

Enfermedades por depósito lisosomal. Diagnóstico a partir de lesiones cutáneas

Lysosomal storage diseases, diagnosis from skin lesions

Paula Carolina Luna,¹ María Eugenia Abad,² Paula Boggio,³ Alexander Moreno Figueredo,⁴ Marina Salgo,⁵ Andrea Schenone,⁶ Hernán Amartino,⁷ Juan Manuel Politei,⁸ Graciela Serebrinski,⁹ Mercedes Lidia Hassan¹⁰ y Margarita Larralde¹¹

RESUMEN

Las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) son un grupo heterogéneo de más de 40 dolencias genéticas, debidas a la deficiencia de diversas enzimas encargadas de metabolizar sustancias dentro de los lisosomas. Estas macromoléculas se depositan dentro de las organelas de múltiples órganos y dan lugar a diversos signos y síntomas.

Muchas de estas enfermedades tienen manifestaciones cutáneas, e incluso en algunas oportunidades es el dermatólogo quien sospecha el diagnóstico a partir de las lesiones en piel.

En el presente trabajo se describen 8 pacientes con EDL, diagnosticados en nuestro servicio entre 2009 y 2010, en los cuales las lesiones en piel fueron la clave para arribar al diagnóstico.

Cinco pacientes presentaban enfermedad de Fabry (un varón y 4 mujeres), uno mucopolisacaridosis 2 (sexo masculino), uno beta-manosidosis (sexo masculino) y el último galactosialidosis (sexo femenino). Los angioqueratomas fueron la manifestación cutánea más frecuente, y la clave diagnóstica en los pacientes con Fabry, el paciente con manosidosis y la paciente con galactosialidosis, mientras que la lesión en piel que llevó a sospechar mucopolisacaridosis 2 fueron manchas mongólicas aberrantes, algunas lenticulares, que comprometían el tronco.

En cuatro pacientes el diagnóstico se confirmó por estudios enzimáticos en gota de sangre en papel de filtro, leucocitos y/u orina. En cinco pacientes (uno de los cuales ya había sido diagnosticado de forma bioquímica) se realizó estudio molecular. En todos los pacientes se hicieron los estudios complementarios necesarios para evaluar extensión del compromiso extracutáneo y necesidad de tratamiento específico (en aquellos pacientes en los cuales su enfermedad de base dispone de terapia de reemplazo enzimático). En uno de los pacientes con Fabry se inició terapia específica.

El interés de nuestro trabajo radica en mostrar distintas EDL en las cuales el rol del dermatólogo fue fundamental para arribar al diagnóstico, resaltando no sólo el interés académico de estas infrecuentes patologías sino también la posibilidad de brindarles a los pacientes, en muchos de estos casos, un tratamiento específico (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 221-229).

Palabras clave:

enfermedades por depósito lisosomal, manifestaciones cutáneas.

ABSTRACT

Lysosomal-storage disorders are a group of more than 40 heterogeneous hereditary diseases due to the deficiency of various lysosomal enzymes, in charge of the metabolism of macromolecules, with accumulation of the undigested substances inside those organelles throughout several organs, deriving in the multiple symptoms and signs of these diseases.

A great number of these diseases may have cutaneous lesions, and in many cases the dermatologist may be the one to suggest the diagnosis.

We describe eight patients with lysosomal storage diseases diagnosed at our hospital during 2009 and 2010, on whom the cutaneous lesions were the clue to the diagnosis.

Keywords:

lysosomal storage disorders, cutaneous manifestations.

Five patients were diagnosed as Fabry's disease (1 male and 4 females), one as mucopolisaccharidosis 2 (male), one as mannosidosis (male) and the last one as galactosylidosis (female). Angiokeratomas were the most frequent cutaneous manifestation, and the key to the diagnosis in Fabry's, beta mannosidosis and galactosylidosis, while aberrant and lenticular mongolian spots on the trunk led us to the diagnosis of mucopolisaccharidosis 2.

On four patients the diagnosis was confirmed by biochemical work-up. On five patients (one of them had already been confirmed with biochemistry) a genetic study was also performed.

On all the patients studies were performed to evaluate the extension of the systemic disease and the need of a specific treatment (for those diseases where it is available). One of the patients with Fabry's disease started the treatment soon after the diagnosis.

We would like to emphasize the fundamental role of the dermatologist in diagnosing these diseases, stressing not only the academic importance of these rare diseases but also the possibility of starting in many of them specific enzyme replacement treatment (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 221-229).

