y LAMP-2

Característica	LAMP-1	LAMP-2
Mapa de genes de cromosomas	13q34	Xq24
Distribución tisular	Ubicuo	Regulada por el desarrollo
Masa molecular de la columna vertebral del polipéptido	40-50 kDa	40-45 kDa
Masa molecular después de la glucosilación	105-115 kDa	100-115 kDa

Tabla 2. Expresión diferencial en tejidos y función de la isoforma LAMP-2

Isoforma LAMP-2	Expresión tisular	Función
LAMP-2a	Ubicua	Autofagia mediada por chaperonas
LAMP-2b	Músculo esquelético, cardiaco, cerebro	Macroautofagia
LAMP-2c	Ubicua	RNA-autofagia/ DNA-autofagia

luminal, pero tienen distintos dominios citoplásmico y transmembrana (el dominio citoplasmático es el más relevante para comprender la variabilidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad), y diferentes distribución tisular y funciones en la vía de degradación autofágica<sup>6</sup> (Tabla 2 y Fig. 1).

La LAMP-2B interactúa, a través de su extremo citosólico, con proteínas situadas en el complejo autónomo/lisosoma para promover el fenómeno de autofagia. Los modelos celulares de deficiencia de LAMP-2 han mostrado una acumulación de LC3-vacuolas, desorganización miofibrilar<sup>5</sup>, disminución de la localización conjunta de LC3-lisosomas, ATG14 y VAMP8<sup>7</sup>, lo que sugiere una fusión inhibida entre vacuolas autofágicas y lisosomas.

La alteración en LAMP-2 produciría, pues, un bloqueo de la autofagia que conduce a una fusión deteriorada del autofagosoma-lisosoma o una biogénesis y maduración ineficiente de fagolisosoma<sup>8-10</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

Se trata de una enfermedad con afectación predominantemente cardiaca, demostrada en el 95.6% de los hombres y el 87.5% de las mujeres<sup>2</sup>.

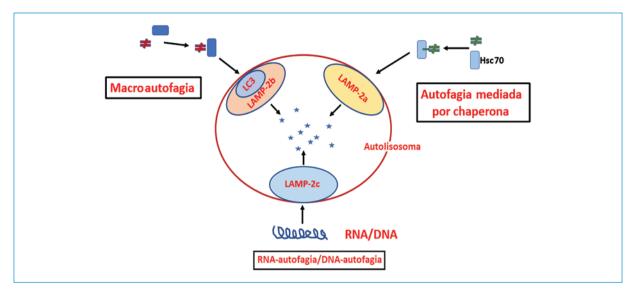


Figura 1. Representación esquemática de la vía de degradación autofágica y papel de las isoformas LAMP-2³. En la macroautofagia, las membranas envuelven una porción de citosol y forman vesículas de doble membrana, llamadas autofagosomas, que se fusionan con lisosomas para formar autolisosomas, donde la carga se degrada por enzimas. Los materiales para degradar se identifican mediante proteínas que unen la carga y LC³ a un componente de membrana del autofagosoma. Durante la autofagia, LC³ se convierte de la forma LC³-I soluble a la forma LC³-II lapidada (utilizada como marcador de autofagia). SQSTM1 o p6², una proteína que se dirige a las proteínas ubicuas, se une a LC³ y media la entrega de agregados proteicos al sistema de autofagia; esto se utiliza como marcador de flujo autofágico, ya que solo se acumula cuando se bloquea el flujo autofágico. La isoforma LAMP-² bestá implicada en la macroautofagia, ya que su pérdida causa un deterioro de la fusión lisosoma observada en los pacientes con mutaciones únicamente en LAMP-² b. La autofagia mediada por chaperonas es una autofagia mediada por receptores, donde las vesículas no son necesarias para encerrar la carga en los lisosomas y la proteína chaperona citosólica de choque térmico 70 (Hsc70) une las proteínas por un motivo de orientación específico. La cola citoplasmática de LAMP-² funciona como receptor en la macrofagia mediada por chaperonas. La isoforma LAMP-² ce participa en la RNA-autofagia y la DNA-autofagia, en las que funciona como receptor al interactuar con proteínas de unión al ARN/ADN para permitir que estos se tomen dentro del lisosoma<sup>6</sup>.

En los hombres suele producirse la tríada de miocardiopatía hipertrófica, miopatía esquelética y deterioro cognitivo, a la que pueden añadirse alteraciones oculares, hepáticas y pulmonares.

En las mujeres, la afectación muscular y cognitiva es poco frecuente. En una revisión<sup>5</sup>, la edad media de inicio en los hombres fue de 15 años (rango: 25-45) y en las mujeres fue de 26 años (rango: 2-58). La edad media al recibir un trasplante cardiaco fue de 23 años en los hombres y de 33 años en las mujeres.

# Hallazgos clínicos en los hombres

#### Afectación estructural cardiaca

En la mayoría de los pacientes, los primeros signos o síntomas son soplo cardiaco, dolor torácico, palpitaciones y fatigabilidad fácil. Los episodios sincopales en pacientes jóvenes son frecuentes (40% de los casos) y en la radiografía de tórax se puede hallar cardiomegalia<sup>2</sup>.

El 96% de los pacientes se presentan con cardiomiopatía hipertrófica de aparición temprana (antes de la segunda década de la vida). La hipertrofia suele ser muy grave, concéntrica, y solo un 30% desarrollan obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo². Habitualmente la fracción de eyección está preservada en los niños, pudiendo progresar a un patrón dilatado en fases más avanzadas de la enfermedad. La cardiomiopatía dilatada se presenta en el 10-33% de los casos. En general se produce una rápida evolución hacia dilatación y fallo contráctil, que llevan a la muerte. Se requiere soporte ventricular a una edad media de 21 años².

#### Alteraciones eléctricas

Durante la etapa asintomática, prácticamente todos los pacientes presentan anormalidades electrocardiográficas. La más frecuente es la preexcitación ventricular (54-80% de los casos)<sup>5</sup>, que se manifiesta en el

electrocardiograma como un PR anormalmente corto y una onda delta característica al inicio del QRS, lo que puede simular un síndrome de Wolff-Parkinson-White y sugiere fuertemente la enfermedad de Danon.

La preexcitación es un hallazgo común en otras cardiomiopatías «metabólicas» (enfermedad de Pompe y relacionadas con PRKAG2), pero es raro en las cardiomiopatías debidas a mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero o citoesqueleto.

El acúmulo de miocitos llenos de glucógeno da origen a conexiones auriculoventriculares anómalas o vías accesorias que producen una disrupción del anillo fibroso (que normalmente aísla a los ventrículos de una excitación inadecuada por las aurículas), y que condicionan el sustrato anatómico para la preexcitación ventricular<sup>11</sup>. Sin embargo, Konrad, et al.<sup>12</sup> no hallaron datos de preexcitación en el estudio electrofisiológico de estos pacientes, por lo que dicho patrón podría estar más en relación con la propia hipertrofia o con el depósito miocárdico.

Otras anormalidades electrocardiográficas son bloqueo auriculoventricular completo, taquicardias supraventriculares o altos voltajes ventriculares. El bloqueo auriculoventricular completo se ha encontrado en el 35-50% de los casos<sup>4</sup>.

