

Enfermedades Metabólicas Hereditarias con manifestación en la vida fetal

Carmen Domínguez¹, Fátima Crispí²

¹*Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

²*Servicio de Medicina Maternofetal. Hospital Clinic. Barcelona.*

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona.

Definición y concepto de enfermedad metabólica hereditaria

El concepto de enfermedades metabólicas hereditarias o errores congénitos del metabolismo (ECM) fue introducido por sir Archibald Garrod en sus estudios de pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria que culminaron con la publicación en 1908 de la monografía titulada *Inborn Errors of Metabolism* ⁽¹⁾, en donde establece el concepto de que estas enfermedades ya estaban presentes en el nacimiento y que no eran debidas a factores ambientales. Con los progresos en ciencia básica y tecnología del siglo pasado, las descripciones de los ECM se han enriquecido gradualmente hasta llegar al concepto de *enfermedad molecular*, como una interrupción del metabolismo celular ocasionado por un defecto en un gen que produce una alteración cualitativa y/o cuantitativa en la síntesis de una proteína con actividad funcional alterada (Figura 1). La mayoría de las veces, la proteína afectada es un enzima o un coenzima, y la pérdida de la actividad catalítica ocasiona un bloqueo en una vía metabólica, comportando el déficit de un producto o la acumulación de un precursor tóxico; en otros casos, la proteína tiene un papel de transporte o actúa como receptor de la superficie celular ⁽²⁾. En la mayoría de metabolopatías, los productos génicos alterados son proteínas enzimáticas vitales y sus déficits dan lugar a desequilibrios importantes en el organismo, incluyendo a menudo el sistema nervioso central y causando un deterioro gradual de las facultades físicas y mentales, que frecuentemente comportan la muerte precoz del paciente.

Epidemiología e importancia clínica

Los ECM se consideran enfermedades raras; su prevalencia combinada se estima en 1 de cada 600-700 nacidos vivos, pero se trata de un conjunto de más de 2.000 enfermedades con prevalencia individual baja

(<1:5.000) ⁽²⁾. Desde su descripción, el conocimiento de estas enfermedades ha crecido exponencialmente, describiéndose cada año nuevos ECM. Únicamente en un pequeño número de ellas, el tratamiento puede aliviar o estabilizar y controlar los síntomas; son, por lo tanto, mayoritariamente incurables o irreversibles, causa de muertes prematuras, pobre calidad de vida, dependencia parcial o total de otras personas, institucionalización, gasto sanitario elevado y, por lo tanto, cargas familiares ⁽²⁾. En la vida fetal y dada su baja prevalencia, a menos que estemos preparados para saber reconocerlas prenatalmente, pueden pasar desapercibidas o no ser diagnosticadas. Esto queda reflejado por ejemplo, en la alta tasa de casos de hidrops fetal (Figura 2) no inmune idiopático en algunas de las series publicadas ⁽³⁾, un porcentaje de los cuales estarían causados por enfermedades metabólicas congénitas.

Indicaciones del diagnóstico prenatal de metabolopatías

El diagnóstico prenatal es un término que define una actividad multidisciplinaria, desarrollada dentro del concepto actual de las unidades de medicina fetal, dirigida a estudiar el estado de salud del feto y cuyo objetivo central es identificar la presencia de anomalías fetales con la mayor precocidad y precisión posibles, permitiendo en su caso la intervención terapéutica adecuada ⁽⁴⁾. Su desarrollo depende de la integración armónica de distintas actuaciones profesionales especializadas entre los que están: obstetras, perinatólogos, bioquímicos, biólogos moleculares, genetistas y microbiólogos. En medicina fetal, la indicación del diagnóstico prenatal de ECM viene dada por la presencia de un caso índice en la familia o por la sospecha ecográfica de un feto afecto, con signos tales como hidrops, retraso de crecimiento intrauterino, miocardiopatía o hipomotilidad.

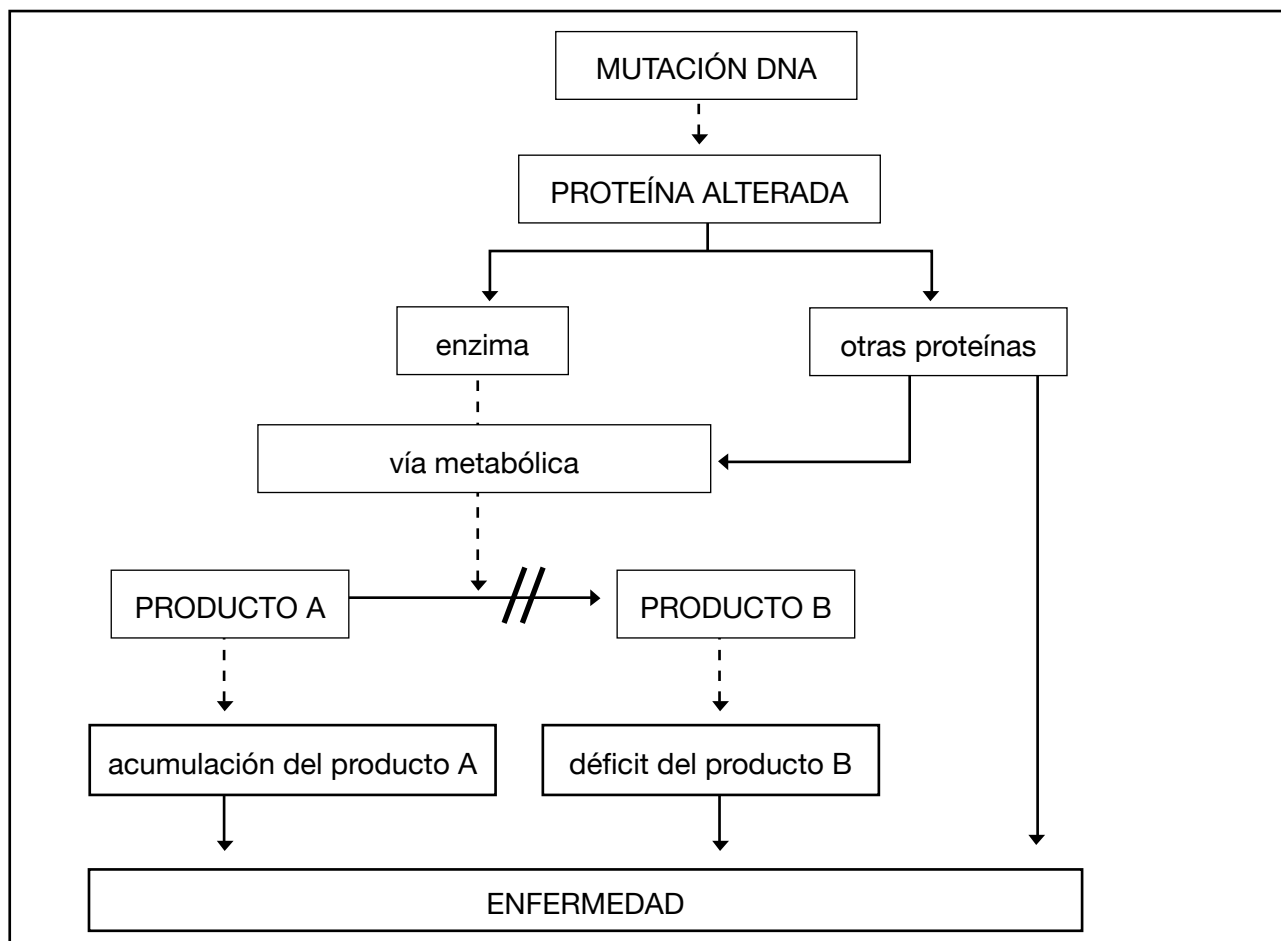


Figura 1. Esquema de las reacciones metabólicas. Una mutación a nivel del DNA conlleva la codificación de un producto genético o proteína alterada que puede ser un enzima catalizador de una vía metabólica o una proteína de transporte, receptor celular, cofactor, etc. El defecto de un enzima implica un fallo de conversión del producto A hacia el B, produciendo una acumulación de producto A y una disminución o ausencia del producto B y todos los que de él se deriven. La clínica de una enfermedad metabólica será consecuencia de la acumulación de un producto tóxico, del déficit de un metabolito esencial o directamente del déficit de una proteína esencial. Los errores congénitos del metabolismo pueden ser investigados a tres niveles: genotipo, producto génico o proteína alterada y vías metabólicas (productos acumulados o deficitarios).