Fecha de recepción: 25/10/2010 | **Fecha de aprobación:** 18/11/2010

Introducción

Los lisosomas son organelas intracelulares que contienen en su interior las enzimas responsables de la degradación de distintos tipos de compuestos, como los mucopolisacáridos, los esfingolípidos y las glicoproteínas. La deficiencia parcial o completa de estas enzimas lleva a la acumulación progresiva de los sustratos no degradados en los distintos órganos afectados.¹ Las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) son un grupo de errores innatos del metabolismo, cada uno causado por un déficit enzimático particular² que, en conjunto, presentan una incidencia estimada de entre 1.500 a 7.000 recién nacidos.¹ Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas, de herencia predominantemente autosómica recesiva (excepto la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis 2, que son ligadas al X). Por lo general presentan compromiso de múltiples órganos con distinto grado de severidad. Si bien cada una de estas enfermedades tiene características particulares, en su conjunto las EDL suelen presentar distinto tipo de afección multisistémica, que dependerá del grado y el tipo de órgano afectado.³ Muchas de éstas se manifiestan con síntomas neurológicos, cardíacos, hepáticos, renales y articulares, entre otros.⁴ La piel está afectada en muchas de estas entidades. Se han descrito numerosas manifestaciones cutáneas. Si bien pocas manifestaciones dermatológicas son patognomónicas de estas enfermedades, ciertos fenotipos (como los angioqueratomas de disposición en bañador o cierto tipo especial de manchas mongólicas) son altamente evocativos de estas entidades y deben despertar la sospecha clínica.⁵ El advenimiento de nuevas tecnologías aplicadas a la terapéutica, como el desarrollo de terapia de reemplazo enzimático (TRE), ha renovado el interés en el diagnóstico, ya que se les puede brindar a algunos pacientes una terapéutica específica.

¹ Dermatóloga. Médica de planta del Hospital Alemán y cursista de Dermatología Pediátrica del Hospital Ramos Mejía

² Dermatóloga pediatra, Servicio de Dermatología del Hospital Alemán y Sección Dermatología Pediátrica del Hospital Ramos Mejía

³ Médica asistente, Sección Dermatología Pediátrica, Hospital Ramos Mejía

⁴ Médico de la carrera de Especialista en Dermatología, UBA

⁵ Neuróloga pediátrica, Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN)

⁶ Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN)

⁷ Neurólogo pediátrico. Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Austral

⁸ Neurólogo, Hospital Fernández

⁹ Laboratorio de Biología y Patología Molecular (LBPM), Buenos Aires

¹⁰ Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Ramos Mejía

¹¹ Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán y de la Sección Dermatología Pediátrica del Hospital Ramos Mejía
Correspondencia: Paula C. Luna, Arenales 2557, P 1º A, CP 1828, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
paulacarolinluna@gmail.com

En el presente trabajo se describen ocho pacientes con distintas enfermedades de depósito lisosomal, a cuyo diagnóstico se arribó a partir de las lesiones cutáneas.

Paciente 1, mucopolisacaridosis 2

Paciente de 1 año y 10 meses de edad, sexo masculino, nacido de padres no consanguíneos, oriundo de China, residente en la Argentina desde un mes previo a la consulta, es derivado del Servicio de Pediatría del Hospital Ramos Mejía por presentar máculas hiperpigmentadas en el dorso.

Al examen físico se observó macrocefalia, facie levemente tosca, leves contracturas articulares, abdomen globuloso donde se palpaban visceromegalias, evidenciándose además hernia inguinal bilateral. Presentaba retraso motor (el paciente sólo hacía trípode) y marcado retraso del lenguaje. Al examen físico dermatológico presentó hiperpigmentación azul pizarra (correspondiente a melanocitosis dérmica) (foto 1) que se extendía desde la región sacra hasta ambos hombros. Presentaba también algunas lesiones que llegaban hasta la región anterior del abdomen. Las lesiones eran grandes máculas acompañadas de lesiones de similares características pero más pequeñas, lenticulares, en similares localizaciones. Con la sospecha de una enfermedad de depósito lisosomal se solicitaron exámenes de laboratorio, que mostraron: iduronato sulfatasa de 0,2 mol/l/h (valor normal mayor de 15) y una excreción de mucopolisacáridos aumentada en orina. Con el diagnóstico de mucopolisacaridosis 2 (MPS2) se realizó tomografía axial computada (TAC) de cerebro, radiografía de tórax y huesos largos, ecografía abdominal que mostraba hepatoesplenomegalia y evaluación cardiológica con electro y ecocardiogramas dentro de parámetros normales. Dado que se trataba de una enfermedad de depósito lisosomal para la cual existe en la actualidad tratamiento específico, se decidió su derivación al hospital de día del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, para completar su estadificación e iniciar TRE.

Paciente 2, galactosialidosis

Paciente de 26 años, sexo femenino, nacida de padres no consanguíneos, oriunda de Perú, derivada del Servicio de Neurología del Hospital Ramos Mejía por la presencia de lesiones papuloides eritemato-violáceas levemente hiperqueratósicas. La paciente tenía antecedentes familiares negativos y se encontraba en seguimiento por la Sección Movimientos Anormales del Servicio de Neurología.

Al examen físico presentaba talla baja, facie tosca, hipertricosis generalizada, angioqueratomas predominantemente en área de bañador (desde la cintura hasta los muslos) (foto 2), con algunas lesiones aisladas en mucosa oral, palmas y plantas y prominencias óseas.