Las arritmias supraventriculares, especialmente la fibrilación auricular, son muy frecuentes (hasta el 60%)<sup>13</sup>; en algunas series se presentan como una causa de ictus en edades precoces, independientemente de la puntuación CHA2DS2-VASc.

La incidencia de arritmias ventriculares es variable en las distintas series<sup>1</sup>, y en muchas ocasiones presentan escasa respuesta a las terapias de ablación o al implante de un desfibrilador, posiblemente debido a la fibrosis difus5.

En una serie de casos<sup>14</sup> se encontró compromiso cardiaco en el 96% de los pacientes. La hipertrofia ventricular fue informada en el 73% de los hombres y el 74% de las mujeres, con un promedio de engrosamiento del ventrículo izquierdo de 20 ± 8 mm para los hombres y de 17 ± 6 mm para las mujeres. También en esta serie se observó la presencia de gradiente intraventricular en algunos pacientes varones (18%), pero no en las mujeres. La presentación como cardiomiopatía hipocinética se encontró en el 40% de los hombres y el 59% de las mujeres, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio del 34 ± 11% para los hombres y del 28 ± 13% para las mujeres. El 74% de los pacientes reportaron síntomas de insuficiencia cardiaca (grados II-IV de la clasificación de la New York Heart Association).

La presencia de anormalidades electrocardiográficas, tales como Wolff-Parkinson-White y bloqueo auriculoventricular temprano, se ha considerado un indicador sugestivo de enfermedad metabólica como posible causa de la cardiomiopatía<sup>15</sup>. La fibrilación auricular paroxística o permanente fue más común en las mujeres que en los hombres.

En la cohorte de Lotan, et al. <sup>14</sup> se produjeron arritmias ventriculares malignas en ambos sexos, y el 67% recibieron un dispositivo implantable (marcapasos permanente, resincronizador, cardiodesfibrilador o ambos).

En el ecocardiograma, esta cardiomiopatía típicamente se manifiesta como una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con fracción de eyección preservada, especialmente en los niños, pero más tarde puede progresar a un patrón dilatado con disfunción ventricular grave. De hecho, en las mujeres no es infrecuente el diagnóstico cuando ya presentan la forma dilatada de la enfermedad.

En la enfermedad de Danon, las manifestaciones más comunes observadas en la resonancia magnética cardiaca son hipertrofia ventricular izquierda asimétrica, cicatriz extensa que respeta el tabique e hipertrofia ventricular derecha<sup>15</sup>. El espectro incluye hipertrofia concéntrica y dilatación. La cicatriz miocárdica se asocia a insuficiencia cardiaca y peores desenlaces<sup>15</sup>.

# Compromiso del músculo esquelético

La miopatía está presente en el 80-100% de los pacientes, en general con una presentación leve, aunque en ocasiones puede manifestarse de forma grave<sup>16</sup>. La debilidad muscular y la atrofia afectan a la cintura escapular, la cintura pélvica, el tronco, el cuello y los músculos faciales. Los pacientes pueden tener una marcha con hiperlordosis y escápulas aladas. Los flexores plantares del tobillo y los abductores/extensores de la cadera muestran la mayor debilidad. Los músculos distales podrían estar involucrados en alrededor del 10% de los casos. Unos pocos pacientes han presentado disartria o dificultad para la deglución<sup>16</sup>.

La progresión de la miopatía es lenta y con buena respuesta a la rehabilitación. Habitualmente, el daño del músculo esquelético no compromete la deambulación. Los cambios miopáticos en la electromiografía y la velocidad de conducción se encuentran algunas veces asociados a signos de miotonía, lo cual podría llevar a sugerir el diagnóstico de distrofia miopática. La creatina fosfocinasa sérica se encuentra siempre elevada, entre 3 y 35 veces los valores normales<sup>5</sup>.

# Compromiso neurológico y cognitivo

Se han encontrado leves alteraciones de la función cognitiva o del aprendizaje en el 70-100% de los pacientes, pero un evidente retardo mental es poco habitual (con coeficiente intelectual < 77%)<sup>3</sup>. Algunos problemas del comportamiento podrían requerir atención especial. Otros síntomas centrales, como convulsiones generalizadas, autismo, psicosis, ideaciones suicidas y depresión, han sido reportados muy raras veces.

Las valoraciones con tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética han mostrado una disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza o un compromiso del sistema nervioso central. El 38% de los pacientes presentaban polineuropatía axonal con hallazgo de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.<sup>17</sup>

# Otros problemas

Se han apreciado trastornos oculares hasta en el 70% de los pacientes, con afectación tardía, pero grave. Se pueden producir maculopatía, atrofia coriocapilar y trastornos graves de la visión del color<sup>5</sup>. La LAMP-2 se expresa únicamente en el epitelio retinal pigmentado, donde desempeña un papel importante en la formación de los fagosomas, y su déficit probablemente es la causa de la pérdida de los fotorreceptores.

La hepatomegalia está presente en el 36% de los casos. Se puede producir hepatopatía manifiesta o un aumento de las enzimas hepáticas desde la infancia<sup>5</sup>. Puede haber manifestaciones gastrointestinales; en el 77% de los pacientes se han informado síntomas como dolor abdominal, diarrea o dismotilidad esofágica.

# **Complicaciones**

Los trombos intracardiacos y el ataque cerebrovascular tromboembólico son raros en la cardiomiopatía hipertrófica, a menos que vayan asociados a grave disfunción del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular o síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Varios pacientes con enfermedad de Danon han desarrollado vasculopatía de pequeños vasos en distintos territorios. Se han encontrado arterias coronarias intramurales anormales, con engrosamiento de la media, debido a hipertrofia de las células del músculo liso, lo que conduce a un estrechamiento de la luz del vaso. En un modelo animal con ratones con déficit de LAMP-2 se observaron hipertrofia de células del músculo liso, vacuolas, incremento del LC3 y un reducido número de

autolisosomas, lo que señala al bloqueo de la autofagia como la base molecular de esta vasculopatía<sup>5</sup>.

# Hallazgos clínicos en las mujeres

#### AFECTACIÓN ESTRUCTURAL CARDIACA

La miocardiopatía en las mujeres con enfermedad de Danon está presente en casi la totalidad de los casos, pero con un inicio más tardío (media de 26 años, frente a 15 años en los hombres)<sup>5</sup> y una progresión más lenta. La cardiomiopatía hipertrófica se encontró en el 29-50% de los casos, especialmente en pacientes jóvenes<sup>5</sup>. La existencia de miocardiopatía dilatada es más frecuente en las mujeres (29% frente a 4%)<sup>18</sup>.

#### **A**LTERACIONES ELÉCTRICAS

La presencia en el electrocardiograma de un patrón de preexcitación se encontró en un porcentaje más bajo que en los hombres (35% frente a 80% en la serie española<sup>15</sup>), hecho probablemente relacionado con la existencia de menos depósitos intracelulares. Sin embargo, la fibrilación auricular y el *flutter* son más frecuentes que en los varones. También están presentes las arritmias ventriculares con porcentajes variables, las cuales pueden ser causa de síncope y muerte súbita en estas pacientes.

