

A LA BÚSQUEDA DE NUEVAS ENFERMEDADES...



La paciente (L.B.) comenzó a sufrir problemas al caminar poco después de cumplir los 25 años. Su situación empeoró progresivamente durante las siguientes dos décadas. Sus cuatro hermanos (dos de cada sexo) comenzaron también a tener problemas. Los distintos médicos consultados fueron incapaces de descifrar la causa de la dolencia.

Las imágenes de rayos X mostraban bien a las claras porqué la paciente apenas podía caminar: los vasos sanguíneos de sus piernas, pies (también de sus manos) acumulaban depósitos de calcio. La consecuencia era clara: la luz de los vasos se estrechaba y la sangre, necesaria para la actividad muscular, apenas podía pasar a su través. Pero, los depósitos de calcio solo se producían en los vasos sanguíneos de sus piernas y manos. El resto de los vasos sanguíneos no tenían acúmulos de calcio, incluyendo las arterias del corazón. Por lo tanto su vida no corría peligro por esta causa.

Se intentó un tratamiento con tiosulfato sódico (Na_2SO_4), con la esperanza de formar sales que eliminasen, o redujesen, los depósitos de calcio. El tratamiento produjo vómitos a la paciente, pero no obtuvo beneficio alguno.

Finalmente, en la primavera de 2008, la historia clínica de la paciente fue remitida al Programa de Enfermedades No Diagnosticadas ([Undiagnosed](#)

[Diseases Program](#)) en el *National Institutes of Health*. Este programa está destinado a resolver los problemas médicos que no se han podido llegar a diagnosticar. Disponen de las técnicas médicas y genómicas más avanzadas para descifrar las causas de enfermedades que llegan a ser desconcertantes en la práctica clínica cotidiana.

Los pacientes con cuadros clínicos no diagnosticados son con frecuencia abandonados por la comunidad médica; y, en gran medida, también por la sociedad. La categoría humana y ética de una sociedad se valora por la forma como trata a las personas más afligidas.

El caso comentado ha conducido al descubrimiento de una nueva enfermedad, como se publica en la revista [New England Journal of Medicine](#) (jueves 3 de febrero de 2011). Esta enfermedad es consecuencia de una mutación de un gen que codifica una proteína que previene el depósito de calcio en los vasos sanguíneos.

Una vez que se ha descubierto la causa de la enfermedad, los investigadores saben cómo tratarla. Además, este hallazgo tiene implicaciones para enfermedades más comunes, como la enfermedad cardíaca y la osteoporosis, en las que el calcio se deposita de modo inadecuado.

El Programa de Enfermedades No Diagnosticadas (*Undiagnosed Disease Program*) está ahora (2011) estudiando el caso de una niña con contracciones musculares incontrolables que le impiden hablar, caminar e incluso usar sus manos. Otro caso de un muchacho con una enfermedad que remeda la enfermedad de Parkinson (una enfermedad asociada al envejecimiento). Y otro caso, el de una mujer con acúmulos de queratina, una proteína que normalmente se localiza en los folículos pilosos.

Pero volviendo al caso que nos ocupa, dado que había cinco hermanos afectados, la investigación se dirigió a la genética como posible origen del trastorno. El hecho de que los padres no padecieran la enfermedad, hizo pensar que el gen defectuoso se transmitía como gen recesivo. Solo los hijos que hubiesen heredado los copias del gen recesivo (esto es, fueran homocigóticos para el gen defectuoso), desarrollarían la enfermedad con toda su gravedad.

La investigación se centró en 92 genes. Por exclusión, se llegó al gen responsable. El gen (alelo) no mutado codifica la síntesis de adenosina, un nucleósido que es un compuesto común del metabolismo necesario para suprimir las calcificaciones. Hasta la fecha no se conocía la implicación de la adenosina en la ruta metabólica que bloquea la calcificación de los vasos sanguíneos.

El hecho de que no se observen calcificaciones en otras partes del organismo, en el caso de L.B. y sus hermanos, parece deberse a que las

rutas que calcifican los vasos de las piernas, pies y manos, son sutilmente distintas de los mecanismos de calcificación en otras partes del organismo.

La enfermedad también puede ayudar a comprender la relación entre los vasos sanguíneos y las células óseas. Y no solo eso: también ayudará a comprender los mecanismos que subyacen en las calcificaciones de las arterias coronarias y en las válvulas cardíacas.

Así mismo, las investigaciones derivadas de esta inusual nueva enfermedad podrían contribuir a desentrañar la relación entre osteoporosis y enfermedad cardíaca. Hay que tener en cuenta que las células que constituyen nuestros vasos sanguíneos tienen idéntico origen que las células que forman el hueso.

Hasta el momento (febrero de 2011), los investigadores han identificado nueve personas pertenecientes a tres familias que están afectadas por esta nueva enfermedad: la familia de L.B., procedente de *Kentucky*, otra familia procedente de *San Francisco (California)*; y la tercera familia, en Italia. El tratamiento más sencillo de las personas afectadas consistiría en la administración de bisfosfonatos (los medicamentos más usuales para tratar la osteoporosis). La lógica de este abordaje terapéutico es la siguiente: la mutación genética da lugar a bajas concentraciones plasmáticas de adenosina. Las bajas concentraciones de adenosina hacen posible unos elevados niveles de la enzima "fosfatasa-alcalina", la enzima necesaria para que se formen los depósitos de calcio. Los bisfosfonatos disminuyen los niveles de esta enzima, bloqueando, al menos parcialmente, la formación de nuevos depósitos de calcio.

Actualmente se ha solicitado, por la vía de urgencia, autorización para la utilización de los bisfosfonatos en esta nueva enfermedad.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza