

Dificultades en el reconocimiento del déficit de sulfatasa múltiple en un lactante

Roberto P. Santos, MD^a y Joe J. Hoo, MD^b

Describimos las dificultades en el reconocimiento del déficit de sulfatasa múltiple (DSM; base de datos Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] n.º 272200) en un lactante. El DSM es una rara enfermedad autosómica recesiva que afecta a la activación postraduccional de diversas enzimas sulfatasas. Es una enfermedad variable tanto desde un punto de vista bioquímico como clínico. En la actualidad se conocen 12 sulfatasas en seres humanos y la presentación clínica de la DSM es una combinación exclusiva de los defectos enzimáticos individuales. En el presente informe describimos a una niña negra que, al nacer, presentó pulgares y dedos gordos anchos de forma bilateral, ambos con deformidades en angulación. Inicialmente se consideró un síndrome de Rubinstein-Taybi (OMIM n.º 180849). A los 37 meses de edad, la detección de cuerpos de inclusión en los leucocitos dio lugar a una evaluación diagnóstica apropiada en busca de una enfermedad por depósito lisosómico. El aumento de la concentración de mucopolisacáridos en orina proporcionó indicios adicionales. Por último, el análisis de la enzima de los fibroblastos estableció el diagnóstico. Los pulgares y dedos gordos de los pies anchos son características poco frecuentes del DSM y, hasta lo que los autores conocen, esta anomalía congénita bilateral no se ha descrito nunca previamente asociada con un DSM.

INTRODUCCIÓN

El déficit de sulfatasa múltiple (DSM, base de datos Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] n.º 272200) es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente que afecta a la activación postraduccional de diversas enzimas sulfatasas. Su prevalencia es inferior a

1/1 millón de nacimientos¹. Las sulfatasas afectadas carecen de actividad catalítica o presentan una reducción de su actividad catalítica frente a sus sustratos naturales. Esto da lugar a una acumulación de los complejos de ésteres de sulfato y, en último término, a fenotipos clínicos variables^{1,2}. Puesto que están afectadas múltiples enzimas, la presentación clínica de esta enfermedad es una combinación exclusiva de dichos defectos enzimáticos individuales. En general, las presentaciones clínicas heterogéneas recuerdan a las de pacientes con leucodistrofia metacromática infantil tardía. No obstante, los hallazgos clínicos variables dependen de las combinaciones enzimáticas que son deficientes entre las 12 sulfatasas conocidas en seres humanos². La prevalencia sumamente rara y las presentaciones bioquímicas y clínicas variables plantean dificultades en el reconocimiento del DSM en lactantes. En el presente informe describimos a una niña negra que presentó pulgares y dedos gordos anchos de forma bilateral con deformidades en angulación, observados al nacer.

INFORME DEL CASO CLÍNICO

Una niña negra fue dada a luz, a término por una mujer de 30 años de edad, grávida 2, para 1, después de un embarazo sin complicaciones. Los antecedentes familiares eran anodinos y no se documentó consanguinidad. La niña nació por parto vaginal obteniendo puntuaciones de Apgar de 7 y 9 a los 1 y 5 minutos, respectivamente. Su peso al nacer fue de 2.963 g (percentil 25), con una estatura de 51,4 cm (percentil 75-90) y una circunferencia cefálica de 33,5 cm (percentil 50). Al nacer, se observó que la niña presentaba pulgares y dedos gordos anchos, bilaterales, con deformidades en angulación (fig. 1A, 1B, y 1C). Otros hallazgos físicos significativos incluyeron ligera sindactilia de las manos y pies zambos bilaterales. Así mismo, la paciente presentaba una columella nasal corta pero no era evidente una nariz en pico. Aparte de una diastasis de los rectos, el tórax, abdomen y genitales externos eran normales. El examen esquelético efectuado el segundo día de vida reveló la presencia de una posición de los pies en metatarso varo con dedos gordos anchos, bilaterales. Los huesos largos y la pelvis eran normales. Se remitió a la paciente a la clínica de genética y se sospechó un diagnóstico de síndrome de Rubinstein-Taybi. No obstante, faltaban otras características de este síndrome, como microcefalia, nariz en pico o retraso del crecimiento. El cariotipo de la paciente reveló 46,XX,inv(9)(p11.2q13); la inversión pericéntrica de la región heterocromática de un cromosoma 9 se consideró una variante normal sin significado clínico conocido.