El ecocardiograma suele mostrar hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, pero puede ser normal en algunos casos. Se ha reportado el fenotipo de cardiopatía dilatada en un 28-71% de los casos, con mayor frecuencia que en los hombres. La cardiomiopatía hipertrófica se encontró en el 29-50% de los casos, en especial en pacientes jóvenes<sup>5</sup>.

#### COMPROMISO MUSCULAR, COGNITIVO Y OCULAR

La miopatía raras veces ha sido observada en las mujeres, y cuando está presente suele ser leve. Los valores de creatina fosfocinasa suelen ser normales o levemente elevados (hasta dos veces el valor normal).

Solo en el 6% de los casos hay un retardo mental leve, pero se ha observado una ligera alteración del aprendizaje o discapacidad cognitiva en el 50% de las pacientes.

Los hallazgos de neuropatía inespecífica, con calambres musculares, son tres veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres<sup>5</sup>.

En el 64% de las pacientes se han reportado retinopatía pigmentaria periférica, problemas visuales y electrorretinograma anormal. La retinopatía tiene una frecuencia similar en mujeres y hombres, aunque tiende a ser más periférica y con afectación menos grave y difusa del epitelio pigmentario.<sup>19</sup>

#### COMPLICACIONES

En las mujeres afectadas, además de las complicaciones trombóticas y tromboembólicas descritas en los varones con enfermedad de Danon, hay que destacar el desarrollo de una cardiomiopatía dilatada durante el periodo periparto o posparto, lo que sugiere que los cambios fisiológicos del embarazo podrían precipitar el inicio o la evolución de la enfermedad cardiaca, que puede conllevar la necesidad de trasplante y se ha asociado a una mayor mortalidad.

# Mecanismos genéticos que explican la heterogeneidad en la presentación clínica en las mujeres

La heterogeneidad clínica en las mujeres podría atribuirse a la extensión del patrón de inactivación del cromosoma X que ocurre en las células femeninas. Cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X aleatorio, la superposición de dominios nucleares pueden rescatar la expresión de LAMP-2 en las fibras musculares esqueléticas, pero no en los cardiomiocitos (que no tienen regeneración), lo que explicaría por qué la mayoría de las mujeres desarrollan miocardiopatía, pero no miopatía esquelética. Por el contrario, cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X sesgado que favorece al alelo mutante, la mayoría de los cardiomiocitos muestran deficiencia de LAMP-2 y la superposición de dominios nucleares en el músculo esquelético es insuficiente, lo que resulta en un inicio temprano de la enfermedad con miocardiopatía y miopatía graves.

Un inicio tardío de un patrón de inactivación del cromosoma X podría explicar la dispersión irregular de LAMP-2 y la cardiomiopatía de inicio temprano en las mujeres<sup>16</sup>.

# Diagnóstico

La sospecha de síndrome de Danon en los hombres se establecerá ante una miocardiopatía hipertrófica difusa, con inicio temprano (primera o segunda décadas de la vida), especialmente si se asocian datos de miopatía, afectación cognitiva leve-moderada, patrón de preexcitación en el electrocardiograma y patrón de herencia

dominante ligada al cromosoma X (excepto mutaciones *de novo*). En las mujeres, la ausencia de afectación miopática y cognitiva, y el inicio más tardío (segunda o tercera décadas de la vida), requieren elevar el índice de sospecha, aunque el patrón hereditario y el patrón de preexcitación en el electrocardiograma son orientativos.

Las herramientas diagnósticas de laboratorio incluyen:

- Actividad maltasa ácida normal.
- Hallazgos vacuolares en la biopsia endomiocárdica o de músculo esquelético.
- Deficiencia de LAMP-2 en varios tejidos, incluyendo leucocitos, y detección de la mutación en el gen LAMP-2.

Hasta hace poco, el diagnóstico se confirmaba mediante biopsia muscular o miocárdica. Hoy en día, la inclusión del gen *LAMP-2* mediante secuenciación de nueva generación en el panel genético usado para formas no clasificadas de cardiomiopatía o miopatía esquelética ha hecho que la genética sea el método más común y menos invasivo para el diagnóstico de la enfermedad de Danon. El análisis genético evita la realización de una biopsia en la gran mayoría de los casos y ayuda al diagnóstico más precoz en familiares asintomáticos del probando. Además, ha contribuido en gran medida al conocimiento de una prevalencia de la enfermedad mayor de lo que se pensaba<sup>20</sup>.

# Diagnóstico diferencial

Se realizará fundamentalmente con otras formas de miocardiopatías de presentación precoz, con síndrome de Wolff-Parkinson-White y miopatía, como:

- Una forma de cardiomiopatía congénita letal con enfermedad de depósitos de glucógeno, causada por la mutación en el gen *PRKAG2*, pero esta mutación muestra una herencia autosómica dominante<sup>12</sup>.
- Otras miopías vacuolares autofágicas<sup>21</sup>, las cuales comparten con la enfermedad de Danon hallazgos patológicos de membrana vacuolar con hallazgos sarcolemales, y cuyos genes causantes comprometen proteínas relacionadas con los lisosomas.
- Enfermedad de Pompe (autosómica recesiva).
- Miopatía recesiva ligada al X con excesiva autofagia (XMEA, MIM#310440, en el Xq28), de inicio tardío en el adulto, sin cardiomiopatía ni discapacidad intelectual. Existen distintos hallazgos patológicos que podrían ayudar a diferenciar la enfermedad de Danon de la XMEA<sup>20</sup> (Tabla 3).
- Miopatía vacuolar autofágica infantil y rápidamente fatal (AVM), una variante grave de XMEA.

**Tabla 3.** Hallazgos patológicos del músculo distintivos entre enfermedad de Danon y XMEA (X-linked recessive myopathy with excessive autophagy)

#### Enfermedad de Danon:

- Ausencia de ataque al complejo del complemento C5b9 en el sarcolema de la fibra muscular.
- Pigmentación fuerte para esterasas no específicas y acetilcolinesterasas en la membrana vacuolar.
- Indentación sarcolemal en microscopía electrónica.

#### XMEA:

- Depósitos intensos de complemento C5b-9 alrededor de la fibra muscular.
- Pigmentación débil de esterasas no específicas y acetilcolinesterasa en la membrana vacuolar.
- Lámina basal multicapa.
- Miopatía vacuolar autofágica congénita recesiva ligada al X (CAVM), un fenotipo más grave de XMEA que tampoco asocia miocardiopatía.
- Miopatía vacuolar autofágica ligada al cromosoma X, de inicio tardío y con compromiso multiorgánico.
- Miopatía inducida por cloroquina.

# Pruebas de imagen

#### **Ecocardiografía**

La ecocardiografía es la prueba de imagen que se utiliza habitualmente como cribado en los familiares del caso índice, en los pacientes con una miopatía en estudio y en el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Danon. Es una herramienta no invasiva que facilita el seguimiento cercano y frecuente que precisan estos pacientes, que suelen tener una evolución rápida hacia insuficiencia cardiaca.