Se realizó biopsia de las lesiones cutáneas, que confirmaron

Foto 1. Melanocitosis dérmica extensa en paciente con MPS2.

Foto 2. Angioqueratomas en cara lateral del muslo. Paciente con galactosialidosis.

el diagnóstico de angioqueratomas. Con el diagnóstico clínico de angioqueratoma corporis diffusum se solicitó laboratorio metabólico con estudios enzimáticos sanguíneos y urinarios, arribándose al diagnóstico de galactosialidosis. Se realizó microscopía electrónica de piel, donde se observaron depósitos radiolúcidos endoteliales. Se pidió evaluación por oftalmología, otorrinolaringología, traumatología, endocrinología, cardiología, hematología, TAC de cerebro y ecografía abdominal, todos dentro de parámetros normales. Dado que no existe tratamiento específico para esta patología, se inició tratamiento sintomático de sus manifestaciones neurológicas y la paciente decidió regresar a su país de origen.

Paciente 3, beta-manosidosis

Paciente de 29 años, hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares de importancia, con antecedentes personales de retraso mental global, hiperactividad y agresividad, es derivado a nuestro hospital para el estudio de lesiones papuloides, eritemato-violáceas, algunas verrugosas, generalizadas. Al examen físico el paciente presentaba facie peculiar, talla baja, lesiones papuloides, hiperqueratósicas, eritemato-violáceas distribuidas predominantemente en raíz de muslos, glúteos y genitales (foto 3), acompañadas de lesiones más tenues en dorso, palmas y plantas. Las lesiones fueron apareciendo lentamente durante los últimos 10 años. Presentaba además telangiectasias en pabellones auriculares y en mucosa oral. A nivel ocular se observaban tortuosidades vasculares. Se realizó biopsia de las lesiones cutáneas, confirmándose el diagnóstico de angioqueratoma.

Dadas las características clínicas del paciente (retraso mental y angioqueratoma corporis diffusum) se solicitó laboratorio metabólico (sangre y orina), donde se arribó al diagnóstico de beta-manosidosis. Se realizó evaluación oftalmológica, otorrinolaringológica, hematológica, todas dentro de parámetros normales. Dado que no existe, hasta la actualidad, tratamiento específico para esta patología, se llevó a cabo tratamiento sintomático de sus manifestaciones neurológicas.

Pacientes 4 a 8, enfermedad de Fabry

Paciente de 7 años, sin antecedentes familiares de importancia, consultó por la presencia de lesiones papuloides, aplanadas, eritemato-violáceas en cara posterior de ambas piernas; las mismas tenían más de un año de evolución y eran asintomáticas. Al examen físico se constataron lesiones similares en el ombligo (foto 4). Al interrogatorio dirigido refería diarrea y dolor abdominal frecuente (que había sido diagnosticado como dolor abdominal recurrente de probable origen psicógeno), fiebre recurrente sin foco y crisis de dolor agudo en manos y pies, especialmente posteriores al ejercicio.

Con el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Fabry se realizó dosaje enzimático en gotas de sangre en papel de filtro,

Foto 3. Angioqueratomas en dorso de pene y escroto. Paciente con beta-manosidosis.

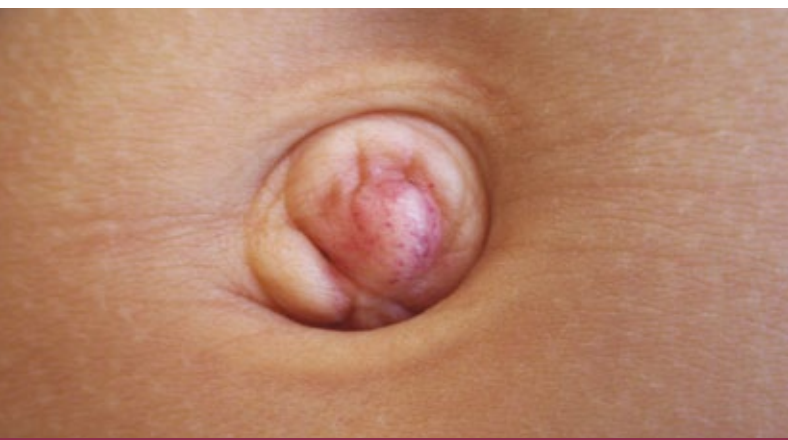


Foto 4. Angioqueratomas umbilicales en paciente hemicigota con enfermedad de Fabry.



Foto 5. Angioqueratomas en vulva en paciente heterocigota con enfermedad de Fabry.

que demostró niveles bajos de alfa-galactosidasa A. El estudio se complementó con el análisis genético, que evidenció una mutación W399X en el gen de Fabry (GLA), demostrándose una mutación TGA (codón de stop) en lugar de TGG en el codón 399. Se confirmó de esta manera el diagnóstico de enfermedad de Fabry.