La paciente fue ingresada en el hospital a los 7 meses de edad, inicialmente por una infección grave de las vías respiratorias inferiores. La evaluación inicial reveló un aumento de la

^aDepartment of Pediatrics y ^bDivision of Genetics, State University of New York, Upstate Medical University Syracuse, Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: Roberto P. Santos, MD, Department of Pediatrics, Division of Infectious Disease, University of Texas Southwestern Medical Center de Dallas, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, Texas 75390-9063, Estados Unidos.

Correo electrónico: docsan158@yahoo.com; rsanto@mednet.swmed.edu



Fig. 1A. Pulgares anchos y angulados bilaterales al nacer.



Fig. 1B. Dedos gordos anchos bilaterales al nacer, con pies zambos.



Fig. 1C. Radiografía de ambos pies al nacer. Los pies muestran una desviación medial de los dedos gordos anchos bilaterales.

TABLA 1. Análisis enzimático en fibroblastos cutáneos en cultivo

Enzima	Actividad enzimática	
	Paciente	Control
Arilsulfatasa A	86	1.066
Beta-galactosidasa	513	450
Heparin sulfamidas	125	4.400
Alfa-iduronidasa	460	370
N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa	0	1,0
N-acetilglucosamina 6-sulfatasa	0	1,8

presión intracranial asociada a hidrocefalia, por lo que se implantó una derivación ventriculoperitoneal. En la visita de seguimiento en la clínica de genética a los 9 meses de edad, se demostró una detención del crecimiento (tanto el peso como la estatura eran inferiores al percentil 5) y un retraso del desarrollo. La paciente sólo había empezado a darse la vuelta, pero no se la podía sentar; además de la deformidad esquelética de los pulgares observada previamente, se observó una Tosquedad relativa de los rasgos faciales. A los 17 meses de edad el peso y estatura de la paciente permanecían por debajo del percentil 5 y su circunferencia cefálica había disminuido entre el percentil 5 y 10. Además, se observó una hernia umbilical que media 2,5 cm de diámetro. No fue evidente ningún otro hallazgo o síntoma clínico. Se consideró que la hidrocefalia podía haber enmascarado la microcefalia del SRT. Fue hospitalizada de nuevo a los 31 meses de edad debido a somnolencia y a disminución del apetito. No obstante, no se observó una disfunción de la derivación ventriculoperitoneal y la tomografía computarizada craneal reveló unos ventrículos aumentados de tamaño, que se interpretaron como secundarios a la atrofia cerebral más que a la hidrocefalia persistente. El electroencefalograma practicado reveló un ritmo lento anómalo generalizado sin actividad convulsiva. El resultado del estudio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en busca de un SRT fue negativo.

Debido a los problemas de alimentación y a la perdida continua de peso, a los 37 meses de edad la paciente se sometió a una fundoplicatura y a la implantación de un tubo de gastrostomía. En este ingreso, el laboratorio de análisis clínicos observó la presencia de cuerpos de inclusión en los linfocitos del hemograma y el frotis sanguíneo. Puesto que nunca había recibido hiperalimentación, este hallazgo sugería una enfermedad por depósito. Las pruebas de laboratorio ulteriores en busca de sulfátidos y mucopolisacáridos revelaron un aumento de glucosaminoglucanos (64,8 mg/mol de creatinina, normal a los 1-3 años de edad < 11,1). Estaban presentes tanto dermatán sulfato como heparán sulfato, lo que era compatible con un diagnóstico de mucopolisacardiosis. El segundo lote de la muestra de orina confirmó el notable aumento de glucosaminoglucanos. La orina reveló la presencia de grandes cantidades de dermatán sulfato y una cantidad menor de heparán sulfato, al igual que cantidades más pequeñas de condroitín sulfato. Se solicitó una prueba de sulfátidos en orina pero nunca se llevó a cabo. Los análisis enzimáticos iniciales en fibroblastos cutáneos descartaron una enfermedad de Hurler y una enfermedad de Sanfilippo B. Los análisis enzimáticos adicionales en diferentes laboratorios de referencia revelaron déficit de 4 enzimas sulfatasa (tabla 1), lo que estableció el diagnóstico de DSM.