En los varones, el hallazgo generalizado es una hipertrofia concéntrica grave con fracción de eyección conservada. Muchos pacientes evolucionarán hacia una miocardiopatía dilatada<sup>6</sup>. En las mujeres, el hallazgo de miocardiopatía hipertrófica y dilatada tiene una frecuencia similar en las distintas series, aunque probablemente dependerá del momento del diagnóstico. El patrón de hipertrofia es asimétrico con mayor frecuencia que en los varones<sup>15</sup> y la evolución de la enfermedad cardiaca es más lenta.

#### RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Nos aportará precisión, con las distintas secuencias anatómicas, sobre los grosores y los volúmenes de las cavidades cardiacas.

El patrón de primer paso de gadolinio muestra con frecuencia defectos de perfusión difusos, de predominio subendocárdico, sin un patrón específico de vaso.

Es frecuente la captación tardía de gadolinio, con patrones variables, pero en la serie de Rigolli, et al. 15 se respetaba el tercio medio en todos los pacientes, lo que proponen como signo específico que podría ayudar en el diagnóstico diferencial.

#### **Tratamiento**

Las intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Danon están fundamentalmente limitadas a contrarrestar y prevenir la muerte súbita y la falla cardiaca, en especial mediante la utilización de un desfibrilador implantable y la opción del trasplante cardiaco.

D'Souza, et al.<sup>21</sup> proponen una guía de seguimiento cercano con:

- Evaluación cada 3-6 meses en pacientes con afectación cardiaca significativa, incluyendo considerar la evaluación pretrasplante.
- Ecocardiografía cada 1-2 años (con más frecuencia según la evolución de la miocardiopatía).
- Resonancia magnética con gadolinio para comprobar la extensión de la fibrosis.
- Electrocardiograma al menos anual.
- Electrocardiograma Holter ante la aparición de sintomatología arrítmica y para estratificar el riesgo de muerte súbita.<sup>21</sup>
- Determinación del péptido natriurético tipo B sérico basal y periódico según los cambios clínicos.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca se basará en las guías generales vigentes tanto para esta como para el manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Se debe prestar una cuidadosa atención a la volemia, evitando tanto el exceso de volumen como el exceso de diuréticos y la hipovolemia. Se deberían tener siempre presentes la evaluación y la inclusión precoz en lista de espera de trasplante en caso de progresión de los signos de insuficiencia cardiaca o de una caída significativa de la fracción de eyección.

En presencia de arritmias se recomienda valorar precozmente su ablación (aunque a menudo se requieren varios procedimientos) o el implante de un desfibrilador. También se debe considerar la anticoagulación en los pacientes que desarrollan fibrilación auricular, con independencia de la puntuación CHA2DS2-VASc.

Son aconsejables la realización de ejercicio físico ligero y la rehabilitación para el trastorno muscular, así como una asistencia oftalmológica y neuropsicológica.

# Consejo genético

Se trata de una enfermedad con evolución grave y alta penetrancia, por lo que es importante un adecuado consejo genético. Se debe explicar bien el patrón de herencia, señalando que un varón afecto transmite el rasgo a todas sus hijas, pero no a sus hijos varones, y que una mujer afecta tiene una probabilidad del 50% de transmisión tanto a hijos como hijas. Además, se debe informar a las mujeres con una situación cardiológica estable de la posibilidad de una desestabilización grave periparto o posparto.

# Nuevas fronteras terapéuticas

Existen dos estudios clínicos en curso en los Estados Unidos. Uno de ellos se inició en el año 2018 e incluye una colección y un análisis adecuado de datos prospectivos y retrospectivos de la evolución natural de la enfermedad de Danon. El otro, iniciado en abril de 2019, abierto, no aleatorizado, en fase 1, evalúa la seguridad y la toxicidad de la terapia génica usando un adenovirus conteniendo la isoforma transgenes humana LAMP2b recombinante. En este estudio se evaluará, después de 3 años, si la terapia puede resultar en una transducción en el músculo esquelético y cardiaco.

Se han investigado potenciales nuevas categorías de fármacos, incluyendo activadores de la autofagia, (Rapamicina, Treholasa, y Fluoxetina) e inhibidores (bafilomicina, cloroquina, cicloheximida), los cuales podrían ser usados en un futuro cercano para diseñar nuevas estrategias de investigación<sup>9</sup>.

En un modelo en pez cebra se ha llevado a cabo un estudio preclínico<sup>22</sup> y los peces sin LAMP-2 mostraron una acumulación de vacuolas autofágicas en el corazón y una remodelación hipertrófica cardiaca; la doble mutante para LAMP2/MTOR mostró normalización de la fracción de eyección y mejoría de la disfunción cardiaca.

#### **Conclusiones**

La enfermedad de Danon es una enfermedad rara de depósito lisosomal multisistémica, debida a mutaciones en el gen *LAMP-2*, que se transmite con un patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una afectación más precoz y grave en los varones, y se manifiesta con la tríada característica de

cardiomiopatía hipertrófica grave, miopatía esquelética y retardo mental. La afectación es más tardía y limitada a la miocardiopatía en las mujeres, con raro compromiso muscular y cognitivo significativos.

La evolución de la cardiopatía hacia una insuficiencia cardiaca terminal suele ser rápida, y en ocasiones es necesario el trasplante cardiaco. Estos pacientes presentan una alta incidencia de muerte súbita y es muy frecuente encontrar un patrón de Wolff-Parkinson-White en el electrocardiograma (signo de alarma).

El diagnóstico temprano es fundamental para intervenir en la prevención primaria de la muerte súbita y considerar el trasplante cardiaco, así como también para realizar la investigación de posibles familiares con riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que permite un adecuado consejo genética. Dado que la discapacidad intelectual y la miopatía esquelética son en general leves, el pronóstico después del trasplante cardiaco se considera bueno.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

# Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

# **Bibliografía**

- Antopol W, Boas EP, Levison W, Tuchman LR. Cardiac hypertrophy caused by glycogen storage disease in a 15-year-old boy. Am Heart J. 1940;20:546-56.
- Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology. 1981;31:51-7.
- Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). Nature. 2000;406:906-10.
- Mattei MG, Matterson J, Chen JW, Williams MA, Fukuda M. Two human lysosomal membrane glycoproteins, h-LAMP-1 and h-LAMP-2, are encoded by genes localized to chromosome 13q34 and chromosome Xq24-25, respectively. J Biol Chem. 1990;265:7548-551.
- Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, Marozzo R, Fanin M, Angelini C. Review: Danon disease: review of natural history and recent advances. Neuropathol Appl Neurobiol. 2020;46:303-22.

