

CASUÍSTICA**ALBUMINURIA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE MORQUIO TIPO A. REPORTE DE UN CASO***ALBUMINURIA IN PATIENT WITH MORQUIO TYPE A DISEASE. A CASE REPORT*

Sebastián P. Jaurretche

Centro de Neurociencias Los Manantiales. Grupo Gamma. Rosario, Argentina

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (2) Pág.103-107

RESUMEN

La Enfermedad de Morquio (MPS IV-A) es producida por dos defectos enzimáticos diferentes. Desde que la terapia de sustitución enzimática (TSE) se encuentra disponible para algunas EDL y en desarrollo para otras, este grupo de patologías han despertado un gran interés en la comunidad científica debido a que la misma parecería una alternativa terapéutica prometedora para cambiar el curso evolutivo de los pacientes afectados. Se presenta un caso con presencia de albuminuria.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Morquio; albuminuria; enfermedades por almacenamiento lisosomal

ABSTRACT

Morquio's disease (MPS IV-A) is produced by two different enzymatic defects. Since enzymatic replacement therapy (ERT) is available for some LDD and others under development, this group of diseases have created great interest within the scientific community due to the fact that promising therapeutic alternative will be available to change disease course of affected patient. We present a case with albuminuria.

KEYWORDS: Morquio syndrome; albuminuria; lysosomal storage diseases

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) se producen por el déficit de enzimas específicas intraliosomales o del sistema de proteínas transportadoras, del núcleo al citoplasma, encargadas del catabolismo de macromoléculas situadas en el interior de los lisosomas. Todas las EDL son patologías de origen genético, es decir, producidas por mutaciones en el gen que codifica la información para la síntesis de dichas enzimas lisosomales. La herencia es autosómica recesiva en todas, excepto en la Enfermedad de Fabry, la Mucopolisacaridosis tipo II (o enfermedad de Hunter), y la más recientemente descrita Enfermedad de Danon, ligadas al cromosoma X. El defecto enzimático produce un acúmulo progresivo del sustrato no metabolizado en diferentes tejidos, lo que conduce a enfermedades crónicas, multiorgánicas y progresivas. En las EDL, la vía metabólica interrumpida y, por ende, el sustrato acumulado, determinan las características del daño y disfunción celular, los diferentes fenotipos, el curso clínico e incluso, se utilizan para su clasificación en diferentes tipos. En las Mucopolisacaridosis (MPS) se produce depósito de glucosaminoglicanos (mucopolisacáridos) predominantemente en células del tejido conectivo. La clasificación de las MPS, se basa en el defecto enzimático (once enzimas diferentes) y los fenotipos característicos. La Enfermedad de Morquio

(MPS IV-A) es producida por dos defectos enzimáticos diferentes. Desde que la terapia de sustitución enzimática (TSE) se encuentra disponible para algunas EDL y en desarrollo para otras, este grupo de patologías han despertado un gran interés en la comunidad científica debido a que la misma parecería una alternativa terapéutica prometedora para cambiar el curso evolutivo de los pacientes afectados.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años de edad derivada a consulta Nefrológica por presentar albuminuria como hallazgo casual en laboratorio de rutina. Durante el interrogatorio se recuperaron antecedentes de retraso del crecimiento sin diagnóstico establecido del mismo, hipotiroidismo, historia de dolor abdominal recurrente desde la infancia, crisis de broncoespasmo a repetición, fatiga fácil ante esfuerzos mínimos. Se encontraba en tratamiento con: trimebutina 400 mg/día, lansoprazol 30 mg/día, levotiroxina 25 mg/día, agonistas beta2 inhalados SOS. Examen físico: signos vitales conservados, Talla: 98 cm, Peso: 26 Kg, intelecto conservado, facie tosca, anomalías en la implantación dentaria, cuello corto, tórax en tonel, abdomen globuloso, deformidades osteoarticulares en columna (destacándose giba lumbar), miembros superiores e inferiores con hiperlaxitud articular. Laboratorio: albuminuria 102 mg/24 hs, el resto sin alteraciones. Se confirma la presencia de albuminuria en una segunda muestra de orina (valor: 105 mg/día).