Durante una visita ambulatoria a los 40 meses de edad, la paciente continuaba presentando un retraso del crecimiento y desarrollo. Su peso y estatura seguían siendo inferiores al percentil 5 y su circunferencia cefálica se encontraba en el percentil 2. La paciente no se sentaba por sí sola y no hablaba. Presentaba una respiración ruidosa, saliva espumosa y abdomen distendido. Sus encías eran hipertróficas, sus codos presentaban una rigidez relativa y el borde hepático era palpable 2 cm por debajo del borde costal derecho. No obstante, no se observaron opacidades corneales. Su madre también refirió que la piel de la paciente era seca y ocasionalmente se descamaba, por lo que recibió tratamiento con una crema tópica. A los 43 y 44 meses de edad fue ingresada en diversas ocasiones en la unidad de cuidados intensivos pediátricos debido a una neumonía por aspiración, apnea y agravación de la dificultad respiratoria. Falleció poco después de su último ingreso.

DISCUSIÓN

En Australia, un estudio genético de la población sobre enfermedades por depósito lisosomal (EDL), que abarcó el período desde 1980 hasta 1996, puso de relieve que el DSM era excepcional. A partir de los datos de prevalencia se calculó una frecuencia estimada de portador próxima a 1/600. La edad mediana en el momento del diagnóstico era ligeramente superior a los 8 años, fluctuando de 7,3 a 8,8 años¹.

Entre lactantes se han descrito previamente las dificultades en el reconocimiento o sospecha del DSM, debido a las variaciones en la presentación clínica o bioquímica³⁻⁷. En el período neonatal o en los primeros meses de vida resulta difícil reconocer un DSM, probablemente porque el efecto fenotípico de esta metaboliopatía por depósitos todavía no se manifiesta plenamente. Si muestra algunos signos, como las deformidades esqueléticas observadas en la paciente del presente informe, no es claramente característico del DSM. En esta paciente se obtuvo la impresión inicial de SRT principalmente debido a los pulgares y dedos gordos anchos y angulados bilaterales, aunque no estaban presentes las otras características distintivas del SRT, como la microcefalia y la nariz en pico. Se consideró que la ausencia inicial de microcefalia se debía al enmascaramiento por la hidrocefalia. El estudio negativo mediante FISH utilizando sondas a partir de la región cromosómica 16p13.3 no descartaba un SRT, porque sólo un 10-25% de pacientes SRT fueron positivos para esta microdelección⁸. En pacientes con DSM se han descrito previamente pulgares anchos, bilaterales con o sin dedos gordos anchos, bilaterales^{3,4,7} aunque sin las deformidades en angulación. El aspecto de los pulgares y dedos gordos anchos no puede atribuirse a ninguna de las sulfatasas conocidas. Vamos et al describieron un DSM de inicio precoz en un recién nacido con pruebas clínicas y radiológicas de múltiples deformidades óseas, que incluyeron pies zambos bilaterales, hipoplasia grave de todos los cuerpos vertebrales y displasia epifisaria múltiple, aunque sin pulgares y dedos gordos anchos, bilaterales⁹.