- Zhongwei C, Quan F. Danon disease: focusing on heart. J Hum Genet. 2021;57:407-10.
- Chi C, Leonard A, Knight WE, Beussman KM, Zhao Y, Cao Y, et al. LAMP-2B regulates human cardiomyocytes function by mediating autophagosome-lysosome fusion. Proc Natl Acad Sci USA. 2019:116:556-65.
- Rowland TJ, Sweet ME, Mestroni L, Taylor MRG. Danon disease dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. J Cell Sci. 2016;129:2135-43.
- Khandia R, Dadar M, Munjal A, Dhama K, Karthik K,Tiwari R, et al. A comprehensive review of autophagy and its various roles in infectious, non-infectious, and life-style diseases: current knowledge and prospects for disease prevention, novel drug design, and therapy. Cells. 2019;8:674.
- Nascimbeni AC, Fanin M, Angelini C, Sandri M. Autophagy dysregulation in Danon disease. Cell Death Dis. 2017;8:e2565.
- Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, Ahmad F, Pérez-Atayde AR, Sawyer DB, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. Circulation. 2003:107:2850-6.
- Konrad T, Sonnenschein S, Schmidt FP, Mollnau H, Bock K, Quesada-Ocete B, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease. Europace. 2017;19:1204-10.
- López-Sainz A, Salazar-Mendiguchia J, García-Álvarez A, Campuzano-Larrea O, López-Garrido MA, García-Guereta L, et al. Clinical findings and prognosis of Danon disease. An analysis of the Spanish multicentre Danon registry. Rev Esp Cardiol. 2019;72:479-86.
- Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, Rathore F, Anastasakis A, Kaski J, et al. Clinical profile of cardiac involvement in Danon disease: a Multicenter European Registry Cooperating Investigators. Circ Genom Precis Med. 2020;13:e003117.

- Rigolli M, Kahn AM, Brambatti M, Contijoch FJ, Adler ED. Cardiac magnetic resonance imaging in Danon disease cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:514-6.
- Hedberg-Oldfors C, Mathe G, Thomson K, Tulinius M, Karason K, Ostman-Smith I, et al. Early onset cardiomyopathy in females with Danon disease. Neuromuscul Disord. 2015;25:493-50.
- Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Takahashi M, Mora M, Riggs JE et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology. 2002;58:1773-8.
- Brambatti M, Caspi O, Maolo A, Koshi E, Greenberg B, Taylor MRG, et al. Danon disease: gender differences in presentation and outcome. Int J Cardiol. 2019;286:92-8.
- Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, Marozzo R, Fanin M, Angelini C. Review: Danon disease: review of natural history and recent advances. Neuropathol Appl Neurobiol. 2020;46:303-22.
- Fu L, Luo S, Cai S, Hong W, Guo Y, Wu J, et al. Identification of LAMP2 mutations in early-onset Danon disease with hypertrophic cardiomyopathy by targeted next-generation sequencing. Am J Cardiol. 2016;118:888-9.
- D'Souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. Circ Heart Fail. 2014;7:843-9.
- Dvornikov AV, Wang M, Yang J, Zhu P, Le T, Lin X, et al. Phenotyping in adult zebrafish LAMP2 cardiomyopathy model identifies mTOR inhibition as a candidate therapy. J Molec Cell Cardiol. 2019;133:199-208.







#### ARTÍCULO ESPECIAL

# **Enfermedad de Pompe**

# Pompe disease

Ángel A. García-Peña1\*, Fernando Suárez-Obando2 y Julián Palomino-Doza3,4

<sup>1</sup>Unidad de Cardiología, Falla Cardiaca y Trasplante Cardiaco, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; <sup>3</sup>Unidad de Cardiopatías Heredables, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Madrid, España

#### Resumen

La enfermedad de Pompe forma parte de las enfermedades relacionadas con alteraciones en el depósito o el metabolismo del glucógeno. También conocida como deficiencia de maltasa ácida, enfermedad de depósito de glucógeno tipo IIA y deficiencia de alfa-glucosidasa ácida (GAA), fue la primera enfermedad del depósito de glucógeno descrita. Tiene una transmisión autosómica recesiva heredada, con más de 200 variantes patogénicas descritas hasta el momento. Su frecuencia de presentación es muy baja, y su manifestación, gravedad y fenotipo, así como el momento de inicio de los síntomas, dependen del grado de actividad residual de la GAA o de su completa ausencia. La forma más grave, denominada enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil, se inicia antes de los 12 meses de edad y se presenta con cardiomiopatía hipertrófica rápidamente progresiva, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, hipotonía, debilidad muscular, dificultad respiratoria y pérdida progresiva de la independencia ventilatoria. Una forma menos grave, que generalmente se presenta después de los 12 meses de edad, denominada enfermedad de Pompe de inicio tardío, no suele presentar un compromiso cardiaco grave y sus síntomas principalmente están relacionados con el compromiso muscular proximal, que se manifiesta con debilidad muscular progresiva, pérdida de la autonomía para actividades musculares y finalmente compromiso de los músculos respiratorios. Por fortuna, se dispone de adecuados métodos para el diagnóstico y el seguimiento, y de una terapia de reemplazo enzimático que ha modificado de manera significativa el curso clínico de la enfermedad y su mortalidad.

Palabras clave: Enfermedad Pompe. Glucógeno.

#### **Abstract**

Pompe disease is part of the diseases related to storage alterations or abnormal metabolism of glycogen. This disease, also known as, acid maltase deficiency, type IIA glycogen storage disease or acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency (GAA), was the first described glycogen storage disease, it has an inherited autosomal recessive transmission with more than 200 pathogenic variants described so far. Its frequency of presentation is very low and its presentation, severity and phenotype, as well as at the time of onset of symptoms depend on the degree of residual activity of GAA or its complete absence. The most severe form, called classic infantile onset Pompe disease, begins before 12 months of age, presents with rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular outflow tract obstruction, hypotonia, muscle weakness, respiratory distress and

progressive loss of ventilatory independence. The less severe form, which generally presents after 12 months of age and is called late-onset Pompe disease, usually does not present a severe cardiac compromise and its symptoms are mainly related to proximal muscle compromise that manifests with progressive muscle weakness, loss of autonomy for muscular activities and finally compromise of the respiratory muscles. Fortunately, we have adequate methods for the diagnosis and follow-up, and enzyme replacement therapy that have significantly modified the clinical course of the disease and its mortality.

Key words: Pompe disease. Glycogen.

#### Introducción

La enfermedad de Pompe (EP) forma parte de un gran grupo de enfermedades relacionadas con alteraciones en el depósito o el metabolismo del glucógeno. Esta enfermedad, también conocida como deficiencia de maltasa ácida, enfermedad de depósito de glucógeno tipo IIA o deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA)<sup>1,2</sup>, recibe su nombre en honor al patólogo holandés Johannes Cassianus Pompe, quien describió en 1932 una autopsia de una niña de 7 meses diagnosticada de hipertrofia miocárdica idiopática y debilidad muscular generalizada<sup>3</sup>. Posteriormente se reportaron casos similares que tenían en común el almacenamiento masivo de glucógeno vacuolar en todos los tejidos<sup>4,5</sup>. En 1963, el guímico Henri-Gery Hers describió el proceso de metabolismo lisosomal del glucógeno y predijo que existirían muchos otros trastornos del metabolismo o del almacenamiento por anormalidad o deficiencia de enzimas lisosomales. La EP fue la primera enfermedad de depósito descrita, pero en este momento existen más de 60 enfermedades relacionadas con alguna anormalidad del depósito o del metabolismo del glucógeno<sup>6</sup>.