Ante la presencia de un fenotipo tan particular, en una paciente sin diagnóstico confirmado del mismo, se interroga sobre antecedentes familiares y se recupera el antecedente de una hermana de 36 años de edad con fenotipo similar, agregando la misma además, cirugía de descompresión medular al año de vida por inestabilidad atlo-axoidea, pero sin albuminuria. Un tercer hermano varón de 40 años de edad no presenta fenotipo similar.

Se decide no realizar punción-biopsia renal por presentar la paciente función renal normal, presión arterial normal y ningún otro hallazgo clínico ni de laboratorio de enfermedad renal, excepto albuminuria positiva. Se prescribe enalapril en dosis de 5 mg/día en única dosis nocturna

dando pautas de alarma respecto a episodios de hipotensión y como prevenirlos. Se indican además medidas higiénico-dietéticas de nefroprotección. Por sospecha de MPS se cita a la hermana de la paciente para evaluación en próxima consulta.

A los siete días de la primera consulta se evalúa nuevamente a la paciente y a su hermana confirmando la presencia de fenotipo compatible con MPS (**ver Figura 1**), por lo que se toman muestras de sangre y orina para dosaje de Glucosaminoglicanos (GAGs) y de gotas de sangre en papel de filtro para eventual dosaje enzimático.

Figura 1



No se pudieron dosar GAGs en sangre por defectos pre analíticos en las muestras y se encontraron trazas de Keratán y Condroitín sulfato en orina de ambas pacientes por método colorimétrico. Se ordena entonces dosaje de actividad enzimática de múltiples sulfatasas resultando todos normales a excepción de la actividad galactosa-6-sulfatasa (N-acetylgalactosamina-6-sulfato sulfatasa) que resultó reducida en valores de 1,0 $\mu\text{mol/l/20}$ hs y 1,2 $\mu\text{mol/l/hs}$ en el caso índice y su hermana respectivamente, confirmando el diagnóstico de MPS IV-A. El estudio se realizó por método fluorométrico en laboratorio de referencia.

Se indica inicio de TSE con Elosulfase-alfa a dosis de 2 mg/kg/semana endovenosa (EV) el cual a la fecha no fue autorizado por su cobertura social. Se solicita además scan óseo corporal con Rx (se constata disostosis múltiple), RMN de SNC (sin alteraciones) y columna cervico-dorso-lumbo-sacra (estrechamientos medulares en todos los segmentos), examen fonoaudiológico (disminución de la capacidad auditiva de tipo neurosensorial bilateral), examen oftalmológico (pendiente a la fecha), Ecocardiograma DOPPLER (válvula

aórtica trivalva, el resto sin alteraciones), densitometría ósea de cadera y columna lumbar (osteoporosis), ecografía abdominal (normal), polisomnografía (pendiente) y espirometría (patrón restrictivo).