Confirma el diagnóstico bioquímico de DSM la demostración de mucopolisacáridos y sulfátidos en orina, junto con una disminución de la concentración de diversas sulfatasas en el análisis de leucocitos y/o fibroblastos. Cuanto menor es la concentración de la actividad de sulfatasa, más grave es la presentación clínica^{10,11}. En función del inicio de la enfermedad, el DSM también se ha agrupado en el tipo neonatal, infantil tardío y juvenil. Eto et al¹² resumieron las características clínicas y bioquímicas de estos tipos de DSM. En pacientes con este proceso, en los diferentes estudios, en especial los relacionados con las fracciones dermatán y heparán sulfato, la excreción de mucopolisacáridos (glucosaminoglicanos) ha puesto de relieve constantemente un patrón de distribución anómala^{2,5,12}. En la paciente del presente informe las 4 enzimas afectadas incluían una disminución de las actividades de arilsulfatasa A y heparin sulfatasa, una actividad indetectable de N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa y N-acetylglucosamina 6-sulfatasa. Por consiguiente, cada una de las enzimas mencionada previamente se asocia con procesos patológicos diferentes: leucodistrofia metacromática; síndrome de Sanfilippo (tipo A), síndrome de Morquio (tipo A); y síndrome de

Sanfilippo (tipo D)². Aunque en la paciente descrita en el presente informe sólo se efectuaron análisis de enzimas en fibroblastos, es aconsejable extender el examen a los leucocitos³⁻⁵. En ocasiones, si sólo se efectúan análisis en fibroblastos puede pasarse por alto el déficit de sulfatasa esteroide⁶. Para el DSM en la actualidad no se dispone de un tratamiento definitivo. No obstante, se están efectuando avances en los tratamientos de reposición enzimática, lo que representa una perspectiva aleatoria².

El DSM es principalmente un defecto de la modificación postraduccional de la sulfatasa en su forma activa. La forma glicina es el residuo catalítico clave dentro del lado catalítico activo de las sulfatasas y es convertida a partir de la cisteína por la acción de la enzima generadora de formiglicina (FGE). Esta enzima falta en el DSM^{13,14}. Se ha identificado el gen que codifica para FGE, conocido como factor 1 modificador de sulfatasa (SUMF1), y en seres humanos se han descrito mutaciones causantes de enfermedad. En seres humanos, el gen SUMF1 se localiza en el cromosoma 3p26, en el extremo terminal del brazo corto del cromosoma 3^{15,16}. En seres humanos están presentes como mínimo 12 sulfatasas conocidas que actúan en los complejos de éster sulfato de las moléculas. La hidrólisis de estos complejos tiene lugar en diferentes localizaciones celulares. De las sulfatasas, 8 son lisosómicas, mientras que las otras 4 están situadas en *loci* celulares neutros, como el retículo endoplasmático, la red de Golgi y los microsomas. Se han aislado los genes de, como mínimo, 10 de estas sulfatasas. Un déficit de cualquiera de ellas daría lugar al almacenamiento de la molécula que es su sustrato natural, lo que produce efectos tóxicos sobre la función celular dando lugar al fenotipo variable observado en el DSM². En la paciente del presente informe las 4 sulfatasas deficientes conocidas (tabla 1) se localizaban en los lisosomas. Las otras enzimas (beta-galactosidasa, alfa-iduronidasa) se determinaron con objetivos de referencia y se encontraron dentro de límites normales.

La importancia del diagnóstico precoz es brindar al médico una ventana de oportunidad para la provisión de consejos a la familia². Esto es particularmente verdad en las enfermedades sumamente raras para las que no contamos con un tratamiento definitivo, como el DSM. Meikle et al¹ documentan que cuando dos hermanos están afectados en la mayor parte de casos ambos nacen antes de que en el primero se establezca el diagnóstico de DSM. Por consiguiente, las familias de pacientes con el proceso requieren la provisión de consejos puesto que se dispone de un diagnóstico prenatal. Se ha descrito que el DSM es una de las alteraciones que afectan al feto que se asocian con una concentración baja de estriol durante el embarazo¹⁷. El diagnóstico prenatal del primer trimestre se realiza con la demostración de la disminución de las actividades de arilsulfatasa y sulfatasa a partir de análisis directos de las vellosidades coriónicas¹⁸. Para el diagnóstico prenatal del segundo trimestre, en cambio, pueden usarse los diferentes niveles de actividades de sulfatasa de células amnióticas cultivadas después de una amniocentesis², o la determinación de oligosacáridos y glucolípidos en líquido amniótico¹⁹.