La EP se caracteriza por ser heredada siguiendo un patrón autosómico recesivo; el gen que codifica la GAA se encuentra en el locus 17g21-257. Las variantes patogénicas de este gen producen una disminución de la actividad de la GAA, inversamente correlacionada con la gravedad clínica. En condiciones normales, la GAA se sintetiza a partir de un precursor con un tamaño de 110 kDa, el cual sufre múltiples modificaciones en la porción rugosa del retículo endoplasmático y posteriormente en el lisosoma. Es activada por el clivaje de las porciones aminoterminal y carboxiterminal que genera la activación catalítica de esta enzima, la cual escinde los enlaces alfa 1,4 y 1,6 en glucógeno, maltosa e isomaltasa. En caso de ausencia o disminución de su actividad, se acumula el glucógeno en vacuolas dentro de los lisosomas y del citoplasma de las células, y finalmente se genera el daño tisular asociado con la EP7.

La EP es una enfermedad rara, con una incidencia de menos de 1 por cada 100,000 recién nacidos<sup>1,8</sup>. La incidencia varía según los grupos poblacionales:

1/40,000 en afroamericanos, 1/50,000 en China, 1/40,000 en Dinamarca y 1/146,000 en Australia<sup>1</sup>. La mayoría de las mutaciones identificadas se encuentran en una sola familia o en un pequeño grupo poblacional, y en la mayoría de los casos los pacientes son heterocigotos compuestos. Las mutaciones identificadas se localizan a lo largo de todo el gen y afectan a diferentes regiones involucradas en el complejo proceso de generar GAA completamente funcional, incluida la síntesis de proteínas, modificaciones postraduccionales y tráfico y maduración lisosomal<sup>6</sup>. Algunas mutaciones se encuentran comúnmente en pacientes de ciertos orígenes étnicos; por ejemplo, c.-32-13T>G (IVS1) es el defecto más común en los caucásicos<sup>9,10</sup>.

# Clasificación y características clínicas

Por muchos años se consideró la EP como una enfermedad principalmente muscular, pero ahora se reconoce el compromiso multisistémico. Se han realizado múltiples clasificaciones que representan diferentes fenotipos y gravedad de presentación; sin embargo, se aceptan dos grandes grupos basándose en el momento de inicio de los síntomas y caracterizados por diferentes grados de compromiso cardiaco. El primer grupo corresponde a la forma más grave de EP, denominada enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, classic infantile onset Pompe disease). Dentro de este grupo hay una forma clásica, que inicia antes de los 12 meses de edad, caracterizada por miocardiopatía hipertrófica rápidamente progresiva, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, hipotonía, debilidad muscular, dificultad respiratoria, hepatomegalia y pérdida progresiva de la independencia ventilatoria. Con frecuencia se observan macroglosia, problemas alimentarios y retardo en el desarrollo psicomotor. En los casos no tratados, la supervivencia al año es mínima, en general por causas cardiovasculares o respiratorias.

Un segundo subgrupo de inicio infantil, denominado forma infantil no clásica, se caracteriza por su aparición a partir del primer año de vida, por retraso en los hitos del desarrollo, debilidad muscular progresiva e

hipertrofia del ventrículo izquierdo con infrecuente progresión a insuficiencia cardiaca<sup>8-11</sup>.

El segundo grupo corresponde a una variante menos grave que generalmente se presenta de manera más tardía en la infancia o inclusive en la adolescencia o la adultez, y se denomina enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, *late-onset Pompe disease*). Esta forma no suele cursar con compromiso cardiaco y sus síntomas están relacionados sobre todo con el compromiso muscular proximal, que se manifiesta con debilidad muscular progresiva, pérdida de la autonomía para actividades musculares y finalmente compromiso de los músculos respiratorios<sup>7,12,13</sup>. En diversas cohortes se han descrito hallazgos infrecuentes e inespecíficos desde el punto de vista cardiaco en este grupo de pacientes, concluyendo en la mayoría de los casos que no son atribuibles al defecto enzimático<sup>14,15</sup>.

# Enfoque diagnóstico

Al ser una enfermedad poco frecuente, se requiere un alto grado de sospecha clínica que depende del momento de presentación, la gravedad de los síntomas y los órganos comprometidos. En general, los valores de la creatina cinasa sérica (total) están elevados en los pacientes con EP, pero un valor normal en aquellos con LOPD no excluye el diagnóstico. Otras enzimas, como la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa y la lactato deshidrogenasa, a menudo están elevadas<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes con EP tiene unas cifras elevadas de tetrasacárido de glucosa en orina, que son más altas en los lactantes que en los adultos. Esta prueba puede ser útil para apovar el diagnóstico y para el seguimiento de los efectos de la terapia de reemplazo enzimática (TRE). Las radiografías de tórax revelan cardiomegalia masiva en la IOPD, y la evaluación cardiaca debería incluir un electrocardiograma y un ecocardiograma7. Los hallazgos más frecuentes en el electrocardiograma son intervalo P-R corto, bradicardia, complejos QRS altos y aumento de la dispersión del QT. El ecocardiograma revela un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo con o sin obstrucción de su tracto de salida2.

La resonancia magnética cardiaca es una herramienta sensible para la detección de anomalías funcionales y estructurales del miocardio en diferentes miocardiopatías. Para el caso de la EP, los principales hallazgos podrían resumirse en hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica del miocardio subclínica, realce tardío del gadolinio de origen no isquémico (en particular en la pared inferolateral del ventrículo izquierdo basal) y otros hallazgos inespecíficos, como dilatación de la aurícula izquierda<sup>14</sup>.

La miocardiopatía hipertrófica secundaria a depósito de glucógeno es un signo típico de IOPD en la que no hay función residual de la GAA. La diferente respuesta del corazón y del músculo esquelético con distintos grados de deficiencia enzimática se puede atribuir a la abundante cantidad de glucógeno en las fibras del músculo esquelético en comparación con los cardiomiocitos. Aunque la mayor parte del glucógeno se convierte en el citoplasma, en teoría un mayor glucógeno citoplasmático conduce a un mayor almacenamiento lisosomal a través de la autofagia<sup>1</sup>. Los estudios ultraestructurales han revelado la acumulación de grandes cantidades de glucógeno en unos cuerpos unidos a una sola membrana, llamados glucogenosomas. En la EP, estos se han encontrado en varios sitios, como el músculo estriado, el hígado, el riñón, la piel, el páncreas, el cerebro y el ojo. Sin embargo, en el músculo estriado, gran parte del glucógeno se encuentra fuera de los lisosomas, lo que podría deberse a la rotura de estos por presión mecánica durante la contracción muscular. La liberación concomitante de hidrolasas ácidas explica por qué se encuentran fibras musculares degeneradas y necróticas, restos celulares y fibras de mielina observadas con el microscopio electrónico<sup>12</sup>.

