

ACIDURIA MEVALÓNICA

aciduria mevalónica clásica, a la presentación leve del HIDS, en vez de constituir dos entidades clínicas distintas.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ACIDURIA MEVALÓNICA?

En la aciduria mevalónica clásica se detecta una concentración muy elevada de ácido mevalónico en líquidos biológicos de todos los pacientes, demostrable por el estudio de ácidos orgánicos. Las concentraciones de ácido mevalónico excretadas correlacionan con la gravedad de la presentación clínica. La deficiencia de mevalonato quinasa se demuestra en fibroblastos y linfocitos de los pacientes, no hallándose correlación entre la actividad enzimática residual, que es casi indetectable, y la excreción de ácido mevalónico o la gravedad clínica. Los valores de IgD en suero varían dependiendo del cuadro clínico. En general, los pacientes con aciduria mevalónica grave presentan el cuadro clínico completo (síntomas neurológicos con crisis de fiebre recurrente) y valores elevados de IgD, que se incrementan durante las crisis. El estudio mutacional del gen *MK* permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

¿TIENE TRATAMIENTO LA ACIDURIA MEVALÓNICA?

Los intentos de tratamiento de la aciduria mevalónica se han basado tradicionalmente en evitar la deficiencia de los productos metabólicos (colesterol y sus derivados) y la concentración excesiva del ácido mevalónico. No obstante, los resultados de las distintas terapias han sido infructuosos. La suplementación oral con colesterol agravó la diarrea y el malestar general. Se intentó la combinación de colesterol, ácido ursodesoxicólico, ubiquinona-10 y vitamina E, sin resultados clínicos eviden-

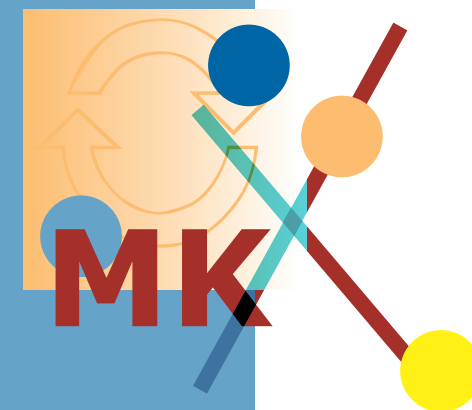
ACIDURIA MEVALÓNICA

tes. También se intentó evitar la formación de cantidades excesivas de ácido mevalónico bloqueando su síntesis, con inhibidores de la enzima 3-hidroximetilglutaril-CoA reductasa, como las estatinas, pero se tuvo que abandonar el tratamiento al desencadenarse descompensaciones graves con episodios de fiebre elevada y aumento de la creatinquinasa. No obstante, el uso de esteroides durante las crisis graves mejoró claramente los síntomas y parece que también el desarrollo psicomotor en algunos pacientes.

La aciduria mevalónica conlleva graves consecuencias para quien las padece. El diagnóstico y tratamiento precoces y el buen control del estado nutricional pueden ayudar a estos pacientes.



ACIDURIA MEVALÓNICA



UNIDAD DE SEGUIMIENTO
DE LA PKU Y OTROS
TRASTORNOS METABÓLICOS
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU

hospital
sant joan de déu
UNIVERSITAT DE BARCELONA

er **ciberer**
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED
DE ENFERMEDADES RARAS

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
Instituto de Salud Carlos III

www.hsjdbcn.org

© Hospital Sant Joan de Déu 2009.

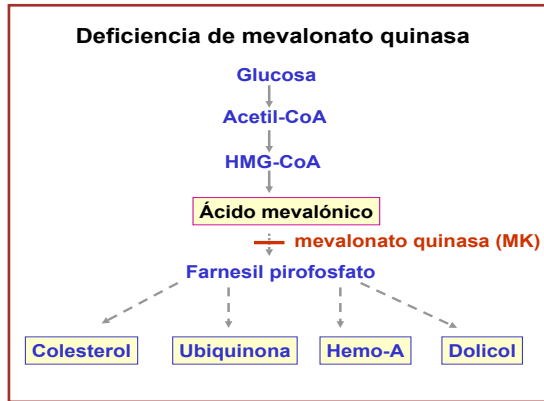
ACIDURIA MEVALÓNICA

¿QUÉ ES LA ACIDURIA MEVALÓNICA?