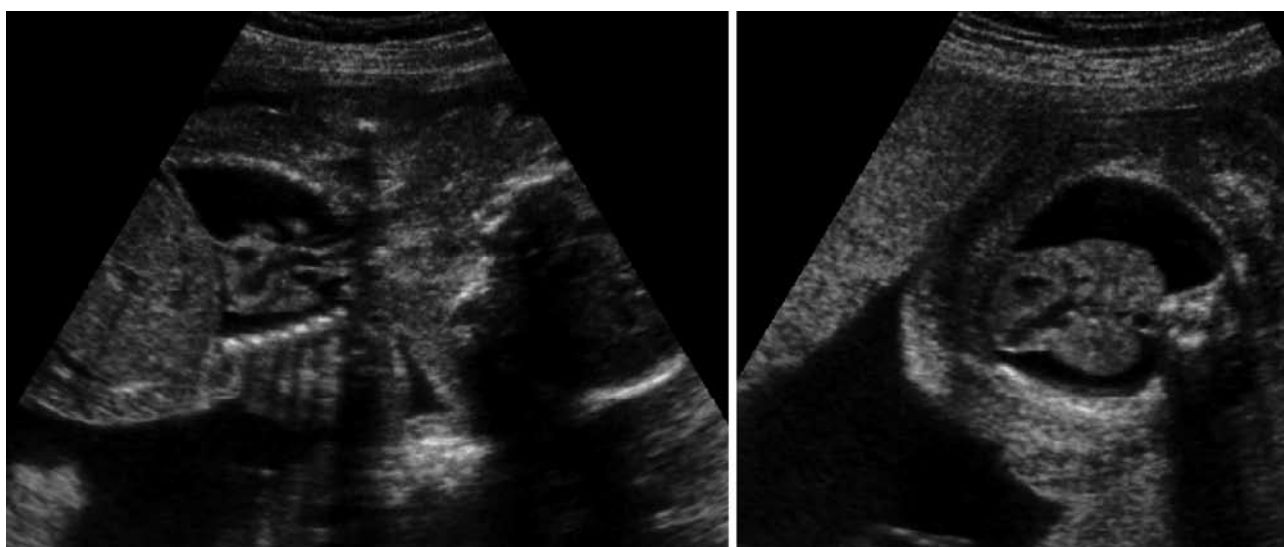


Figura 2. Imágenes ecográficas de un caso de hidrops fetal secundario a la enfermedad de Wolman.

Presencia de un caso índice de metabopatía en la familia

Ante el diagnóstico de un caso previo de un ECM en la familia, los padres deben ser informados por medio del consejo genético sobre la probabilidad de transmitir a sus hijos dicha enfermedad ⁽⁴⁾. El 60% de los ECM se heredan de forma autosómica recesiva, el 20% de forma autosómica dominante, el 12% está ligado al cromosoma X y el 8% presenta herencia mitocondrial. En el caso de las enfermedades con herencia autosómica recesiva y conociendo el defecto enzimático y/o molecular de la patología, el consejo genético puede ser muy preciso, ya que después del diagnóstico de un primer caso (caso índice) y establecido que los padres son portadores, se puede conocer el riesgo de recurrencia para los casos siguientes, que en los trastornos autosómicos recesivos es del 25%. El consejo genético permite una mayor comprensión de la enfermedad y minimizar la ansiedad ante un futuro embarazo. El diagnóstico prenatal de una gestación nos va a permitir descartar dicha enfermedad. Un prerrequisito fundamental es el conocimiento exacto y previo de la anomalía bioquímica o molecular de la familia, de ahí la importancia del estudio del árbol familiar para la identificación de los posibles heterocigotos portadores ⁽⁴⁾. Asimismo, es aconsejable que el laboratorio que realiza el estudio enzimático y/o molecular para el diagnóstico prenatal sea el mismo que haya diagnosticado el caso índice y a los padres portadores del alelo variante; si no es posible, debe disponer de los resultados analíticos del caso índice ya diagnosticado. Los laboratorios que realicen los análisis prenatales deben tener suficiente experiencia en el diagnóstico de estas enfermedades, en la determinación de actividades enzimáticas en células cultivadas y tejidos fetales y en la interpretación de los resultados. La rareza de los ECM conlleva que los laboratorios que realizan estos diagnósticos a menudo sean muy especializados y, debido a ello, escasos en número, cubriendo áreas geográficas muy amplias y colaborando en redes nacionales e internacionales ⁽⁴⁾.

Manifestaciones en la vida fetal de las metabopatías más frecuentes

A nivel fetal, las ECM pueden dar una serie de anomalías detectables ecográficamente pero que, desgraciadamente, son muy inespecíficas: aumento de translucencia nuchal o hígroma quístico, hidrops, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), miocardiopatía, alteraciones óseas, hepatoesplenomegalia, hipomotilidad, abortos u óbitos fetales ^(2,3,5-7). La indicación de estudio de ECM está especialmente indicada en los casos de hidrops (Figura 2) no inmune de causa desconocida, y también en los RCIU precoces, severos y sin signos de

insuficiencia placentaria (con evaluación Doppler fetal y placentaria normales). Debe señalarse que el hidrops fetal está causado muy raramente por errores innatos del metabolismo por lo que, antes de investigar la enfermedad metabólica, deben excluirse las siguientes causas no metabólicas como: anomalías cardíacas o cromosómicas (45X, trisomías 18 y 21) o intratorácicas, trastornos hematológicos, infecciones (CMV, Toxoplasma gondii, Parvovirus B19), trastornos músculo-esqueléticos, anomalías vasculares, urogenitales, gastrointestinales o hepáticas. Por tanto, ante estos casos, se debe indicar la realización de amniocentesis buscando alteraciones cromosómicas e infecciones. Si estos estudios resultan normales, se prosigue con el cultivo de los amniocitos utilizado en el análisis citogenético, para los estudios de enfermedades metabólicas ⁽⁴⁾. Es necesario ponerse en contacto con el laboratorio de bioquímica genética y biología molecular que corresponda, e intentar la detección de las alteraciones más frecuentes y con diagnóstico prenatal posible (Tabla 1).

Metodología del diagnóstico prenatal de metabopatías

La metodología empleada para el diagnóstico prenatal será la misma que la utilizada para diagnosticar los casos ya nacidos. El defecto puede ser investigado a tres niveles: análisis del DNA, del producto génico o proteína, y de los metabolitos anómalos (Figura 1):

1/ El diagnóstico a nivel genómico no suele ser el punto de partida de la investigación de un posible ECM, ya que un mismo déficit enzimático puede estar ocasionado por múltiples mutaciones. El análisis directo de las posibles mutaciones en el DNA se realiza en enfermedades concretas en las que ya se ha identificado previamente la mutación familiar, o en las patologías en las que la detección de la proteína alterada requiere una metodología compleja. El material de elección es la vellosidad corial (análisis directo o en cultivo) o los amniocitos cultivados ⁽⁴⁾.

2/ En un buen número de ECM, la alteración genética es un enzima lo que comporta la alteración de alguna vía metabólica. El estudio de la actividad de dicho enzima es el método definitivo para el diagnóstico de ECM tanto a nivel postnatal como prenatal. Precisa del cultivo celular de amniocitos o de vellosidades coriales y, por lo tanto, el resultado suele demorarse entre tres y cuatro semanas ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

3/ También es posible el análisis de los metabolitos en líquido amniótico, que no precisa de cultivo celular y por tanto el diagnóstico es más rápido. Sin embargo, requieren tecnologías muy complejas tan sólo disponibles en algunos laboratorios, como la espectrometría de ionización de tandem masas o técnicas de

dilución isotópica ^(10,11). Además, pocas veces proporciona un diagnóstico específico, ya que alteraciones de distintos enzimas de una misma vía metabólica puede comportar la acumulación de un mismo metabolito. Por ejemplo, se produce un aumento de oligosacáridos en líquido amniótico en la sialidosis, GM1-gangliosidosis y galactosialidosis entre otros ^(10,11), por lo que, después de esta aproximación, debe completarse con el estudio de las posibles actividades enzimáticas alteradas.

Lo anteriormente descrito en este apartado, es válido en general para todas las enfermedades metabólicas hereditarias, excepto para trastornos congénitos de la glicosilación o las enfermedades mitocondriales, cuyo diagnóstico prenatal se comenta en su apartado correspondiente.

Muestras necesarias para del diagnóstico prenatal de metabolopatías

En líneas generales, en todas aquellas ECM en las que el defecto enzimático se expresa en tejidos periféricos, se puede asumir que va a ser posible medir la actividad enzimática en células de tejido coriónico o en células de líquido amniótico cultivadas. Para la realización del diagnóstico prenatal los tejidos más frecuentemente utilizados son las células del líquido amniótico, las vellosidades coriales y la sangre fetal.

A/ Biopsia corial

La posibilidad de detección prenatal de los defectos genéticos en el primer trimestre del embarazo (a partir de la semana 11) reduce enormemente el estrés de los padres, por lo que se ha convertido en la opción más frecuentemente elegida para el diagnóstico prenatal de un gran número de enfermedades metabólicas congénitas ⁽⁴⁾. Las vellosidades coriales derivan del trofoctodermo, poseen la misma constitución genética que el feto y, por tanto, reflejan el estado cromosómico, genético y bioquímico del feto. Permite realizar estudios de genómica o medición de actividad enzimática. En algunos casos las pruebas diagnósticas pueden iniciarse en el mismo día, realizando el ensayo enzimático o el análisis de las mutaciones del DNA en la biopsia de corion directamente y obtener un resultado preliminar más rápidamente ⁽⁴⁾. Sin embargo, es conveniente y útil iniciar cultivos celulares que permiten confirmar los resultados del análisis directo.

B/ Amniocentesis

La amniocentesis (a partir de la semana 15) consiste en la obtención de una muestra de líquido amniótico de la cavidad amniótica que contiene células de origen fetal (amniocitos) y productos derivados del me-

tabolismo fetal. Se precisa generalmente 1 ml por semana de gestación y no más de 20 ml en total. Permite realizar estudios a nivel genómico (extracción de DNA de los amniocitos), de la actividad enzimática y medición de metabolitos directamente en líquido amniótico. Para la medición de actividad enzimática generalmente se precisa cultivo de los amniocitos que suele tardar mínimo tres semanas, aunque en algunos casos puede medirse directamente en líquido amniótico ^(8,10). También se puede medir los niveles de metabolitos (oligosacáridos o glicosaminoglicanos (GAGs)) directamente en líquido amniótico ^(8,10,11), en cuyo caso el diagnóstico es posible en pocos días, aunque precisa de una tecnología muy compleja disponible en muy pocos laboratorios. En un estudio reciente se describe el aumento de algunas proteínas lisosomales como LAMP-1 (proteína de membrana lisosomal) y saposina C (cofactor no enzimático de las hidrolasas ácidas lisosomales) medibles en líquido amniótico mediante técnica de ELISA, y que podría ser útil para una aproximación diagnóstica a algunas enfermedades lisosomales, tales como la enfermedad de Gaucher, sialidosis, galactosialidosis y gangliosidosis GM1 ⁽¹¹⁾. Sin embargo, este estudio presenta resultados preliminares que precisan un mayor desarrollo tecnológico ya que en las condiciones descritas resulta poco sensible e inespecífico, por lo que requiere el estudio posterior de las actividades enzimáticas.