La función pulmonar debe ser explorada mediante estudios funcionales, que incluyen presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima, capacidad vital forzada y capacidad vital. La capacidad vital se mide en posición erguida y supina; esta última ayuda a evaluar el grado del compromiso diafragmático 16. La resonancia magnética de extremidades puede ser útil para evaluar la extensión y la localización de los cambios musculares en los pacientes con LOPD. Aunque la actividad enzimática es deficiente en todos los músculos, algunos grupos de músculos están relativamente bien conservados incluso durante las etapas avanzadas de la enfermedad. La resonancia magnética también puede ayudar a identificar el sitio óptimo para la obtención de una biopsia muscular.

Los hallazgos histológicos de las biopsias musculares muestran miopatía vacuolar, cuyo alcance generalmente se correlaciona con la gravedad de los síntomas clínicos. Las vacuolas son positivas y sensibles a la diastasa para ácido peryódico de Schiff y fosfatasa ácida, una combinación que confirma la naturaleza del material de almacenamiento y su origen lisosómico. El valor diagnóstico de las biopsias musculares en los pacientes adultos es bastante limitado y correctamente cuestionado, porque diferentes grupos de músculos, e incluso fibras dentro del mismo grupo muscular, presentan patología muy variable<sup>17,18</sup>.

Aunque la distribución del compromiso de los músculos esqueléticos es regional, el deterioro es variable; principalmente al inicio se afectan los miembros inferiores y paraespinales, seguidos por las extremidades superiores y los músculos respiratorios. En el muslo, la debilidad es más evidente en los extensores, los aductores y los abductores de la cadera, y luego en los flexores de la cadera; los músculos posteriores del muslo son selectivamente afectados, de forma temprana el aductor mayor y el semimembranoso, y más tarde la cabeza larga del bíceps femoral y el semitendinoso. Los músculos de las piernas y de los pies se involucran mínimamente hasta las últimas etapas de la enfermedad. En cuanto a la cintura escapular, la debilidad también está presente en los fijadores escapulares, en particular en el trapecio inferior, los músculos romboides y subescapular, con una moderada afectación posterior del serrato anterior, el deltoides y el supraespinoso. Es frecuente encontrar una protuberancia de la escápula, definida como «escápula alargada o alada», que es claramente perceptible en posición de reposo y cuando el individuo levanta los brazos hacia anterior o lateral13.

La progresión de la debilidad motora conduce a la aparición de escoliosis y luego a hiperlordosis lumbar, debido a la disminución de la fuerza de los músculos del tronco. Más raramente, los pacientes pueden presentarse con un «síndrome de columna rígida», como en otros trastornos miopáticos. La debilidad facial y bulbar también está presente en la LOPD. Es bien sabido que la debilidad de la lengua (a menudo un signo temprano), así como la afectación de los músculos bulbares, causan trastornos de la deglución, disfagia y disartria. Los pacientes con LOPD también podrían presentar una mayor incidencia de anomalías oftalmológicas, como ptosis palpebral, estrabismo y, con menor frecuencia, oftalmoplejía<sup>13</sup>.

#### Diagnóstico diferencial

Dadas la complejidad y la variedad de síntomas y del compromiso de órganos es evidente la necesidad de tener una alta sospecha clínica y considerar siempre diagnósticos alternativos. Varias enfermedades raras cursan con miocardiopatía, hipotonía y miopatía en la infancia, como la enfermedad de Werdnig-Hoffman (atrofia muscular espinal), la enfermedad de Danon, las glucogenosis de los tipos III y IV, la miopatía nemalínica, la miopatía miofibrilar y las miopatías mitocondriales.

Las enfermedades que pueden parecerse a la LOPD incluyen algunas formas de distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular de Duchenne-Becker, distrofia facioescapulohumeral, síndromes escapuloperoneales, síndrome de rigidez de la columna vertebral, miastenia grave, polimiositis, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y glucogenosis de los tipos V y VI<sup>6</sup>. Los fenotipos tanto musculares como cardiacos y los estudios enzimáticos y musculares permiten realizar este diagnóstico diferencial.

# Diagnóstico enzimático y molecular

Todos los pacientes tienen una deficiencia de la enzima lisosomal. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico enzimático dependen de la elección del tejido, el tipo de muestra, el sustrato y las condiciones de la evaluación. Pueden utilizarse varios tipos de muestras de tejido para realizar el diagnóstico. Los fibroblastos cutáneos cultivados tienen el mayor grado de actividad de GAA, y el uso de 4-metilumbeliferil-α-D-glucopiranósido como sustrato artificial proporciona una prueba lo suficientemente específica y sensible para detectar hasta un 1-2% de residuos de actividad enzimática. Esta prueba puede distinguir entre los lactantes con la forma infantil clásica de la enfermedad v los niños v adultos con actividad residual. Los lactantes con IOPD tienen menos del 1% de actividad residual; los niños y los adultos tienen actividad residual, pero en general no superan el 30% de la actividad normal promedio<sup>16</sup>. Otros tejidos y células que pueden ser utilizados para realizar el diagnóstico son el músculo, los linfocitos purificados, las células mononucleares y líneas de células linfoides. Sin embargo, históricamente la medición más confiable de GAA se realiza en cultivos de fibroblastos o músculo, debido a la posibilidad de presentar actividad de isoenzimas alternas, por ejemplo la maltasa-glucoamilasa19.

La medición de la actividad GAA en fibroblastos cutáneos es el estándar de diagnóstico. Los fibroblastos cultivados de una biopsia de piel y su uso para el diagnóstico pueden demorar de 4 a 6 semanas, y por lo tanto puede retrasarse significativamente el diagnóstico. La biopsia de tejido muscular, aunque es un método más invasivo, permite evaluar la actividad GAA muscular y el contenido de glucógeno, que se analizará de manera directa y rápida. Sin embargo, el sitio de la biopsia muscular puede afectar los resultados debido a la variabilidad de la acumulación de glucógeno en los diferentes músculos y los distintos tipos de fibras musculares dentro de cada músculo<sup>17</sup>.

Recientemente se han utilizado nuevos métodos para determinar la actividad de la GAA en sangre, que suelen ser adecuados para el cribado neonatal, pero en principio pueden utilizarse como un procedimiento diagnóstico de primera línea en caso de que la obtención o el envío de muestras de sangre o de otros tejidos sean difíciles. Los sistemas múltiples que miden la actividad de varias enzimas lisosomales simultáneamente, ya sea por sonda inmunofluorescente o por espectroscopía, son útiles para realizar un adecuado cribado neonatal<sup>1</sup>.

Ninguno de los procedimientos enzimáticos discrimina de manera confiable personas portadoras no afectadas y no portadoras. La secuenciación directa, en particular utilizando paneles de secuenciación de nueva generación, es un procedimiento de diagnóstico más eficiente y sencillo que los procedimientos enzimáticos. Entre sus ventajas se encuentra la identificación de portadores heterocigotos. El gen que codifica la GAA está localizado en el cromosoma 17q25.2-q25.3 y contiene 19 exones codificantes. La enfermedad presenta una amplia variabilidad genética, con más de 200 variantes asociadas descritas a día de hoy. Ante la sospecha clínica, incluso con resultados poco claros desde el punto de vista enzimático, está indicada la realización de secuenciación directa<sup>1</sup>.