Se realizó evaluación por oftalmología, donde se constató catarata posterior (catarata de Fabry), neurología con RNM normal, Quantitative Sensitive Testing (QST) (para evaluar conducción de fibra fina) normal, otorrinolaringología con audiometría tonal normal, nefrología con laboratorio completo y ecografía renal normales. Se decidió entonces iniciar TRE con Fabrazyme® a 1 mg/kg peso cada 14 días. Luego de 4 dosis sin reacciones adversas y debido a razones de abastecimiento de la medicación, se debió rotar a Replagal® 0,2 mg/kg, con muy buena tolerancia al mismo.

En el *screening* de los familiares, por medio del estudio de la mutación, se arribó al diagnóstico de enfermedad de Fabry en cuatro pacientes, todas del sexo femenino. Las mismas eran la madre, las dos tías maternas y una prima del caso índice. Todas fueron evaluadas dermatológicamente, encontrándose angioqueratomas vulvares en ambas tías (foto 5). Además, se realizó evaluación por oftalmología, nefrología, cardiología, neurología y otorrinolaringología. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Sobre la base del estudio de extensión de la enfermedad, dos de las pacientes se encuentran en plan de iniciar TRE en el corto plazo.

Discusión

Como se mencionó en la introducción, las EDL son enfermedades hereditarias extremadamente infrecuentes, que se manifiestan con múltiples síntomas sistémicos y que en algunas oportunidades pueden comprometer la piel.⁶ Es un

grupo heterogéneo de enfermedades que si bien comparten rasgos clínicos en común, cada una tiene sus particularidades clínicas secundarias al déficit enzimático puntual y al sustrato acumulado.

De las casi 50 enfermedades por depósito reconocidas, se ha descrito compromiso cutáneo en al menos 13 de ellas (tabla 2). Está más allá del objetivo del presente trabajo el describir en profundidad todas estas patologías y se hará énfasis sólo en las vistas en nuestros pacientes. Algunas de las lesiones cutáneas son compartidas por distintas EDL. Tal es el ejemplo de las manchas mongólicas aberrantes y progresivas y de los angioqueratomas generalizados (angioqueratoma corporis diffusum).

Un tipo especial de manchas mongólicas aberrantes, que se diferencian de las habitualmente observadas en los neonatos, por ser lesiones muy extensas que incluso pueden comprometer la cara anterior del abdomen, son progresivas y no involutivas,⁷ y se acompañan de lesiones lenticulares,⁸ han sido descritas en 4 tipos distintos de EDL. En nuestro caso ésta fue la manifestación cutánea clave para el diagnóstico de MPS2, pero también se las ha descrito en la gangliosidosis 1 (GM1), en la mucopolisacaridosis 1 (MPS1) y en la mucopolisacaridosis II.⁹

Entre las hipótesis que intentan explicar esta asociación, Hanson *et al.*⁸ postulan que dado que el heparán sulfato se une con gran afinidad al receptor del factor de crecimiento neural (NGF), éste quedaría libre, y como los melanocitos también presentan receptores para esta sustancia, produciría una detención de su migración en la dermis, dándole a la piel afectada, por el efecto Tyndall, ese color azulado.⁴

La MPS2 es una EDL del grupo de las mucopolisacaridosis. Éstas son errores del metabolismo de los glicosaminoglicanos con acumulación directa de estas macromoléculas dentro de los lisosomas por distintos déficits enzimáticos.¹⁰ Clínicamente, todos los tipos comparten algunas caracte-

TABLA 1

	Sexo	Edad	AK	GI	Cardio	Oftalmo	AP	QST	SNC	Renal	ORL	TTO
1	♂	7	Sí	Sí	No	Sí, catarata	Sí	Alt	No	No	Sí	Sí
2	♀	34	No	No	No	Sí, CVerticil	Sí	SP	No	No	Sí	No
3	♀	36	Sí	No	No	Sí, CVerticil	Sí	Alt	No	No	No	En plan de inicio
4	♀	38	Sí	No	Sí, BRD	Sí, CVerticil	Sí	SP	No	No	No	En plan de inicio
5	♀	7	No	No	No	No	No	SP	No	No	No	No

Abreviaturas

AK: angioqueratomas

Alt: alterado

AP: acroparestesias

BDR: bloqueo de rama derecha

CVerticil: córnea verticilata

Cardio: cardiológicas

GI: gastrointestinal

Oftalmo: oftalmológicas

ORL: otorrinolaringología

QST: evaluación sensorial periférica

SNC: sistema nervioso central

SP: sin particularidades

TTO: tratamiento.

terísticas: compromiso multisistémico con afección cardiovascular, pulmonar, esquelética, ocular, hepática y del sistema nervioso.