A los sesenta días de la primer consulta la paciente caso índice acude a control refiriendo buena tolerancia a enalapril y con albuminuria menor a 30 mg/día en informe de laboratorio el cual es confirmado en una segunda muestra. La paciente persiste con albuminuria negativa en orina al momento de la confección del presente reporte, luego de cuatro meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de MPS IV-A (OMIM #253000) es una EDL de herencia autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen que codifica para la enzima lisosomal N-acetylgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (GALNS), de localización 16q24.3, lo que conduce a una reducción o ausencia del catabolismo de dos glucosaminoglicanos: el Condroitín sulfato y el Keratán sulfato¹⁻². Su incidencia en la población general es de 1/200 000, aunque se han reportado desde 1/76 000 nacidos vivos en el norte de Irlanda hasta 1/640000 en el oeste de Australia³. El grado de compromiso orgánico, la presencia de signos y síntomas a edad temprana y la estatura menor a 120 cm inclinan a pensar en un fenotipo clásico o severo en la paciente descrita, características que lo distinguen de los fenotipos atenuados². Debido a que el Keratán sulfato y Condroitín sulfato son el mayor componente de proteoglicanos en cartílagos y huesos, la manifestación más evidente de la MPS IV-A será la displasia esquelética (o disostosis múltiple), una característica compartida entre todas las MPS aunque con diferencias en la presentación clínica³. La hiperlaxitud articular y el cuello corto presente en el examen físico fueron hallazgos importantes para sospechar MPS IV como diagnóstico, ya que es un componente característico de esta MPS que la diferencia de las demás. De todas maneras el hecho que confirma el diagnóstico de certeza de MPS IV A es, además de la actividad GALN reducida, el dosaje de actividad enzimática normal de otras sulfatasas, con lo cual se descartan otras MPS, incluso de MPS IV-B. Tanto la Enfermedad de Morquio como la MPS VI (Maroteaux-Lamy) son las únicas MPS

sin compromiso cognitivo⁴⁻⁵, como es el caso de la paciente descrita, aunque algunos reportes actuales pongan en controversia tal aseveración⁶. Las manifestaciones no relacionadas al sistema osteoarticular más frecuentemente descritas en la MPS IV-A son el compromiso respiratorio, compresión medular espinal, enfermedad cardíaca, alteraciones visuales y auditivas, anomalías dentarias y menos frecuentemente hepatomegalia⁷, varias de ellas presentes en nuestra paciente pero no hay reportes de casos de compromiso nefrológico in vivo en la Enfermedad de Morquio. El compromiso glomerular, por depósito de sustrato acumulado, se encuentra demostrado en autopsias de pacientes afectados (**ver Figura 2**)⁸, lo cual podría explicar el origen de la albuminuria en nuestra paciente.

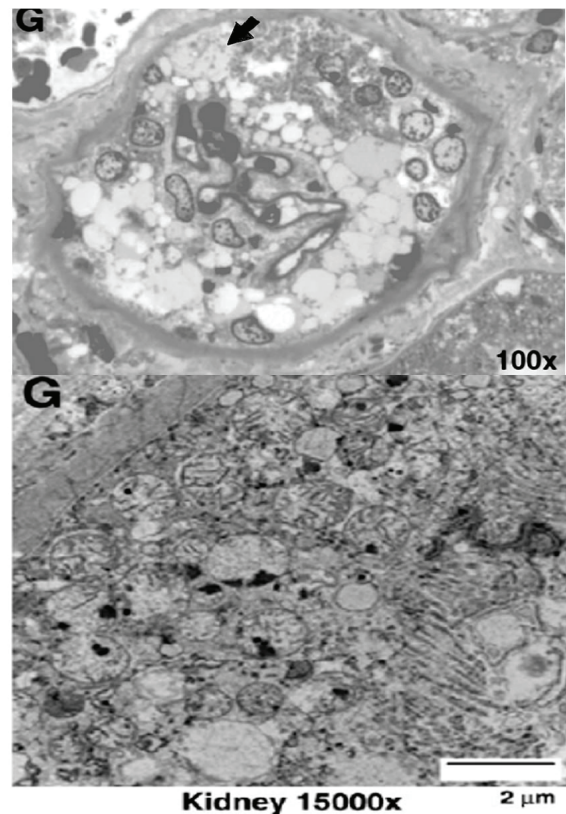


Fig.2 Autopsia de paciente afectado por MPS IV-A. Parénquima renal. A la izquierda, microscopía óptica: células espumosas (histiocitos hipertrofiados con múltiples vacuolas citoplasmáticas) y macrófagos vacuolados predominantemente en el espacio de Bowman por la presencia de material de depósito. A la derecha, microscopía electrónica: presencia de cuerpos lamelares⁸.