#### **Tratamiento**

Es útil contar con un equipo multidisciplinario liderado por un médico con experiencia en el tratamiento de la EP. Los miembros del equipo deben incluir especialista en enfermedades metabólicas, genetista y bioquímico, además de otros como cardiólogo, neumólogo, neurólogo, fisiatra especialista en patología neuromuscular, intensivista, ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, otorrinolaringólogo, audiólogo y dietista metabólico. Todos los especialistas involucrados en el cuidado de una persona con EP deben tener conocimiento de la enfermedad y de sus amplias manifestaciones y desafíos, incluido el impacto psicológico y emocional de esta devastadora enfermedad en los pacientes y sus familias<sup>20</sup>.

La TRE fue aprobada para uso humano en 2006. Se basa en el concepto de que las enzimas lisosomales recombinantes pueden ser internalizadas por las células a través del receptor de manosa-6-fosfato y luego entregadas a los lisosomas, donde se procesan aún más para reemplazar la función de las hidrolasas deficientes. Con tratamiento específico disponible, hubo interés en agregar la EP a los estudios de cribado

neonatal en la evaluación de recién nacidos, y en marzo de 2015 fue incorporada al tamizaje neonatal habitual en los Estados Unidos<sup>12</sup>.

El beneficio de la terapia se ve afectado negativamente por las respuestas inmunitarias. Casi todos los pacientes con EP desarrollan anticuerpos contra las proteínas exógenas, pero el impacto de la respuesta inmunitaria es particularmente perjudicial en aquellos con IOPD clásica que no producen GAA endógena. Estos pacientes pueden tener material inmunitario de reactividad cruzada negativo y desarrollan altos títulos de anticuerpos asociados con deterioro clínico que a menudo conduce a la muerte, a pesar del TRE. Para estos casos, es posible usar protocolos terapéuticos para la inducción de tolerancia en los pacientes con material inmunitario de reactividad cruzada negativo; el más utilizado es una combinación de rituximab con metotrexato, con o sin gammaglobulinas intravenosas<sup>13</sup>.

El momento de inicio de la TRE es de crucial importancia para su resultado: cuanto antes, mejor. El inicio de la terapia en la IOPD es antes de los 6 meses de edad, idealmente dentro de los primeros días después del nacimiento, y la dosis inicial es de 20 mg/kg a la semana, que pueden aumentarse hasta 40 mg/kg a la semana según la respuesta enzimática. Los beneficios de la TRE incluyen una tasa de mortalidad cinco veces menor en los tratados que en aquellos que no la reciben (cociente de riesgo: 0.21; intervalo de confianza del 95%: 0.11-0.41). En los pacientes tratados, la capacidad vital forzada mejoró rápidamente en los primeros meses de tratamiento (un aumento promedio del 1.4%) y luego regresó gradualmente a la línea de base, seguido de un ligero descenso después de 2 a 3 años. mientras que en los pacientes no tratados se observó una disminución continua. La mejora en el test de la marcha de 6 minutos fue más pronunciada durante los primeros 20 meses de tratamiento y se mantuvo en el tiempo<sup>6</sup>.

El desarrollo de la TRE sin duda fue un gran logro científico y comercial en la historia de la EP. La introducción de la TRE cambió drásticamente el curso natural de la enfermedad en los lactantes y resultó en una supervivencia mucho más larga. Son promisorios los resultados de los estudios de terapia génica con adenovirus adenoasociados, que han logrado mejorar el compromiso muscular en ratones KO por vía hepática, que puede ser una fuente de GAA secretada para la corrección cruzada del compromiso del músculo esquelético. Los vectores retrovirales, como los lentivirus, se han utilizado con éxito *in vitro* en líneas celulares deficientes en GAA e *in vivo* en ratones KO. Sin

embargo, la preocupación sobre la seguridad de los vectores retrovirales en los estudios clínicos se mantiene, ya que puede integrarse en el genoma en sitios aleatorios, con el consiguiente riesgo de generación de defectos en los genes subyacentes. Además, las repeticiones terminales largas en los extremos del genoma viral podrían promover la expresión de oncogenes cercanos<sup>14</sup>.

# **Conclusiones**

La EP es una enfermedad rara de depósito cuya afectación cardiaca se presenta principalmente en las formas infantiles. El cardiólogo debe conocer las manifestaciones típicas para realizar un diagnóstico de sospecha e identificar las posibles complicaciones asociadas.

Los incansables esfuerzos científicos en los últimos 60 años nos han permitido mejorar el proceso de identificación y diagnóstico de la EP en sus diferentes formas de presentación. Se han logrado importantes avances en el cribado neonatal y en el diagnóstico molecular y genético de la enfermedad, identificando múltiples mutaciones causales. Desde el año 2006, con la introducción y el uso clínico de la TRE, se ha modificado de manera significativa el curso de la enfermedad, con buenos resultados clínicos, mejorando la calidad de vida y los síntomas, y en general aumentando la sobrevida de los pacientes con IOPD o LOPD. A día de hoy, se han documentado promisorios resultados de la terapia génica, que constituye la frontera de la investigación en esta enfermedad.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

# Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

# **Bibliografía**

- 1. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet. 2008;372:1342-53.
- Soliman OII, Van Der Beek NAME, Van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, Van Dalen BM, et al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. J Intern Med. 2008:264:333-9.
- Pompe J. Over idiopatische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneeskd. 1932;76:304.
- Bischoff G. Zum klinischen Bild der Glykogen-SpeicherungsKrankheit (Glykogenose). Zeitschrift fur Kinderheikd. 1932;52:722.
- Putschar W. Uber angeborene GlykogenspeicherKrankheit des Herzens. "Thesaurismosis glycogenica (v. Gierke)". Beitr Path Anat. 1932;90:222.
- Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. Neurotherapeutics. 2018;15:928-42.
- Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. Eur J Intern Med. 2008:19:57-9.
- Galeotti A, De Rosa S, Uomo R, Dionisi-Vici C, Deodato F, Taurisano R, et al. Orofacial features and pediatric dentistry in the long-term management of infantile Pompe disease children. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:329.
- Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S. Schwere chronische respiratorische insuffizienz bei adulter glykogenose typ II (morbus Pompe): Erfolgreiche therapie mittels enzymersatz. Med Klin. 2007;102:570-3.
- Winkel LPF, Hagemans MLC, Van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005;252:875-84.
- Van den Hout HMP, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The BTT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003;112:332-40.
- Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol. 2019;39:12-24.
- Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. Ann Transl Med. 2019;7:284.
- Boentert M, Florian A, Dräger B, Young P, Yilmaz A. Pattern and prognostic value of cardiac involvement in patients with late-onset Pompe disease: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18:91.
- Forsha D, Li JS, Smith PB, Van Der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. Genet Med. 2011;13:625-31.
- Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease muscle biopsy vs blood-based assays. JAMA Neurol. 2013;70:923-7.
- Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, et al. Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a Canadian Expert Panel. Can J Neurol Sci. 2016;43:472-85.
- Cupler EJ, Berger Kİ, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve. 2012;45:319-33.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8:267-88
- Van Der Ploeg AT, Reuser AJJJ, Fayssoil A, Nair V, Belanger EC, Veinot JP, et al. Ann Transl Med. 2019;39(4):1–7.