C/ Cordocentesis

Es un procedimiento utilizado para el acceso a la sangre fetal durante la vida intrauterina (a partir de las 18 semanas) que ha abierto la posibilidad de detectar trastornos fetales graves que no se ponen de manifiesto ni en amniocitos ni en vellosidades coriales. Permite estudios de genómica y de algunas actividades enzimáticas en leucocitos o plasma fetal de enfermedades metabólicas hereditarias, aunque no en todas ^(4,9). El estudio no precisa cultivo celular, por lo que el diagnóstico es posible en un período de 2-3 días. La principal desventaja es que representa un procedimiento invasivo con mayor dificultad técnica y mayor tasa de complicaciones, y probabilidad de pérdida de la gestación que la biopsia corial o la amniocentesis. También debe resaltarse la necesidad de que el laboratorio tenga muy bien establecidos los valores de normalidad de las actividades enzimáticas en leucocitos y/o plasma de fetos controles de la misma edad gestacional.

D/ Biopsia hepática o de piel fetal

Algunas metabolopatías expresan el defecto en la actividad enzimática sólo en algún tejido u órgano específico, por lo que podría ser necesaria la biopsia hepática (defectos del ciclo de la urea o de otros enzimas

hepáticos) o de piel (genodermatosis hereditarias). Es una técnica de aplicación minoritaria que se realiza alrededor de las 18-20 semanas de gestación. En estos casos, si se tiene la información del genotipo del caso índice, la mejor opción diagnóstica es el análisis del DNA en amniocitos o vellosidades coriales ya que, aunque determinados enzimas no se expresen en todos los tejidos, el genotipo sí es el mismo en todas las células.

Detección de heterocigotos portadores

El método ideal para la detección de heterocigosidad es la demostración directa de la mutación o de la proteína anómala a través de métodos suficientemente sensibles y específicos. Esto es posible a través de las técnicas de análisis del DNA o de las proteínas, por electroforesis directa. Si la mutación no ha sido descubierta, el método para la detección de heterocigotos es a través del análisis de la actividad enzimática, que en heterocigotos debería presentar niveles intermedios entre los de la población con gen normal y los del gen mutante; los ensayos enzimáticos se realizan de igual forma que para el diagnóstico de la enfermedad ⁽⁴⁾. Los programas de estudio de detección de heterocigotos en poblaciones normales son impracticables para la mayoría de los ECM porque su incidencia es demasiado baja. Está indicado realizar la búsqueda de heterocigotos entre los miembros de familias en las que ya se ha demostrado el déficit enzimático, o se ha identificado la mutación causante en al menos un miembro de la familia. La detección de heterocigotos en los miembros de estas familias es de gran importancia ya que tienen una probabilidad muy superior de tener un hijo afecto, y debe ofrecérseles la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS MÁS FRECUENTES CON MANIFESTACIÓN EN VIDA FETAL

Se han descrito más de 2000 ECM ⁽²⁾, pero a continuación se describen solamente aquellos que se han relacionado más frecuentemente con manifestaciones en vida fetal (Tabla 1).

ENFERMEDADES LISOSOMALES

Los lisosomas son orgánulos citoplasmáticos intracelulares que contienen una serie de enzimas hidrolíticas que participan en la degradación de diversas macromoléculas biológicas relacionadas con el recambio metabólico normal y la remodelación de los tejidos. Las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) representan un grupo de patologías genéticas producidas como

resultado de un déficit de alguna hidrolasa que provoca la acumulación de los sustratos no degradados dentro del lisosoma, lo que genera disfunción celular y, finalmente, muerte celular ⁽⁵⁾. La mayoría de ellas son de herencia autosómica recesiva, excepto la enfermedad de Fabry y Hunter (mucopolisacaridosis tipo II) que son recesivas pero ligadas al cromosoma X ⁽²⁾.

Su prevalencia es difícil de estimar dado que son enfermedades muy poco frecuentes, aunque un reciente estudio en Australia indica que la prevalencia global de los EDL estaría alrededor de 1:7.700 nacidos vivos ⁽¹²⁾, y se estima que representan entre un 1-15% de casos de hidrops fetal no inmune ⁽³⁾.

El déficit de actividad de uno de los enzimas lisosomales provoca la acumulación gradual y progresiva del sustrato en los lisosomas de prácticamente todas las células del organismo, por lo que son enfermedades multisistémicas, que afectan a diferentes órganos y sistemas (hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso central). En la mayor parte de estas alteraciones, el almacenamiento progresivo del sustrato no degradado implica un aumento de tamaño de las células afectadas, con un incremento en la masa de los tejidos y órganos afectados, interrupción de las funciones celulares y orgánicas que ocasionan la aparición de síntomas y signos clínicos característicos ⁽¹³⁾. Las EDL presentan una gran heterogeneidad clínica y genética; diferentes defectos de un gen pueden provocar fenotipos graves con inicio en el período neonatal, en la infancia o en la vida adulta, así como una serie de presentaciones intermedias. Las EDL son generalmente enfermedades de progresión inexorable, irreversibles y frecuentemente generan una pobre calidad de vida y fallecimiento precoz. Las manifestaciones fetales más frecuentes de las EDL son hidrops, hepatoesplenomegalia y alteraciones óseas ^(5,10). El hidrops fetal es una condición en la que se produce una excesiva acumulación de líquido en compartimentos y cavidades extravasculares del feto. El mecanismo por el que se desarrolla el hidrops en el caso de fetos afectados por enfermedades de depósito no está claro, pero parece estar relacionado con la obstrucción del retorno venoso provocada por la hepatosplenomegalia, fallo cardíaco, anemia e hipoproteinemia ya en edad fetal ⁽⁵⁾.

La lesión genética que ocasiona la deficiencia enzimática y el tipo de moléculas que se acumulan en las células están bien caracterizadas en la mayoría de las EDL, pero no se conocen bien los mecanismos por los que la acumulación anormal de sustratos provoca la patología, premisa necesaria para el desarrollo de tratamientos racionales de estas complejas enfermedades. Una aproximación sistemática común para el tratamiento de las EDL se resumiría en la necesidad de identificar a los pacientes antes del inicio de patologías irreversibles

Tabla 1. Enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes con manifestación fetal: características clínicas, bioquímicas y genéticas

Enfermedad	Frecuencia	Herencia	Gen	Déficit	Acumulación	Hidrops	RCIU	MC	Otra clínica prenatal
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL									
MPS									
MPS I (Hurler)	1:88000	AR	4p16.3	α -L-iduronidasa	GAGs	+	-	-	
MPS IVA (Morquio A)	1:169000	AR	16q24	galactosa-6-sulfatasa	GAGs	+	-	-	
MPS VII (Sly)	1:2111000	AR	7q21.1-q22	β -D-glucuronidasa	GAGs	+	-	-	hidrocefalia
GLICOPROTEINOSIS									
Sialidosis (mucopolidosis I)	1:4200000	AR	6p21	α -D-neuraminidasa	oligosacáridos	+	-	-	
ESFINGOLIPIDOSIS									
Lipogranulomatosis de Farber	100 casos descritos	AR	8p22-21.2	ceramidasa ácida	ceramida	+	+	-	hepatosplenomegalia
Enfermedad de Gaucher	1:57000	AR	1q21	β -glucosidasa	glucocerebrósido	+	-	-	hepatosplenomegalia, hipomotilidad
GM1 gangliosidosis	1:3700	AR	3p21.33	β -galactosidasa	gangliósidos	+	-	-	-
Enfermedad de Niemann-Pick tipo A	muy infrecuente	AR	11p15.1-p15.4	esfingomielinasa	esfingomielina y colesterol	+	-	-	hepatosplenomegalia
OTRAS LIPIDOSIS									
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	1:150000	AR	18q11-q12	transporte celular de colesterol	colesterol y esfingomielina	+	-	-	-
Enfermedad de Wolman	50-100 casos	AR	10q23.2-q23.3	lipasa ácida	colesterol y triglicéridos	+	-	-	-
DÉFICIT ENZIMÁTICO MÚLTIPLE									
Déficit múltiple de sulfatasas	1:1400000	AR	?	sulfatasas	GAGs, glucolípidos, glucopéptidos y hidroxilesteroides	+	-	-	-
Galactosialidosis	poco frecuente	AR	20q13.1	catepsina A	oligosacáridos	+	-	-	-
Enfermedad de las células I (mucopolidosis II)	rara	AR	?	N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	oligosacáridos	+	-	-	-
DEFECTO DE TRANSPORTE LISOSOMAL									
Enfermedad por depósito de ácido siálico	35 casos	AR	6q14-15	proteína transportadora de ácido siálico	ác. siálico libre	+	+	-	anemia, hepatosplenomegalia, ventriculomegalia
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO									
Enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (Pompe)	1:100000	AR	17q25	α -glucosidasa	glucógeno	-	+	+	hipomotilidad
Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV (Andersen)	rara	AR	3p14	enzima ramificante glucógeno	glucógeno no ramificado	+	-	+	hipomotilidad
TRASTORNOS PEROXISOMALES									
Síndrome de Zellweger	1:25000-50000	AR	7q21-q22 y otros	déficit biogénesis peroxisomal	VLCFAs y ácidos biliares	+	+	-	Hipomotilidad, HM, REN
TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA GLUCOSILACIÓN									
GDG-la	300 casos	AR	16p13	fosfomanomutasa 2	-	+	-	+	HEM
TRASTORNOS MITOCONDRIALES									
Trastornos mitocondriales	1:5000	materna	DNAmt			+	-	+	hipomotilidad

AM=amniocitos, AR=autosómico recesivo, DNAmt= DNA mitocondrial, ESQ=afectación esquelética, GAGs=glucosaminoglicanos, HEM=hepatosplenomegalia, HM=hepatomegalia, LA=líquido amniótico, MUSC=afectación muscular, NEUR=afectación neurológica, SF=sangre fetal, VLCFAs=ácidos grasos de cadena muy larga, MC=miocardiopatía, REN=afectación renal, mt=herencia mitocondrial, RCIU=retraso de crecimiento intrauterino, VC=vellosidad corial.