La fisiopatología glomerular (fundamentalmente del podocito), del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y mediadores relacionados con injuria y progresión del compromiso renal en las EDL se encuentra bien establecida en la Enfermedad de Fabry, patología en la que el médico nefrólogo juega un rol fundamental en su diagnóstico y seguimiento y, en menor medida, en la Enfermedad de Gaucher, pero no así en el resto de las mismas.

El caso descripto refuerza la importancia del bloqueo farmacológico del SRAA y de las medidas higiénico-dietéticas de nefroprotección en las nefropatías proteinúricas, incluso en las cua-

les aún se desconoce en profundidad su fisiopatología. Una biopsia renal en nuestro caso clínico hubiera aportado datos de relevancia respecto a la densidad y localización de los depósitos de sustratos o lesiones histopatológicas asociadas, pero por lo expuesto en el desarrollo del caso clínico, en adición a la buena respuesta de la paciente al tratamiento esa conducta se mantiene expectante. Se reevaluará tal conducta a futuro de acuerdo a la evolución de la paciente. El presente es el primer reporte de albuminuria en pacientes con MPS IV-A, serán necesarios más esfuerzos para determinar el rol del compromiso nefrológico en dicha enfermedad.

Tipo	Epónimo	Enzima deficiente	GaG acumulado
MPS I grave	Enfermedad de Hurler	α -L-iduronidasa	DS, HS
MPS I atenuada	Enfermedad de Scheie	α -L-iduronidasa	DS, HS
MPS I intermedia	Enfermedad de Hurler-Scheie	α -L-iduronidasa	DS, HS
MPS II grave	Enfermedad de Hunter	Iduronato sulfatasa	DS, HS
MPS II atenuada	Enfermedad de Hunter	Iduronato sulfatasa	DS, HS
MPS III A	Enfermedad de Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatasa	HS
MPS III B	Enfermedad de Sanfilippo B	N-acetil- α -glucosaminidasa	HS
MPS III C	Enfermedad de Sanfilippo C	Acetil CoA: α -glucosaminidotransferasa	HS
MPS III D	Enfermedad de Sanfilippo D	N-acetilglucosamina 6 sulfatasa	HS
MPS IV A	Enfermedad de Morquio A	Galactosamina-6-sulfatasa	QS, CS
MPS IV B	Enfermedad de Morquio B	Galactosidasa β	QS
MPS VI	Síndrome de Marotiaux-Lamy	Galactosamina 4-sulfatasa (arilsulfatasa β)	DS
MPS VII	Enfermedad de Sly	Glucuronidasa β	DS, HS

Tabla 1. Abreviaturas: GaG: glucosaminoglicano. DS: dermatán sulfato. HS: heparan sulfato. QS: queratan sulfato. CS: condroitin sulfato.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que

presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2001, p. 3421-52.
- 2) Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:32.
- 3) Leadley RM, Lang S, Misso K, Bekkering T, Ross J, Akiyama T, et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:173.
- 4) Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin DK, et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol.* 2014;43(3):359-69.
- 5) Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):54-64.
- 6) Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVA). *J Inher Metab Dis.* 2013;36(2):323-8.
- 7) Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):11-25.
- 8) Yasuda E, Fushimi K, Suzuki Y, Shimizu K, Takami T, Zustin J, et al. Pathogenesis of Morquio A syndrome: an autopsied case reveals systemic storage disorder. *Mol Genet Metab.* 2013;109(3):301-11.

Recibido en su forma original: 30 de noviembre de 2015
En su forma corregida: 15 de marzo de 2016
Aceptación final: 17 de marzo de 2016
Dr. Sebastián P. Jauretche
Centro de Neurociencias Los Manantiales. Grupo Gamma.
Rosario, Argentina
E-mail: sebastianjauretche@hotmail.com