La MPS2 presenta una herencia ligada al cromosoma X y sus manifestaciones clínicas se deben al déficit de la enzima iduronato-2 sulfatasa, con el sucesivo depósito de heparán y dermatán sulfato en los tejidos.¹¹ Desde el punto de vista dermatológico, el grupo de las MPS suele desarrollar progresivamente piel engrosada, que no puede plegarse.¹⁰ Además, es posible que presente hipertriosis y una facies tipo gárgola.¹² Otra lesión dermatológica puede evidenciarse en la MPS2 (o síndrome de Hunter): se trata de pápulas o nódulos, firmes, color piel normal a blanquecinas y brillantes denominadas *pebbling* o “empedrado”.¹³ Por lo general, estas lesiones se localizan de forma simétrica en dorso y miembros, y van apareciendo paulatinamente. Histopatológicamente, las pápulas muestran en la dermis reticular profunda material metacromático con azul de toluidina. Se postula que la fisiopatogenia sería secundaria a la coalescencia de las vacuolas citoplasmáticas con posterior ruptura y liberación del material intravacuolar.¹⁴ Si bien se han observado cambios similares en un paciente con MPS1,¹³ este “empedrado” debe sugerir el diagnóstico de MPS2. En este grupo de MPS también se han descrito manos y pies con cambios esclerodermiformes. Afortunadamente la MPS2 cuenta en la actualidad con tratamiento enzimático de reemplazo específico a través del aporte de la enzima iduronato-2-sulfatasa (Elaprase®).¹⁵

Otra manifestación cutánea compartida por distintas EDL, y que fue clave para arribar al diagnóstico en la mayoría de nuestros pacientes, es el angioqueratoma corporal difuso (ACD). Antes sinónimo de enfermedad de Fabry, es considerado en la actualidad un fenotipo compartido por diversas EDL, entre las cuales también encontramos a la galactosialidosis,¹⁶ a la beta-manosidosis¹⁷ (como en los pacientes descritos en nuestro trabajo), a la aspartilglucosaminuria,¹⁸ a la GM1,¹⁹ a la fucosidosis tipo 2²⁰ y a la enfermedad de Kanzaki.²¹

La enfermedad de Fabry es la segunda EDL en frecuencia (luego de la enfermedad de Gaucher), de herencia ligada al cromosoma X, caracterizada por el desarrollo progresivo de síntomas secundarios al depósito de globotriaoilceramida en los endotelios de los distintos órganos.²² Se inicia por lo general en la edad pediátrica con síntomas poco característicos como diarrea y dolor abdominal recurrente (secundarios al compromiso de los vasa nervorum intestinales), hipohidrosis y fiebre sin foco – debida a la mala termorregulación– y acroparestesias y crisis de dolor en manos y pies.²³ En paralelo a estos síntomas van desarrollando los característicos angioqueratomas en disposición en el área de bañador.²⁴ Éstos son lesiones eritemato-violáceas, papuloides, con distinto grado de hiperqueratosis en la superficie.²⁵ Si bien pueden pasar desapercibidas o ser confundidas con

nevus rubí, lesiones purpúricas, telangiectasias, la presencia de lesiones umbilicales, como las de nuestro paciente índice, es altamente evocativa.⁶

Luego de la edad pediátrica, los pacientes van desarrollando progresivamente síntomas más severos, como falla renal crónica, alteraciones cardíacas y accidentes cerebrovasculares con una alta morbimortalidad.²⁶ Por ser una enfermedad de herencia ligada al X, sus manifestaciones suelen ser más floridas en los pacientes del sexo masculino, aunque se sabe que las pacientes heterocigotas (antes llamadas portadoras) pueden padecer desde síntomas muy leves hasta formas tan floridas como los hombres.²⁷ Esto se debería al fenómeno denominado lionización, donde uno de los cromosomas X se inactiva de forma aleatoria mientras el otro provee la información genética.⁴ Si bien nuestras 4 pacientes mujeres presentan síntomas más leves que el caso índice, 2 de ellas tienen en la actualidad síntomas que justificarían iniciar TRE.

El diagnóstico de esta enfermedad requiere un alto índice de sospecha. En los pacientes de sexo masculino puede arribarse al diagnóstico definitivo a través de la medición de la actividad enzimática en leucocitos o en gota de sangre en papel de filtro (como en el caso de nuestro paciente índice). En las pacientes mujeres, la actividad enzimática sanguínea no es un buen método diagnóstico, debido a que por la ya mencionada lionización, ésta puede ser normal incluso en mujeres afectadas, por lo que debe realizarse el estudio molecular de la mutación para arribar a un diagnóstico definitivo. Fue esto lo que se realizó en nuestros pacientes, detectándose la mutación W399X. Si bien esta mutación había sido descrita previamente en otros países, es la primera familia argentina detectada con esta alteración.

Esta enfermedad cuenta en la actualidad con la posibilidad de recibir un tratamiento de reemplazo específico a través del cual se repone de forma endovenosa la enzima faltante, cada 2 semanas, de por vida. Si bien este tratamiento no es curativo, ya que no modifica la alteración genética subyacente, ha demostrado ser efectivo pues lentifica la progresión de la enfermedad.²⁸ Existen dos TRE disponibles: Fabrazyme® y Replagal®. Ambas han demostrado ser efectivas y seguras para el tratamiento de esta enfermedad.