Tabla 1bis. Enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes con manifestación fetal: características y diagnóstico prenatal

Enfermedad	frecuencia	herencia	Gen	Déficit	Acumulación	VC/AM	LA	SF	Otros	Clínica postnatal
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL										
MPS										
MPS I (Hurler)	1:88000	AR	4p16.3	α -L-iduronidasa	GAGs	α -L-iduronidasa	$\uparrow$ GAGs	sí		ESQ, NEUR, HEM
MPS IVA (Morquio A)	1:169000	AR	16q24	galactosa-6-sulfatasa	GAGs	$\downarrow$ galactosa-6-sulfatasa	$\uparrow$ GAGs, $\uparrow$ oligosacáridos	sí		ESQ, HEM, córnea
MPS VII (Sly)	1:2111000	AR	7q21.1-q22	β -D-glucuronidasa	GAGs	$\downarrow$ β -D-glucuronidasa	$\uparrow$ GAGs, $\downarrow$ β -D-glucuronidasa	sí	hidrocefalia	ESQ, NEUR, MUSC, MC, HEM
GLUCOPROTEINOSIS										
Sialidosis (mucopolidosis I)	1:4200000	AR	6p21	α -D-neuraminidasa	oligosacáridos	α -D-neuraminidasa	$\uparrow$ oligosacáridos, $\uparrow$ saposina C, $\uparrow$ LAMP-1	sí		ESQ, NEUR, HEM
ESFINGOLIPIDOSIS										
Lipogranulomatosis de Farber	Aprox. 100 casos descritos	AR	8p22-21.2	ceramidasa ácida	ceramida	$\downarrow$ ceramidasa ácida		sí	HEM	deformidad articular, nódulos subcutáneos, afonía
Enfermedad de Gaucher	1:57000	AR	1q21	β -glucosidasa	glucocerebrósido	β -glucosidasa	$\uparrow$ saposina C	sí	HEM, hipomotilidad	HEM, ESQ, (NEUR)
GM1 gangliosidosis	1:3700	AR	3p21.33	β -galactosidasa	gangliosidos	β -galactosidasa	$\uparrow$ oligosacáridos, $\uparrow$ LAMP-1	Sí	-	NEUR, HEM, ESQ
Enfermedad de Niemann-Pick tipo A	Muy infrecuente excepto en judíos Ashkenazi	AR	11p15.1-p15.4	esfingomielinasa	esfingomielina y colesterol	esfingomielinasa		¿?	HEM	NEUR, HEM
OTRAS LIPIDOSIS										
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	1:150000	AR	18q11-q12	transporte celular de colesterol	Colesterol y esfingomielina	complejo (también $\downarrow$ esfingomielinasa)		no		HEM, NEUR
Enfermedad de Wolman	50-100 casos	AR	10q23.2-q23.3	lipasa ácida	colesterol y triglicéridos	$\downarrow$ lipasa ácida		¿?		HEM, intestinal
DÉFICIT ENZIMÁTICO MÚLTIPLE										
Déficit múltiple de sulfatasas	1:1400000	AR	?	sulfatasas	GAGs, glicolípidos, glicopeptidos y hidroxisteroides	$\downarrow$ sulfatasas	$\uparrow$ GAGs, $\uparrow$ oligosacáridos		-	NEUR, ESQ, HEM
Galactosialidosis	Poco frecuente	AR	20q13.1	cathepsina A	oligosacáridos	$\downarrow$ β -galactosidasa, $\downarrow$ α -D-neuraminidasa, cathepsina A	$\uparrow$ oligosacáridos, $\uparrow$ saposina C $\uparrow$ LAMP-1	Sí	-	NEUR, ESQ, HEM, córnea

Enfermedad de las células I (mucopolidosis II)	rara	AR	?		fosfotransferasa	oligosacáridos	fosfotransferasa	↑enzimas lisosomales, ↑oligosacáridos	Sí (plasma)	-	NEUR, ESQ
DEFECTO DE TRANSPORTE LISOSOMAL											
Enfermedad por depósito de ácido siálico	35 casos	AR	6q14-15		proteína transportadora de ácido siálico	ácido siálico libre	↑ácido siálico libre		no	Anemia, HEM, ventriculomegalia	NEUR, ESQ, HEM, s. nefrótico
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO											
Enfermedad por depósito de glucógeno II (Pompe)	1:100000	AR	17q25		α-glucosidasa	glucógeno	α-glucosidasa	-		hipomotilidad	MUSC, MC
Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV (Andersen)	rara	AR	3p14		enzima ramificante glucógeno	glucógeno no ramificado	↓enzima ramificante del glucógeno			hipomotilidad	HM, (MUSC), (MC)
TRASTORNOS PEROXISOMALES											
Síndrome de Zellweger	1:25000-50000	AR	7q21-q22 y otros		Déficit biogénesis peroxisomas	VLCFAs y ácido biliares	↑VLCFAs	↑ácido biliares		Hipomotilidad, HM, REN	NEUR, HM, REN
TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA GLUCOSILACIÓN											
CDG-1a	300 casos	AR	16p13		fosfomanomutasa 2	-	↓fosfomanomutasa	-	no	HEM	HEM, NEUR, MUSC, ESQ, MC
ENFERMEDADES MITOCONDRIALES											
Enfermedades mitocondriales	1:5000	mt	DNAmt							hipomotilidad	NEUR, ESQ, MUSC, MC

AM=amniocitos, AR=autosómico recesivo, DNAm= DNA mitocondrial, ESQ=afectación esquelética, GAGs=glucosaminoglicanos, HEM=hepatosplenomegalia, HM=hepatomegalia, LA=líquido amniótico, MUSC=afectación muscular, NEUR=afectación neurológica, MC=miocardiopatía, mt=herencia mitocondrial, REN=afectación renal, SF=sangre fetal, RCIU=retraso de crecimiento intrauterino, VC=vellosidad corial, VLCFAs=ácidos grasos de cadena muy larga.

y poder restaurar la actividad enzimática en los tejidos, incluyendo el SNC, pero hasta ahora, en la mayoría de ellas, la terapia curativa no se ha desarrollado y su tratamiento clásicamente ha sido sintomático, limitado a medidas de soporte y a mejorar la calidad de vida. En los últimos años se están desarrollando nuevas estrategias para el tratamiento de las EDL que son la terapia enzimática sustitutiva (TES), que compensa el defecto enzimático subyacente aumentando la actividad enzimática, y las terapias de reducción de sustrato (TRS) que inhiben la biosíntesis de los sustratos hasta equipararlo con su reducido nivel catabólico ⁽¹³⁾. La introducción de la TES para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I y de Fabry ha supuesto un avance científico muy importante y ha abierto nuevas posibilidades de tratamiento a pacientes con otras EDL [mucopolisacaridosis tipos I, II y VI, glucogenosis II, enfermedad de Niemann-Pick tipos B y C], en las que ya se están llevando a cabo los ensayos clínicos correspondientes en fases muy avanzadas. La TES ha demostrado ser segura y eficaz para revertir las manifestaciones extraneurológicas de la enfermedad de Gaucher, y existen indicaciones de que la TES puede mejorar algunos síntomas neurológicos en la enfermedad de Gaucher tipo III. La TRS es una nueva aproximación terapéutica, conceptualmente diferente, basada en la inhibición de la biosíntesis de los glucolípidos y que, por tanto, podrían aplicarse a la mayoría de las EDL provocadas por la acumulación progresiva de los lípidos no degradados. El fármaco utilizado (*N*-butil-deoxijirimicina) inhibe la glucosilceramida sintetasa, el enzima responsable de la primera fase de síntesis de la mayoría de los glucolípidos ⁽¹³⁾. Por otra parte, el trasplante de precursores hematopoyéticos o de hígado para corregir el defecto metabólico, son alternativas terapéuticas que han venido utilizándose en algunas EDL tales como mucopolisacaridosis, enfermedad de Niemann-Pick y colesterolosis. Otras investigaciones recientes apuntan hacia posibles terapias etiopatogénicas mediante trasplante de células madre y transferencia de genes ⁽¹³⁾. La terapia génica sería el tratamiento etiopatogénico ideal, pero, aunque ya se han reconocido la mayoría de las mutaciones génicas responsables de las ECM, es un tratamiento aun en vías de investigación por su complejidad ya que implica la incorporación selectiva de sólo el gen defectuoso y la expresión del mismo. Estas terapias representan un campo esperanzador pero son tratamientos aún en vías de investigación y desarrollo, muy complejos, sólo aplicable a un número reducido de EDL y con dificultad en atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, con poca mejoría en los síntomas neurológicos, por el momento.

El diagnóstico prenatal de las EDL cumple lo establecido para las enfermedades metabólicas hereditarias en general (ver apartado anterior). Podemos realizar

un estudio genómico, medir la actividad del enzima lisosomal deficitario a nivel celular o cuantificar en líquido amniótico los productos de depósito (Figura 1) para lo que se precisarán vellosidades coriales, líquido amniótico o sangre fetal ⁽⁴⁾. Se han descrito más de 24 deficiencias de hidrolasas lisosomales ⁽²⁾, pero a continuación solamente se detallan las que se han relacionado más frecuentemente con manifestaciones en vida fetal.

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades hereditarias por depósito lisosomal causadas por un déficit en una o más enzimas responsables de la degradación de mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAGs). Los GAGs son cadenas de polisacáridos sintetizados por células del tejido conectivo como constituyentes normales de muchos tejidos. Dependiendo del enzima deficitario, se bloquea el catabolismo del dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato, condroitín sulfato o del ácido hialurónico, solos o en combinación ⁽¹³⁾. Los GAGs que no puede ser degradados son excretados en cantidades altas por orina y por lo tanto estarán aumentados en líquido amniótico ⁽¹⁰⁾. Las distintas MPS comparten algunas características como un curso progresivo y crónico, afectación multisistémica, organomegalia, displasia esquelética, neurodegeneración y facies tosca. También puede afectarse el oído, la visión, el aparato cardio-respiratorio y la movilidad articular ⁽¹³⁾. Las MPS que se han relacionado con hidrops fetal son las tipo I, IVA y VII.

Mucopolisacaridosis tipo I

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es debida a un déficit enzimático de α -L-iduronidasa, que se traduce en la acumulación progresiva de dermatán y heparán sulfato. Es una entidad poco frecuente, con una prevalencia de aproximadamente uno de cada 88.000 nacidos vivos ⁽¹²⁾. Se hereda de forma autosómica recesiva y hay descritas más de 80 mutaciones diferentes en la región p16.3 del cromosoma 4 ⁽²⁾. Su gran variabilidad alélica se traduce en una elevada heterogeneidad fenotípica cuya gravedad depende de la actividad enzimática residual y del genotipo de cada paciente. Dentro de la MPS I, el síndrome de Scheie es la forma menos grave, el síndrome de Scheie-Hurler es la forma intermedia y el síndrome de Hurler la de mayor gravedad, con mortalidad por causa cardiorrespiratoria por lo general en la primera década de la vida. Las principales manifestaciones clínicas son retraso mental grave, hepatosplenomegalia y displasia esquelética produciendo facies tosca y baja estatura ^(2,13). Se han descrito casos de hidrops fetal asociado a esta MPS ⁽⁸⁾. El diagnóstico prenatal suele basarse en la medición de la actividad de α -L-iduronidasa

en vellosidades coriales o en amniocitos cultivados ⁽⁸⁾. También puede sospecharse por un aumento los niveles de GAGs en líquido amniótico ⁽¹⁰⁾.

Mucopolisacaridosis tipo IV A

La mucopolisacaridosis tipo IV A (MPS IVA) o síndrome de Morquio A presenta un déficit de galactosa-6-sulfatasa que produce el depósito intralisosomal de queratán y condroitín sulfato. Su prevalencia estimada es de uno entre 169.000 nacidos vivos ⁽¹²⁾. Es secundario a diversas mutaciones en la región q24 del cromosoma 16 y presenta una herencia autosómica recesiva. Se caracteriza clínicamente por grave displasia esquelética sin alteración neurológica primaria y por tanto con inteligencia intacta. La hipoplasia marcada de la apófisis odontoides causa luxación cervical y habitualmente un cierto grado de compresión medular ⁽¹³⁾. También existen opacidades corneales, hepatosplenomegalia y facies tosca. Se han descrito casos de hidrops o ascitis secundarios a MPS IV A ^(3,8). El diagnóstico prenatal de esta patología se basa en la medición de la actividad de galactosa-6-sulfatasa en vellosidades coriales directamente o tras cultivo, en amniocitos cultivados o en leucocitos fetales ^(8,9). También puede sospecharse por un aumento los niveles de GAGs en líquido amniótico ⁽¹⁰⁾.

Mucopolisacaridosis tipo VII

La mucopolisacaridosis tipo VII (MPS VII) o síndrome de Sly es una enfermedad muy infrecuente (1:2.111.000) a menudo infradiagnosticada debido a su gran letalidad intraútero ⁽¹²⁾. Es producida por un déficit del enzima lisosomal β -D-glucuronidasa conllevando un depósito de dermatán, heparán y condroitín sulfato. Es secundaria a diversas mutaciones en las regiones q21.1 y q22 del cromosoma 7 y es de herencia autosómica recesiva. Su espectro clínico es muy amplio y varía desde muerte intraútero hasta formas leves crónicas con supervivencia hasta la vida adulta. Las manifestaciones postnatales más frecuentes son dismorfismo facial, retraso mental, hepatosplenomegalia, displasia esquelética, miopatía, miocardiopatía hipertrófica y retraso mental ⁽¹³⁾. Se han descrito más de 30 casos de MPS VII con debut clínico como hidrops fetal ⁽¹³⁾. Otras manifestaciones prenatales descritas son aumento de translucencia nuchal e hidrocefalia. El diagnóstico prenatal es posible midiendo la actividad del enzima β -D-glucuronidasa en vellosidades coriales directamente o tras cultivo, en amniocitos cultivados o en leucocitos fetales ^(8,9). También puede sospecharse por un aumento los niveles de GAGs en líquido amniótico ⁽¹⁰⁾.

Glucoproteinosis

Los oligosacáridos de las glucoproteínas son desprendidos en los lisosomas por un grupo de enzimas

denominadas exoglucosidasas. Déficits específicos de estas enzimas comporta un depósito intralisosomal de glucoproteínas u oligosacáridos ⁽²⁾. Dentro de este grupo de EDL, solamente la sialidosis se ha relacionado con hidrops fetal.

Sialidosis (Mucopolipidosis I)

Mucopolipidosis es un término general que describe a las EDL en las que se acumula una combinación de GAGs, glucoproteínas, oligosacáridos y glucolípidos. La clasificación de mucopolipidosis I probablemente debe abandonarse, ya los pacientes con sialidosis presentan en realidad una enfermedad específica por depósito de oligosacáridos secundario a un déficit de la enzima lisosomal α -D-neuraminidasa o sialidasa ⁽²⁾. Es una entidad muy poco frecuente (1:4.200.000) con mutaciones descritas en la región p21 del cromosoma 6 y una herencia autosómica recesiva. El tipo I es la forma menos grave y se caracteriza por mioclonias, y disminución progresiva de la agudeza visual asociada con el desarrollo de una mancha rojo cereza en el fondo de ojo en la segunda o tercera década de la vida. El tipo II es la forma más grave con debut muy precoz y que presenta un fenotipo similar a las MPS (facies tosca, disostosis múltiple, hepatosplenomegalia y retraso mental) ⁽²⁾. Se han descrito casos de hidrops o ascitis fetal asociados a esta enfermedad ^(3,8). El diagnóstico prenatal suele realizarse por medición de la actividad de α -D-neuraminidasa en vellosidades coriales ó amniocitos cultivados ^(8,9). También puede sospecharse por la detección de un aumento de oligosacáridos ⁽¹⁰⁾, LAMP-1 (proteína de la membrana lisosomal) o saponina C (coenzima de diversas vías metabólicas) ⁽¹¹⁾ en líquido amniótico.

Esfingolipidosis

Las esfingolipidosis son secundarias a un déficit de actividad de las hidrolasas ácidas lisosomales responsables de la degradación de los glucoesfingolípidos (Figura 3) que son componentes muy importantes de las membranas celulares implicados en funciones de crecimiento, diferenciación, adhesión, migración, transformación, antigenicidad e interacción celular. A nivel del sistema nervioso, los oligodendrocitos sintetizan grandes cantidades de glicoesfingolípidos que se incorporan en la capa de mielina. Por lo que también están implicados en funciones de transmisión sináptica, envejecimiento y memoria ⁽¹³⁾. Su defecto enzimático se refleja en todas las células, pero existe acumulación predominantemente a nivel neuronal, en sustancia blanca (leucodistrofia metacromática, Krabbe) o gris (gangliosidosis GM1 y GM2), o extraneuronal (Fabry, Gaucher I, Niemann-Pick B).