La paciente descrita en el presente informe ilustra las dificultades de reconocer a un lactante con déficit de sulfatasa múltiple. A pesar de sus presentaciones bioquí-

micas y clínicas variables, un índice de sospecha elevando daría lugar a una evaluación diagnóstica correcta. El aumento de mucopolisacáridos y sulfátidos en orina proporcionó indicios adicionales y, por último, el análisis de enzimas en fibroblastos y/o leucocitos estableció el diagnóstico correcto.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Robert Hingre, MD, y a Patricia Mondore por sus comentarios constructivos y críticos de utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
2. Hopwood JJ, Ballabio A. Multiple sulfatase deficiency and the nature of the sulfatase family. En: Scriber CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. New York, NY: McGraw Hill; 2001. p. 3725-32.
3. Burk RD, Valle D, Thomas GH, et al. Early manifestation of multiple sulfatase deficiency. *J Pediatr*. 1984;104:574-8.
4. Burch M, Fensom AH, Jackson M, et al. Multiple sulphatase deficiency presenting at birth. *Clin Genet*. 1986;30:409-15.
5. Constantopoulos G. Multiple sulfatase deficiency with a novel biochemical presentation. *Eur J Pediatr*. 1988;147:634-8.
6. Mancini GM, Van Diggelen OP, Huijmans JG, Stroink H, De Coo RF. Pitfalls in the diagnosis of multiple sulfatase deficiency. *Neuropediatrics*. 2001;32:38-40.
7. Blanco-Aguirre ME, Kofman-Alfaro SH, Rivera-Vega MR, et al. Unusual clinical presentation in two cases of multiple sulfatase deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:388-92.
8. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet A*. 2003;119:101-10.
9. Vamos E, Liebaers I, Bousard N, Libert J, Perlmutter N. Multiple sulphatase deficiency with early onset. *J Inher Metab Dis*. 1981;4:103-4.
10. Steckel F, Hasilik A, Von Figura K. Synthesis and stability of arylsulfatase A and B in fibroblasts from multiple sulfatase deficiency. *Eur J Biochem*. 1985;151:141-5.
11. Conary JT, Hasilik A, Von Figura K. Synthesis and stability of steroid sulfatase in fibroblasts from multiple sulfatase deficiency. *Biol Chem Hoppe-Seyler*. 1988;369:297-302.
12. Eto Y, Gomibuchi I, Umezawa F, Tsuda T. Pathochemistry, pathogenesis and enzyme replacement in multiple-sulfatase deficiency. *Enzyme*. 1987;38:273-9.
13. Von Figura K, Schmidt B, Selmer T, Dierks T. A novel protein modification generating an aldehyde group in sulfatases: its role in catalysis and disease. *Bioessays*. 1998;20: 505-10.
14. Dierks T, Dickmanns A, Preusser-Kunze A, et al. Molecular basis for multiple sulfatase deficiency and mechanism for formylglycine generation of the human formylglycine-generating enzyme. *Cell*. 2005;121:541-52.
15. Dierks T, Schmidt B, Borrisenko LV, et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human α -formylglycine generating enzyme. *Cell*. 2003;113:435-44.
16. Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. *Cell*. 2003;113:445-56.
17. Steinmann B, Mieth D, Gitzelmann R. A newly recognized cause of low urinary estriol in pregnancy: multiple sulfatase deficiency of the fetus. *Gynecol Obstet Invest*. 1981;12:107-9.
18. Patrick AD, Young E, Ellis C, Rodeck CH. Multiple sulphatase deficiency: prenatal diagnosis using chorionic villi. *Prenat Diagn*. 1988;8:303-6.
19. Ramsay SL, Maire I, Bindloss C, et al. Determination of oligosaccharides and glycolipids in amniotic fluid by electrospray ionization tandem mass spectrometry: in utero indicators of lysosomal storage diseases. *Mol Genet Metab*. 2004;83:231-8.