Como mencionamos previamente, otras EDL pueden manifestarse también con ACD. Entre nuestros pacientes, este fenotipo fue la clave diagnóstica tanto para la galactosialidosis como para la beta-manosidosis.

La galactosialidosis es una enfermedad de depósito lisosomal secundaria al déficit combinado de dos enzimas, la beta-galactosidasa y la neuraminidasa, debidas al defecto de la enzima lisosomal denominada enzima protectora de carboxipeptidasa/catepsina A, cuya función es la de unirse a la beta-galactosidasa y a la neuraminidasa, formando así un complejo que las protege de la degradación por proteólisis.²⁹ Clínicamente puede manifestarse con tres fenotipos dis-

TABLA 2

Enfermedad	Herencia	Enzima	Gen	Sustrato depositado	Lesión cutánea	Tratamiento
Gaucher	AR	Glucosilcerebrosidasa	1q21	Glucosilcerebrósidos	Hiperpigmentación difusa o localizada (tipo 1), bebé colodión (tipo 2)	TRE, inhibición de sustrato
Fabry	Ligada al X	α -galactosidasa A	Xq22.1	Gb3	ACD	TRE
Fucosidosis II	AR	α -l-fucosidasa	1p24	Glicoconjugados ricos en fucoside	ACD	TMO
Galactosialidosis	AR	Neuraminidasa + β -galactosidasa	20q13.1	Azúcares de cadena larga	ACD	Sintomático
Aspartilglucosa minuria	AR	Aspartilglucosaminidasa	4q32-33	Aspartilglucosamina	ACD	Sintomático
GM1	AR	GM1- β -galactosidasa	3p21-23	GM1	ACD, melanocitosis dérmica extensa y progresiva	Sintomático
Kanzaki	AR	α -N-acetilgalactosaminidasa	22q13.1-13.2	α -N-acetilglucosamina	ACD	Sintomático
β -manosidosis	AR	β -manosidasa	4q22-25	Manosa-n-acetilglucosamina	ACD	Sintomático
MPS1 (Hurler-Scheie)	AR	α -iduronidasa	4p16.3	Ds y Hs	Melanocitosis dérmica extensa y progresiva	TRE, TMO
MPS2 (Hunter)	Ligada al X	Iduronato-L-sulfatasa	Xq28	Ds y Hs	Piel en "empedrado", melanositosis dérmica extensa y progresiva	TRE
Farber	AR	ceramidasa	8p.22-p21.3	Ceramida	Nódulos subcutáneos, granulomas	TMO (cuando no hay compromiso neurológico)
Niemann-Pick A	AR	esfingomelinasa	11p15.1-15.4	Esfingomielina	Piel tensa y brillante, xantomas	Sintomático
Mucopolipidosis II	AR	N-acetilglucosamina 1-fosfotransferasa	12q23.3	GAG, oligosacáridos y esfingolípidos	Melanocitosis dérmica extensa y progresiva	Sintomático

Abreviaturas

AR: autosómico recesivo

TRE: terapia de reemplazo enzimático

Gb3: globotriaosilceramida

ACD: angioqueratoma corporis diffusum

TMO: trasplante de médula ósea

Ds: dermatán sulfato

Hs: heparán sulfato

GAG: glicosaminoglicanos

tintos. El neonatal, caracterizado por hydrops fetal, ascitis, visceromegalia y muerte fetal temprana;³⁰ el infantil tardío, con visceromegalias, retraso del crecimiento y compromiso cardíaco; y un tercer fenotipo, juvenil o del adulto, que se caracteriza por la aparición de ataxia, mioclonías, retraso mental (con pérdida de las pautas adquiridas previamente), angioqueratomas,¹⁶ ausencia de visceromegalia y larga sobre-

vida. Nuestra paciente corresponde a este último subtipo. Los ACD de estos pacientes se presentan con una disposición similar a la característica en otras EDL (en traje de baño), así como también en zonas de roce como codos y rodillas,¹⁶ pero además se ha descrito la presencia de telangiectasias sobre las articulaciones.²⁹ Al momento se cuenta sólo con terapia sintomática para esta patología.

La beta-manosidosis, tercera EDL con ACD en nuestro trabajo, se caracteriza por el déficit de la enzima beta-manosidasa y la acumulación intralisosomal de manosa-N-acetilglucosamina.¹⁷ La mutación del gen se ubica en el cromosoma 4q21-25 y su fenotipo es heterogéneo. Es la oligosacaridosis más recientemente descrita (al momento existen alrededor de 13 pacientes detectados).³¹

Clínicamente se caracteriza por la presencia de retardo mental moderado a severo, hiperactividad, comportamiento agresivo (tal como evidenciamos en nuestro paciente), hipoacusia, retraso del lenguaje, epilepsia y neuropatía periférica. Asimismo, son frecuentes las alteraciones esqueléticas y la dismorfia facial. Presentan también ACD. La disposición de los mismos es similar a la descrita en la enfermedad de Fabry, pero es un hallazgo sólo existente en el 50% de los pacientes. La revisión de la literatura arroja una única descripción previa donde el diagnóstico se sospechó a partir de los ACD. Como otra manifestación dermatológica, presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones de la piel y se ha reportado también un caso donde coexistía con pseudoxantoma elasticum.