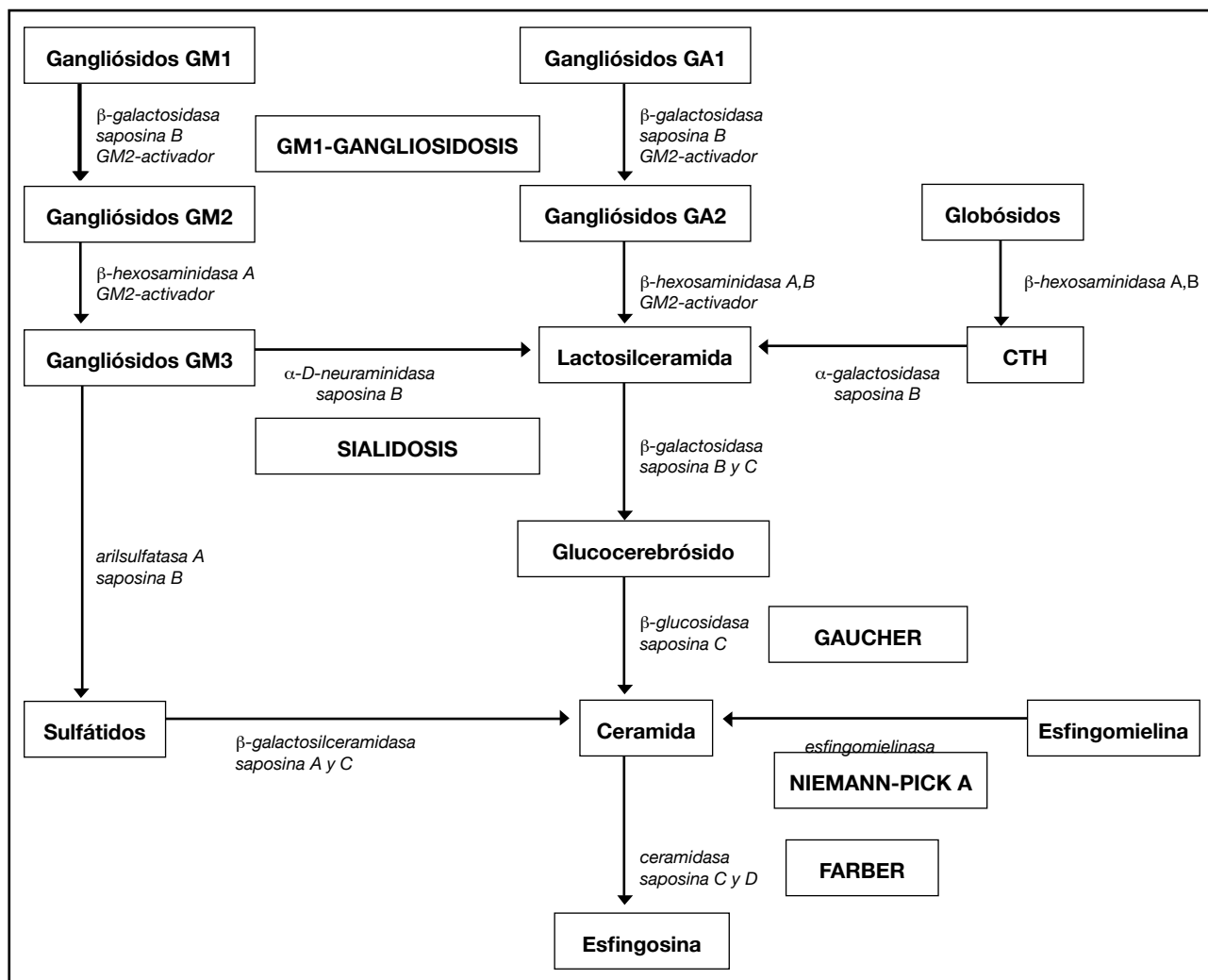


Figura 3. Catabolismo lisosomal de glucoesfingolípidos.

Lipogranulomatosis de Farber

La lipogranulomatosis de Farber es producida por un déficit de ceramidasa ácida lisosomal que conlleva una acumulación de ceramida que forma clusters con macrófagos e histiocitos dando lugar a granulomas especialmente en articulaciones, tejido subcutáneo y larínge. Es una entidad autosómica recesiva muy poco frecuente que se ha relacionado con diversas mutaciones en las regiones p22-21.2 del cromosoma 8⁽²⁾. Suele presentarse durante los primeros meses de vida mediante una tríada clínica: deformaciones dolorosas de las articulaciones, múltiples nódulos subcutáneos y afonía secundaria a la afectación laríngea. También suele existir afectación de hígado, bazo, pulmón, corazón y sistema nervioso central. La enfermedad es progresiva y suele conllevar la muerte en los primeros años de vida. Sus posibles manifestaciones fetales son hidrops, hepatosplenomegalia y RCIU⁽⁸⁾. Su diagnóstico prenatal es posible mediante medición de la actividad de ceramidasa

ácida en vellosidades coriales tras cultivo, en amniocitos cultivados o en leucocitos^(8,9).

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher (EG) está causada por un defecto en la biogénesis de la β-glucosidasa ácida o glucocerebrosidasa provocando la acumulación progresiva de glucocerebrósido intralisosomal. La EG es la EDL más frecuente con una prevalencia estimada de uno de cada 57000 nacidos vivos⁽¹²⁾. Su patrón de herencia es autosómico recesivo y se han descrito múltiples mutaciones en la región q21 del cromosoma 1. Su presentación clínica es muy heterogénea por lo que se subdivide en 3 tipos según su alteración neurológica más o menos severa^(2,4). El tipo I (no neuropático) es la forma crónica, que puede ocurrir a cualquier edad y clínicamente es muy variable tanto en gravedad como en progresión. Los signos clínicos abarcan hepatosplenomegalia, pancitopenia, degeneración osteolítica y osteopénica del esqueleto. El

tipo II (neuropático agudo) es de presentación precoz, en los primeros meses de vida, con hepatosplenomegalia y complicaciones neurológicas tipificadas por nervios craneales afectados, función anormal de la musculatura faríngea y espasticidad progresiva conllevando la muerte habitualmente antes de los 2 años de vida. El tipo III (subagudo neuropático) es de progresión más lenta, con afectación neurovisceral incluyendo ataxia, mioclonias y demencia. Las manifestaciones fetales que se han descrito son hidrops (con predominio de derrame pericárdico y escasa ascitis), aumento de la translucencia nuchal, polihidramnios, hipomotilidad, hepatosplenomegalia o muerte intraútero ^(3,8). La determinación de los niveles de actividad de β -glucosidasa ácida en vellosidades coriales directamente o cultivadas, amniocitos cultivados o leucocitos fetal permite su diagnóstico prenatal ^(4,8,9). También puede sospecharse por un aumento los niveles de saposina C en líquido amniótico ⁽¹¹⁾.

GM1 gangliosidosis

La GM1 gangliosidosis se debe a un déficit de la β -galactosidasa produciendo una acumulación intralisosomal de gangliósidos, oligosacáridos y GAGs, comportando una clínica similar a las MPS y neurolipidosis. Esta entidad se hereda de forma autosómica recesiva y su prevalencia estimada es de 1 entre 3700 nacidos vivos ⁽¹²⁾. Es especialmente frecuente en la isla de Malta. Se han descrito más de 50 mutaciones en la región p21.33 del cromosoma 3. El retraso en el desarrollo suele observarse a los pocos meses de vida, seguido de un deterioro neurológico progresivo y espasticidad generalizada con disfunciones sensitivas, motoras e intelectuales. También suele asociarse a mancha roja cereza en fondo de ojo, dismorfismo facial, hepatosplenomegalia y displasia esquelética generalizada ^(2,13). Se han descrito casos de hidrops fetal relacionado con GM1-gangliosidosis. Su diagnóstico prenatal es posible mediante determinación de la actividad de β -galactosidasa en células de vellosidades coriales directamente o tras cultivo, en amniocitos cultivados o en leucocitos fetales ^(8,9). También puede sospecharse por un aumento los niveles de oligosacáridos o proteína LAMP-1 ^(10,11) en líquido amniótico.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo A

La enfermedad de Niemann Pick tipo A se debe a un déficit de esfingomielinasa que conlleva la acumulación de esfingomielina y colesterol, especialmente en los lisosomas de las células del sistema monocito-macrófago (bazo y nódulos linfáticos). Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo y es secundaria a mutaciones en las regiones p15.1 y p15.4 del cromosoma 11. Es una enfermedad muy poco frecuente, excepto entre los ju-

díos Ashkenazi, cuya prevalencia es de hasta un 1% ⁽¹³⁾. Las manifestaciones suelen iniciarse poco después del nacimiento con hepatosplenomegalia, retraso en el desarrollo y neurodegeneración progresiva provocando la muerte hacia los 2 o 3 años de vida. Sus manifestaciones prenatales son hidrops o ascitis, aumento de translucencia nuchal o hepatosplenomegalia ⁽⁸⁾. Su diagnóstico prenatal se realiza mediante la medición de la actividad de esfingomielinasa en vellosidad corial directamente o tras cultivo o en amniocitos cultivados ⁽⁸⁾.

Otras lipidosis

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

La base metabólica de la enfermedad de Niemann-Pick C sigue siendo un enigma. Consiste en una alteración del transporte celular de lípidos que comporta una acumulación excesiva de colesterol no esterificado, esfingomielina, fosfolípidos y glucolípidos en los lisosomas de hígado, bazo y cerebro ^(2,13). Su prevalencia se calcula en uno de cada 120.000-150.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté infraestimada debido a la terminología confusa, su difícil diagnóstico y sus diversos fenotipos ^(12,13). Se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo. En el 95% de pacientes existe una mutación en el cromosoma 18, en el locus NPC1 (gen que codifica una proteína de transporte de colesterol). El 5% restante se cree que presentan mutaciones en un gen provisionalmente designado NPC2 ^(2,13). Las manifestaciones clínicas son heterogéneas. El fenotipo clásico se compone de hepatosplenomegalia y alteración neurológica (retraso desarrollo psicomotor, oftalmoplejia, ataxia, distonía y demencia) conllevando la muerte en la segunda o tercera década de la vida. Otros fenotipos incluyen presentaciones clínicas como ascitis o hidrops fetal ⁽⁸⁾, enfermedad hepática neonatal, retraso del desarrollo motor y variantes en adultos con predominio de manifestaciones psiquiátricas. Su diagnóstico postnatal es complejo ya que requiere una demostración de un anormal transporte intracelular de lípidos. Para conseguirlo se precisa de fibroblastos cultivados en un medio deficitario en lipoproteínas que posteriormente se expone a colesterol LDL. Si esto provoca una acumulación de colesterol no esterificado (visualizado por microscopio de fluorescencia) haremos el diagnóstico de enfermedad de Niemann Pick C ⁽¹³⁾. El diagnóstico prenatal definitivo es posible en vellosidades coriales o amniocitos mediante determinación bioquímica y estudio con microscopio electrónico. Aunque puede sospecharse con los estudios enzimáticos habituales ya que secundariamente existe una disminución de la actividad de la esfingomielinasa ⁽¹³⁾.