Es un error congénito de uno de los primeros pasos del metabolismo del colesterol, causado por la deficiencia de la enzima **mevalonato quinasa**. Debido a este defecto se produce una acumulación de ácido mevalónico en líquidos biológicos y tejidos.

¿QUÉ ES LA MEVALONATO QUINASA (MK)?

Es una enzima que transforma el ácido mevalónico en ácido fosfomevalónico. El ácido mevalónico es precursor de diversos compuestos de gran importancia biológica, como el colesterol,



la ubiquinona, el hemo A y el dolicol. El colesterol es un modulador de la fluidez de las membranas celulares y del desarrollo embrionario y precursor de hormonas esteroides. La ubiquinona es un potente antioxidante y además, junto con el hemo A, actúa de componente de la cadena respiratoria mitocondrial. El dolicol interviene en la síntesis de proteínas glicosiladas.

ACIDURIA MEVALÓNICA

¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DEFECTO DE LA ENZIMA MEVALONATO QUINASA?

Cuando se produce una **mutación** (cambio estable y hereditario) en el **gen MK** que codifica esta proteína enzimática, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función. No todas las mutaciones tienen el mismo efecto sobre la **enzima MK**, lo que da lugar a un amplio espectro de formas clínicas.

La aciduria mevalónica se hereda de forma **autosómica recesiva**.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE UN DEFECTO DE ACTIVIDAD DE MK?

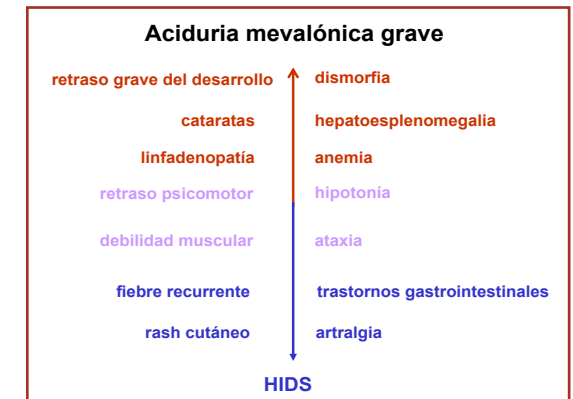
Se acumula el ácido mevalónico que es tóxico. Además se produce un defecto en la síntesis de colesterol, ubiquinona, hemo A y dolicol, que puede tener consecuencias graves dada la importancia biológica de estos compuestos. Estas alteraciones son causa de manifestaciones clínicas de diversa gravedad.

¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE MK?

En la forma grave, las manifestaciones clínicas se inician en la infancia con una presentación multisistémica grave y progresiva, de una heterogeneidad clínica considerable. Los pacientes más afectados, generalmente de presentación precoz, muestran un retraso grave del desarrollo, rasgos dismórficos, cataratas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y anemia, así como diarrea y malabsorción. Los menos afectados muestran retraso psicomotor, hipotonía, debilidad muscular y ataxia. Muchos pacientes muestran crisis recurrentes de fiebre, lin-

ACIDURIA MEVALÓNICA

fadenopatía, hepatoesplenomegalia, artralgia, edema y erupción cutánea. Otros presentan fallo de medro, susceptibilidad a las infecciones, hepatoesplenomegalia, cataratas y retraso psicomotor. Los rasgos dismórficos incluyen dolicocefalia, facies triangular, microcefalia, frente abombada, narinas antevertidas, orejas rotadas y de implantación baja y ojos oblicuos con pestañas largas. Existe una forma de aciduria mevalónica asociada



al síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (**HIDS**). Ésta entidad se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre asociados con linfadenopatía, artralgia, trastornos gastrointestinales y rash cutáneo. La excreción de ácido mevalónico es muy inferior a la de la aciduria mevalónica clásica y se produce únicamente durante los episodios de fiebre.

La relación entre la deficiencia de MK y el síndrome inflamatorio de fiebre periódica no se conoce exactamente. No obstante, la elevación de la temperatura corporal produce una inhibición de la MK que empeora la síntesis de colesterol y otros derivados, induciendo la inflamación y la fiebre.

La presentación clínica de la deficiencia de mevalonato quinasa parece representar un espectro fenotípico continuo, desde la forma más grave, la