En la actualidad, el tratamiento disponible para esta patología es sólo el alivio de los síntomas, especialmente los neuropsiquiátricos.

Conclusiones

Las EDL son enfermedades muy poco frecuentes, con manifestaciones multisistémicas y que requieren de un alto grado de sospecha para su diagnóstico. Las lesiones cutáneas pueden ser en algunas oportunidades la clave diagnóstica, pero para ello deben ser reconocidas y se deben solicitar los exámenes complementarios específicos que no forman parte de los laboratorios o estudios de rutina. La posibilidad de brindarles a algunos de estos pacientes una terapéutica específica, que modifica la historia natural de estas enfermedades, hace que nuestro diagnóstico sea aún más relevante.

Bibliografía

1. Staretz-Chacham O, Lang T.C., LaMarca M.E., Krasnewich D. et al. Lysosomal storage disorders in the newborn, *Pediatrics*, 2009, 123: 1191-1207.
2. Vellodi A. Lysosomal storage disorders, *Br. J. Haematol.*, 2004, 128: 413-431.
3. Paller A.S., Mancini A.J. Inborn errors of metabolism, en *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, Cap. 19, Editores Paller A.S., Mancini A.J., Elsevier Saunders, 2006, 639-644.
4. Luna P, Larralde M. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades por depósito lisosomal, *Monografías de dermatología*, 2010, 23: 145-151.
5. Burton B. Otras genodermatosis. Enfermedades por déficit enzimático, en *Dermatología*, Cap. 63, editores Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., Elsevier, Madrid, 2004, 893-900.
6. Luna P. Enfermedades de depósito lisosomal, en *Dermatología Pediátrica*, Larralde M., Abad M.E., Luna P. editores, Editorial Journal, Buenos Aires, 124-128.
7. Ochiai T., Suzuki Y., Kato T., Shichino H. et al. Natural history of extensive Mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients, *J.E.A.D.V.*, 2007, 21: 1082-1085.
8. Hanson M., Lupski J.R., Hicks J., Metry D. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease, clinical features and hypotheses regarding patogénesis, *Arch. Dermatol.*, 2003, 139: 920.
9. Su F., Li F., Jin H.Z. Extensive Mongolian spots in a child with mucopolipidosis II, *Int. J. Dermatol.*, 2010, 49: 438-440.
10. Mabe P., Leistner S., Schwartz I., Matte U. et al. Mucopolisacariosis, en *Errores innatos del metabolismo del niño*, Cap. 8, parte 1, editores Colombo M., Cornejo V., Raimann E., Editorial Universitaria, Santiago, Chile, 2003, 225-256.
11. Martin R., Beck M., Eng C., Giugliani R. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome), *Pediatrics*, 2008, 121: e377-386.
12. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Escolar M.L. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome, *Pediatrics*, 2009, 124: e1228-1239.
13. Thappa D.M., Singh A., Jaisankar T.J., Rao R. et al. Pebbling of the skin: A marker of Hunter's syndrome, *Pediatric Dermatology*, 1998, 15: 370-373.
14. Lonergan C.L., Payne A.R., Wilson W., Patterson J.W. et al. What syndrome is this? Hunter syndrome, *Pediatric Dermatology*, 2004, 21: 679-681.
15. Giugliani R., Federhen A., Muñoz Rojas M.V., Alves Vieira T., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2010, 56: 271-277.
16. Nobeyama Y., Honda M., Niimura M. A case of galactosialidosis, *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149: 405-409.
17. Rodríguez-Serna M., Botella-Estrada R., Chabas A., Coll M. et al. Angiokeratoma corporis diffusum associated with beta-mannosidase deficiency, *Arch. Dermatol.*, 1996, 132: 1219-1222.
18. Vargas-Díez E., Chabás A., Coll M.J., Sánchez-Pérez J. et al. Angiokeratoma corporis diffusum in a Spanish patient with aspartylglucosaminuria, *Br. J. Dermatol.*, 2002, 147: 760-764.
19. Beratis N.G., Varvarigou-Frimas A., Beratis S., Sklower S.L. Angiokeratoma corporis diffusum in GM1 gangliosidosis, type 1, *Clin. Genet.*, 1989, 36: 59-64.
20. Kanitakis J., Allombert C., Doebelin B., Deroo-Berger M.C. et al. Fucosidosis with angiokeratoma. Immunohistochemical & electronmicroscopic study of a new case and literature review, *J. Cutan. Pathol.*, 2005, 32: 506-511.
21. Kanzaki T., Yokota M., Irie F., Hirabayashi Y. et al. Angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria due to deficient lysosomal alpha-N-acetylgalactosaminidase activity. Clinical, morphologic, and biochemical studies, *Arch. Dermatol.*, 2003, 129: 460-465.
22. Larralde M.M., Luna P.C. Fabry disease in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrist, Paller and Leffell, 7th edition, McGraw Hill, 2008, Vol. II, 1281-1288.
23. Pintos-Morell G., Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment, *Eur. J. Pediatr.*, 2009, 168: 1355-1363.