La enfermedad de Wolman es causada por un déficit total de lipasa ácida que provoca una acumulación intralisosomal de ésteres de colesterol y triglicéridos. Es una entidad autosómica recesiva muy infrecuente que se ha relacionado con diversas mutaciones en las regiones q23.2 y q23.3 del cromosoma 10. Suele debutar en la etapa neonatal con hepatosplenomegalia y esteatorrea y otros síntomas gastrointestinales y adrenales, llevando a la muerte antes del primer año de vida. Existe una variante en jóvenes o adultos también ocasionada por déficit de lipasa ácida denominada enfermedad de depósito de ésteres de colesterol ⁽²⁾, y en la que el trasplante hepático es el único tratamiento y se ha realizado con éxito, revirtiendo prácticamente todas las anomalías hepáticas. Se han descrito casos de hidrops o ascitis fetal relacionados con la enfermedad de Wolman ⁽⁸⁾ y en la figura 2 se muestran las imágenes ecográficas de un caso diagnosticado en nuestro centro. El diagnóstico prenatal se realiza por medición de la actividad de la lipasa ácida en vellosidad corial o en amniocitos cultivados ⁽⁸⁾.

Déficits enzimáticos múltiples

Déficit múltiple de sulfatasas

El déficit múltiple de sulfatasas está causado por un déficit de diversas enzimas lisosomales sulfatasas comportando una acumulación de GAGs, glicolípidos, glicopéptidos y hidroxiesteroides en tejido neuronal y extraneuronal. Es una enfermedad autosómica recesiva muy infrecuente (1:1.400.000 nacidos vivos) de la cual no se conocen sus mutaciones responsables ⁽¹²⁾. Existe una desmielinización con neurodegeneración progresiva acompañada de displasia esquelética y hepatosplenomegalia ⁽²⁾. El diagnóstico prenatal es posible bioquímicamente mediante la detección del patrón característico de sulfatasas en vellosidad corial directamente o tras cultivo o en amniocitos cultivados ⁽⁸⁾. Existen niveles elevados de GAGs y oligosacáridos en líquido amniótico ^(10,11).

Galactosialidosis

La galactosialidosis es causada por un déficit de una proteína lisosomal denominada cathepsina A que normalmente protege a enzimas lisosomales de su destrucción proteolítica prematura. Esto comporta un déficit combinado de β -galactosidasa y α -neuraminidasa provocando una acumulación intralisosomal de oligosacáridos. Es una entidad autosómica recesiva muy infrecuente relacionada con diversas mutaciones en las regiones q13.1 del cromosoma 20. Se manifiesta como facies tosca, displasia esquelética, hepatosplenomegalia,

deterioro neurológico, opacidad córnea y mancha rojo cereza en fondo de ojo ⁽²⁾. Se han descrito casos de hidrops y ascitis relacionados con esta enfermedad ⁽⁸⁾. El diagnóstico prenatal es posible mediante medición de la actividad enzimática o detección de la proteína cathepsina A en vellosidad corial directamente o tras cultivo, en amniocitos cultivados o leucocitos fetales ^(8,9). También puede sospecharse por el aumento en líquido amniótico de oligosacáridos, saposina C y LAMP-1 ^(10,11).

Enfermedad de las células I (Mucopolidosis II)

En situación normal los enzimas lisosomales deben ser fosforilados para poder ser transportados dentro del lisosoma y poder realizar sus funciones. La enfermedad de las células I está producida por un déficit de la fosfotransferasa, impidiendo la fosforilación y por tanto la entrada dentro del lisosoma de las hidrolasas ácidas. Finalmente comporta una acumulación de oligosacáridos y otras macromoléculas en el interior de las células, que aparecen en el microscopio llenas de numerosas inclusiones citoplásmicas ⁽²⁾. Es una entidad muy infrecuente con patrón de herencia autosómico recesivo de la cual no se conocen las mutaciones responsables. Existe un fenotipo similar al de las MPS con facies tosca, hiperplasia gingival, opacidades corneales, disostosis múltiple, retraso psicomotor grave y progresiva degeneración neurológica que culmina con la muerte durante la primera década de la vida. Se han relacionado casos de hidrops fetal con esta entidad. El diagnóstico prenatal puede hacerse mediante medición de la actividad de la fosfotransferasa en vellosidad corial o amniocitos cultivados; o mediante detección de niveles elevados de diversas enzimas lisosomales en líquido amniótico o plasma fetal ^(2,8). También existe un aumento de los niveles de oligosacáridos anormales y GAGs en líquido amniótico ⁽¹¹⁾.

Defectos de transporte lisosomal

Enfermedad por depósito de ácido siálico

La enfermedad por depósito de ácido siálico (EDAS) es debida a un defecto en la sialina que es una proteína de transporte transmembrana de ácido siálico libre produciendo una acumulación intralisosomal y un aumento de la excreción urinaria del mismo ⁽⁶⁾. Es una enfermedad autosómica recesiva muy infrecuente (tan sólo unos 35 descritos en la literatura) probablemente infraestimada por su gran letalidad intraútero. Se ha relacionado con diversas mutaciones a nivel del gen SL-C17A5 localizado en la región q14-15 del cromosoma 6 ⁽⁶⁾. Existe un retraso psicomotor severo, displasia esquelética, hepatosplenomegalia y en ocasiones síndrome

nefrótico. Existe una forma menos grave relativamente frecuente en Finlandia, denominada enfermedad de Salla. Las posibles manifestaciones fetales son aumento de translucencia nuchal, hidrops (con predominio de ascitis), anemia severa, RCIU, fémures cortos, hepatosplenomegalia o ventriculomegalia ⁽⁶⁾. El diagnóstico prenatal se realiza mediante la medición del ácido siálico libre que está aumentado en líquido amniótico o en células de vellosidades coriales o amniocitos tras cultivo ⁽⁶⁾. Sin embargo, estas mediciones deben realizarse mediante procesos cromatográficos complejos disponibles en pocos laboratorios.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO

Las enfermedades por depósito de glucógeno constituyen un grupo de trastornos genéticos que afectan a las vías de almacenamiento y utilización de glucógeno ⁽²⁾. El glucógeno es un polisacárido de alto peso molecular que se encuentra en muchas células, pero principalmente en el hígado y en el músculo, y constituye la principal reserva de hidratos de carbono. Existen varios defectos enzimáticos congénitos que bloquean la normal degradación del glucógeno, provocando el aumento y la acumulación del mismo principalmente en hígado y músculo. La afectación hepática suele manifestarse como hepatomegalia e hipoglucemia, y la muscular como debilidad progresiva e hipomotilidad. Dentro de este grupo las que se han relacionado más frecuentemente con manifestaciones en vida fetal son las tipo II y IV.

Enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe)

La enfermedad por depósito de glucógeno tipo II es una enfermedad por depósito lisosomal debida a un déficit de α -glucosidasa (o maltasa ácida) que produce una acumulación intralisosomal de glucógeno en hígado y en músculo esquelético y cardíaco ⁽²⁾. Su prevalencia se estima alrededor de uno por cada 100.000 nacidos vivos ⁽¹²⁾. Es una entidad autosómica recesiva con múltiples mutaciones descritas en la región q25 del cromosoma 17. Engloba diversos fenotipos, todos ellos con cierto grado de miopatía pero que difieren en la edad de inicio, la gravedad y la rapidez de progresión ⁽²⁾. La forma infantil o enfermedad de Pompe se caracteriza por hipotonía, debilidad muscular, miocardiopatía hipertrófica. No existe ningún tratamiento eficaz y finalmente ocurre la muerte por a fallo cardiorrespiratorio antes de los 2 años de vida. Las formas juvenil y adulta son menos graves y de progresión más lenta; la debilidad muscular se manifiesta entre los 20 y 40 años. El otro extremo es la forma de miopatía proximal progresiva de inicio en la segunda a sexta década de la vida. Se han descrito casos de RCIU

y miocardiopatía hipertrófica fetal relacionados con enfermedad de Pompe ⁽⁸⁾. El diagnóstico prenatal se realiza por medición de la actividad de α -glucosidasa en vellosidad corial o amniocitos cultivados ⁽⁸⁾.

Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV (enfermedad de Andersen)

La enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV o enfermedad de Andersen se debe a un déficit de la enzima ramificante de glucógeno, conllevando a una acumulación de largas cadenas de glucógeno no ramificado en hígado y músculo ⁽²⁾. Es una entidad autosómica recesiva que se ha relacionado con diversas mutaciones en la región p14 del cromosoma 3. Suele manifestarse principalmente como hepatomegalia y cirrosis severa en la infancia, aunque también puede acompañarse de hipotonía, atrofia muscular y miocardiopatía. Los pacientes mueren antes del segundo año de vida a causa de la insuficiencia hepática o la cardiopatía. El trasplante hepático es el único tratamiento y se ha realizado con relativo éxito, revirtiendo prácticamente todas las anomalías. Sus posibles manifestaciones en vida fetal incluyen aumento de translucencia nuchal o higroma quístico, hidrops e hipomotilidad. El diagnóstico prenatal se basa en la determinación de la actividad de la enzima ramificante de glucógeno en vellosidad corial o amniocitos cultivados ⁽⁸⁾.