24. Tarabuso AL, Peralta I. Prevalencia de manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Fabry en Argentina, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 362-366.

25. Della Giovanna P. Del angioqueratoma a la enfermedad de Fabry, *Dermatol. Argent.*, 2004, 10: 263-268.

26. Larralde M., Boggio P., Amartino H., Chamoles N. Fabry Disease. A study of 6 hemizugous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations, *Arch. Dermatol.*, 2004, 140: 1440-1446.

27. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J., Ortiz A. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry, *Mol. Genet. Metab.*, 2008, 93: 112-128.

28. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R. et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial, *Ann. Intern. Med.*, 2007, Jan 16, 146: 77-86.

29. Kawachi Y., Matsuura K., Sakuraba H., Otsuka F. Angiokeratomas diffusum associated with galactosialidosis, *Dermatology*, 1998, 197: 52-54.

30. Kooper A.J., Janssens P.M., De Groot A.N., Liebrand-Van Sambeek M.L. et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies, *Clin. Chim. Acta*, 2006, 371: 176-182.

31. Suzuki N., Konohana I., Fukushige T., Kansaki T. Beta-mannosidosis with angiokeratoma Corporis Diffusum, *J. Dermatol.*, 2004, 31: 931-935.

CASO CLÍNICO



María Ferrari y Ángeles Rothlin



Foto 1.



Foto 2.



Foto 3.

Antecedentes

Varón de 28 años de edad. Trasplantado renal (donante vivo relacionado) a los 26 años por nefropatía de cambios mínimos. Antecedentes de HCV y serología positiva para CMV y EBV. Serología para HIV negativa. Medicado con meprednisona 8 mg/día, micofenolato mofetil 1 g cada 12 hs y tacrolimus 8 mg/día.

Enfermedad actual

Cursa internación en el Servicio de Nefrología por ascitis e insuficiencia renal. Presentó lesiones en tronco que aparecieron a los once meses del trasplante, asintomáticas.

Examen físico

Se observaron en la cara anterior del tronco dos lesiones nodulares eritematosas infiltradas: una en región pectoral derecha y otra en región subclavicular del mismo lado, de aproximadamente 1,5 cm de diámetro. Otra lesión de similares características en escroto. Adenopatías palpables generalizadas (fotos 1 y 2).

Exámenes complementarios

En la TAC (tomografía axial computada) de tórax, abdomen y pelvis se observaron múltiples imágenes hipodensas a nivel hepático y esplénico, esplenomegalia, líquido en la cavidad abdominopelvis, derrame pleural bilateral, edema escrotal y en raíz de muslos; el injerto pelvis muestra captación del contraste intravenoso (foto 3).

En la ecografía del injerto renal se observó una marcada alteración de la ecoestructura con pérdida del límite córtico-medular y múltiples imágenes hipoeoicas en la región cortical. En la videoendoscopia digestiva alta: triple úlcera gástrica y duodenopatía crónica activa. Laboratorio: HTO: el 27%, GB: 9100 (N: el 87%, L: el 13%), plaquetas: 750.000 U: 1.6 g/dl, Cr: 7 g/dl.

¿Cuál es el diagnóstico presuntivo más probable en este caso?

- a. Metástasis cutáneas secundarias a un proceso linfoproliferativo.
- b. Sarcoma de Kaposi.
- c. Angiomatosis bacilar.
- d. Micobacteriosis atípica.
- e. TBC.

¿Qué debe hacerse para confirmar el diagnóstico?

- a. Laboratorio de rutina y estudio de médula ósea.
- b. Biopsia de piel y ganglio inguinal para estudio histológico.
- c. Estudio microbiológico de lesiones cutáneas.
- d. Biopsia de estómago y duodeno para estudio histológico.
- e. Dosaje de HSV tipo 8 en lesiones cutáneas.

¿Qué otras manifestaciones, además de las cutáneas, pueden existir en esta entidad?

- a. Afectación ganglionar.
- b. Afectación ósea.
- c. Afectación del tubo digestivo.
- d. Afectación del aparato respiratorio.
- e. Afectación del hígado.

¿Cómo trataría a este paciente?

- a. Suspender inmunosupresores.
- b. Iniciar poliquimioterapia.
- c. Disminuir dosis de inmunosupresores y administrar doxorubicina liposomal.
- d. Doxiciclina VO durante 6 semanas.
- e. Tratamiento combinado con claritromicina/rifampicina VO.