TRASTORNOS PEROXISOMALES

Los trastornos peroxisomales representan un grupo de enfermedades genéticas neurodegenerativas debidas a una disfunción de los peroxisomas que son organelas intracelulares con diversas funciones metabólicas, incluyendo β -oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFAs), respiración peroxisomal basada en hidrógeno y defensa frente estrés oxidativo ⁽²⁾. Son debidos a un trastorno a nivel de la biogénesis de los peroxisomas (TBP) o a un déficit de una enzima peroxisomal. A continuación se describen los TBP que conllevan una pérdida de todas las funciones peroxisomales y pueden cursar con manifestaciones en vida fetal.

Trastornos de la biogénesis peroxisomal

Los trastornos de la biogénesis peroxisomal (TBP) son debidos a una alteración de la formación de los peroxisomas, que en la mayoría de casos se relaciona con un defecto en la importación proteica a nivel de la membrana peroxisomal. La mayoría de ellos se heredan de forma autosómica recesiva. Se han descrito 13 genes distintos implicados en la biogénesis de los peroxisomas, pero las mutaciones a nivel del gen PEX1 (localizado en las regiones q21-q22 del cromosoma 7) son las responsables de hasta dos terceras partes de los TBP. El

80% de los TBP se manifiestan clínicamente mediante el denominado espectro de Zellweger que consiste en un continuo fenotípico de tres entidades que son (de más a menos grave) el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum infantil⁽²⁾.

Síndrome de Zellweger

El síndrome de Zellweger fue el primer TBP descrito (1964) y representa la forma más grave. Su prevalencia se estima en uno de cada 25.000-50.000 nacidos vivos y se hereda de forma autosómica recesiva. La severa disfunción peroxisomal conlleva un defecto de la migración, diferenciación y proliferación neuronal a nivel del sistema nervioso central, produciendo una grave alteración neurológica que se manifiesta como hipotonía, hipomotilidad, retraso en el desarrollo psicomotor y fallecimiento antes del año de vida. La alteración del metabolismo lipídico da lugar a hígado graso, hepatomegalia, colestasis y cirrosis precoz. También se describen quistes corticales renales, dismorfismo facial, alteraciones oculares y alteraciones de la calcificación a nivel óseo. Prenatalmente se manifiestan principalmente como un aumento de la translucencia nuchal (frecuentemente septada), aunque también pueden cursar con hidrops, hipomotilidad, riñones grandes hiperecogénicos, hepatomegalia, RCIU, colpocefalia o agenesia de cuerpo calloso⁽¹⁴⁾.

Su diagnóstico prenatal se basa en la detección de niveles aumentados de VLCFAs en vellosidades coriales o amniocitos cultivados, aunque también puede sospecharse por el aumento de niveles de ácidos biliares en líquido amniótico. Recientemente se han descrito múltiples mutaciones a nivel de los genes PEX, sobre todo a nivel del gen PEX-1, y por tanto es posible la detección de una mutación ya conocida en vellosidades coriales o amniocitos.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN

Los trastornos congénitos de la glicosilación (CDG) o síndromes de glicoproteínas deficientes en carbohidratos son una familia de enfermedades multisistémicas hereditarias secundarias a un defecto en la biosíntesis de las cadenas de oligosacáridos unidas a las glicoproteínas. Muchas glicoproteínas precisan de la unión de dicha cadena de oligosacáridos para su función⁽⁷⁾. Los primeros casos de CDG fueron descritos en 1980 y posteriormente se han descrito nuevos tipos de hasta un total de 19 en la actualidad⁽¹⁵⁾. Los diferentes tipos han sido designados con un número de acuerdo con el orden cronológico en que dichas enfermedades fueron identificadas, y aquellos defectos aún no bien caracterizados se

denominan CDG-x temporalmente⁽⁷⁾. La gran mayoría son autosómicos recesivos y en todos ellos existe una alteración final de la glicosilación de proteínas secundaria a alteración de los enzimas responsables de esta vía metabólica o a un defecto en su transporte celular. Las glucoproteínas están implicadas en adhesión y migración celular, reconocimiento celular y antigenicidad, por lo que una alteración en su función conlleva manifestaciones clínicas multiorgánicas⁽⁷⁾. La clínica varía según el tipo de CDG, pero suele incluir alteraciones neuromusculares, cutáneas y viscerales, especialmente miocardiopatía hipertrófica o dilatada, probablemente secundaria a defecto de glicosilación de la distrofina de las membranas de los sarcómeros miocárdicos. Las manifestaciones en vida fetal son aumento de translucencia nuchal, hidrops, miocardiopatía y hepatosplenomegalia⁽⁷⁾. El diagnóstico postnatal de las CDG es complejo ya que precisa del estudio del patrón de carga de la transferrina mediante isoelectroenfoque o electroforesis capilar de una muestra de suero^(7,15). Por el momento, las únicas posibilidades de diagnóstico prenatal son la detección de una mutación concreta conocida o la medición de la actividad de la fosfomanomutasa en vellosidad corial o amniocitos cultivados (que sólo nos informará sobre la presencia del CDG tipo Ia)⁽⁷⁾.

Trastorno congénito de la glicosilación tipo Ia

El trastorno congénito de la glicosilación tipo Ia (CDG-Ia) es el tipo más frecuente, con más de 500 casos descritos en la literatura. Es secundaria al déficit de fosfomanomutasa 2 que comporta una inadecuada glicosilación de proteínas⁽⁷⁾. Es una entidad autosómica recesiva con diversas mutaciones descritas en la región p13 del cromosoma 16. Se manifiesta como hipotonía, retraso psicomotor, osteopenia y retraso mental. Existen formas precoces con muerte en la infancia temprana y otras formas menos severas de debut en adultos. Las posibles manifestaciones fetales son hidrops, hepatosplenomegalia y miocardiopatía. El diagnóstico prenatal se basa en la medición de la actividad de fosfomanomutasa 2 en vellosidad corial o amniocitos cultivados⁽⁷⁾.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las enfermedades mitocondriales comprenden cualquier disfunción que afecte a los procesos mitocondriales de producción de energía⁽¹⁶⁾. Actualmente se sabe que la mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por DNA nuclear, y por lo tanto su herencia es de tipo mendeliana. Sin embargo, la mitocondria posee su propio DNA (DNAm) capaz de sintetizar una serie de proteínas específicas. Las enfermedades mitocondriales cuyo origen reside en una alteración del DNAm se transmitirán de forma no mendeliana, con un patrón

de herencia materna. Las enfermedades mitocondriales probablemente son las enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes, con una prevalencia estimada de uno de cada 5.000 nacidos vivos ⁽²⁾ y se caracterizan por su gran heterogeneidad genética y clínica pero todas ellas en algún período de la vida revisten gravedad ⁽¹⁶⁾ ya que las mitocondrias juegan un papel esencial en la célula, están implicadas en numerosas funciones y procesos metabólicos desempeñando un papel clave en la producción de energía. La edad de debut es muy variable, y un mismo déficit puede ocasionar una alteración en un sólo órgano o ser multisistémico, con clínica no específica que se puede solapar y confundir con otras entidades. Se han descrito diversos casos de aumento de translucencia nuchal, hidrops, cardiomegalia o hipomotilidad fetal relacionados con trastornos mitocondriales. El diagnóstico prenatal de las mutaciones en DNAm es un muy difícil debido a su heteroplasmia, por lo que solamente es posible el diagnóstico algunas mutaciones concretas en familias bien estudiadas ⁽¹⁶⁾.

Bibliografía

1. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria. A study in chemical individuality. *Lancet* 1902;ii:1616-20
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (ed.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001
3. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989;390:366-90
4. Domínguez C. Diagnóstico prenatal de la enfermedad de Gaucher. En: Enfermedad de Gaucher. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (2ªed.). Zaragoza: 2003; ISBN: 84-607-8915-2
5. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *British J Haematol* 2004;128:413-31
6. Froissart R, Cheillan D, Bouvier R, Turret S, Bonnet V, Piraud M, Maire I. Clinical, morphological and molecular aspects of sialic acid storage disease manifesting in utero. *J Med Genet* 2005;42:829-36
7. Grünwald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res* 2002;52:618-24
8. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MTV, Fritsh A, Magalhaes JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R. Investigation of lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2004;24:653-7
9. Groener JE, de Graaf FL, Poorthuis BJ, Kanhai H. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases using fetal blood. *Prenat Diagn* 1999;19:930-3
10. Piraud M, Froissart R, Mandon G, Bernard A, Maire I. Amniotic fluid for screening of lysosomal storage diseases presenting in utero (mainly as non-immune hydrops fetalis). *Clinica Chimica Acta* 1996;248:143-55
11. Ramsay SL, Maire I, Binloss C, Fuller M, Whitfield PD, Piraud M, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of oligosaccharides and glycolipids in amniotic fluid by electrospray ionisation tandem mass spectrometry: in utero indicators of lysosomal storage diseases. *Mol Genet Metab* 2004;83:231-8
12. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54
13. Zimran A (ed.). Glycolipid storage disorders. Abingdon: Adis International Ltd., 2004
14. Streng S, Froster UG, Wanders RJA, Gartner J, Maier EM, Muntau AC, Faber R. First-trimester increased nuchal translucency as a prenatal sign of Zellweger syndrome. *Prenat Diagn* 2004;24:150-3
15. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): update and new developments. *J Inher Metab Dis* 2004;27:423-6
16. Rötig A, Lebon S, Zinovieva E, Mollet J, Sarzi E, Bonnefont JP, Munnich A. Molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659:129-35