



Patología neurológica en metabolopatías hereditarias y adquiridas

A. Domingo Santos^a, A. Méndez Guerrero^a, D. Gata Maya^a y J. Hernández Gallego^{a,b}

^aServicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bDepartamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Metabolopatía
- Error congénito del metabolismo
- Enfermedad sistémica
- Encefalopatía

Keywords:

- Metabolopathy
- Inborn error of metabolism
- Systemic disease
- Encephalopathy

Resumen

El adecuado funcionamiento de la compleja red neuronal que constituye el sistema nervioso precisa del mantenimiento tanto de su integridad estructural como funcional en todo momento. Por ello, puede verse afectada en diversos trastornos genéticos que condicionan deficiencias en rutas metabólicas, así como secundariamente a la disfunción de otros órganos por alteración de la homeostasis interna. La expresión neurológica de las metabolopatías es muy amplia y complicada, pero su reconocimiento precoz resulta clave para realizar una orientación diagnóstica acertada e instaurar el mejor tratamiento disponible en orden a minimizar el daño neurológico sobrevenido.

Abstract

Neurological disease in hereditary and acquired metabolic diseases

The proper functioning of the complex neural network constituting the nervous system requires the maintenance of both the structural integrity and functional at all times. Therefore, it can be affected in various genetic disorders that affect deficiencies in metabolic pathways and secondarily to dysfunction of other organs by altering the internal homeostasis. Neurological expression of metabolic disorders is vast and complicated, but its early recognition is key for accurate diagnostic approach and establish the best treatment available in order to minimize neurological damage occurred.

Concepto

El concepto de metabolopatía incluye un grupo muy amplio de enfermedades en las que existe una disfunción en los procesos bioquímicos que constituyen el metabolismo del organismo, originando frecuentemente afectación neurológica directa o secundaria por fallo de otros órganos. Dentro de las metabolopatías es cardinal realizar una primera clasificación diferenciando las hereditarias, consideradas todas ellas raras, aunque las estimaciones de forma global arrojan una incidencia de 1 caso por cada 784 a 2.500 recién nacidos vivos^{1,2}, y las adquiridas, mucho más frecuentes y que podemos encontrar a diario en cualquier ámbito de la asistencia sanitaria.

Dada la disparidad fisiopatológica, epidemiológica, clínica, diagnóstica y terapéutica entre ambos grupos, se tratarán de forma independiente en esta actualización.

Metabolopatías hereditarias

Las metabolopatías hereditarias (MH), también conocidas como errores congénitos o innatos del metabolismo, son el resultado de anomalías en la síntesis, transporte o recambio de diferentes moléculas debidas a un trastorno genético. Se trata de un conjunto heterogéneo y complejo de enfermedades dentro del cual se han identificado más de 500. La forma de

herencia de la mayoría de estas enfermedades es autosómica recesiva; si bien, cabe destacar algunos ejemplos con otro patrón de transmisibilidad como son: la porfiria aguda intermitente que es autosómica dominante, la enfermedad de Fabry y el síndrome de Lesch-Nyhan cuya herencia está ligada a X, o los defectos de DNA mitocondrial de herencia materna.

Clasificación

Existen múltiples clasificaciones de las MH en función de criterios diversos: edad de presentación, tipo de herencia, presentación clínica, etc. Sin embargo, creemos que la más útil para comprender dichas enfermedades es la clasificación desde el punto de vista fisiopatológico, pudiendo identificar 3 grupos^{3,4} (tabla 1):

1. Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas, o enfermedades por depósito, que incluyen: enfermedades lisosomales, peroxisomales, defectos congénitos de la glicosilación y defectos de la síntesis de colesterol.

2. Enfermedades por acumulación de sustancias tóxicas, esto es, aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, intolerancia a azúcares, trastornos del metabolismo de metales y porfirias.

3. Enfermedades por déficit energético: defectos del metabolismo de carbohidratos, trastornos de la oxidación de ácidos grasos y enfermedades mitocondriales.

Manifestaciones clínicas

La edad en la que aparecen los primeros síntomas de las MH es muy variable, pudiendo comprender desde el período fetal hasta la edad adulta (tabla 2). Incluso una misma enfermedad puede desarrollarse a diferentes edades o tener distinta gravedad en su expresividad clínica en función del grado de afectación de la ruta metabólica implicada (por ejemplo, déficit enzimático parcial frente a total). Desde un punto de vista global, lo más frecuente es que las MH comiencen en los primeros años de vida y, por tanto, son esencialmente enfermedades del ámbito de la Pediatría. Sin embargo, como decimos, no hay que olvidar que formas más leves o atípicas pueden presentarse con una primera descompensación metabólica en la adolescencia o la edad adulta. El parto es una situación de especial riesgo en mujeres no diagnosticadas previamente.

Las MH habitualmente provocan una afectación multisistémica, siendo muy frecuente la del sistema nervioso debido a la gran cantidad de genes implicados en su desarrollo (se ha estimado que participa en él un tercio del genoma humano). A grandes rasgos podemos distinguir dos formas de presentación neurológica. Por un lado, las enfermedades por depósito se caracterizan por su curso progresivo, sin relación directa con el consumo de alimentos o procesos intercurrentes. Clínicamente se expresan en forma de retraso madurativo, retraso mental, alteraciones del comportamiento, déficit

TABLA 1

Clasificación fisiopatológica de las metabopatías hereditarias con algunas de las deficiencias más destacadas

I. Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas	II. Enfermedades por acumulación de sustancias tóxicas	III. Enfermedades por déficit energético
a. Enfermedades lisosomales Esfingolipidosis: gangliosidosis GM1 y GM2 (Tay-Sachs), Gaucher, Niemann-Pick, Krabbe, Farber, Fabry Mucopolisacaridosis (MPS): Hurler, Hunter, Sanfilippo b. Enfermedades peroxisomales Zellweger Refsum Adrenoleucodistrofia ligada al X Condrodisplasia punctata rizomiélica c. Defectos congénitos de la glicosilación Déficit de fosfomanomutasa (CDG-1a) d. Defectos de la síntesis de colesterol Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Síndrome CHILD (<i>congenital hemidysplasia with ichthyosiform erithroderma and limb defects</i>)	a. Aminoacidopatías* Fenilcetonuria Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Homocistinuria Tirosinemia tipo I Enfermedad de Hartnup b. Acidurias orgánicas* Acidemia glutárica tipo I Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica Acidemia isovalérica Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica Déficit de 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa (MHBDB) Cetoacidosis por deficiencia de beta-cetotilasa c. Trastornos del ciclo de la urea Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC) Hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria Déficit de arginasa d. Intolerancia a azúcares Galactosemia Fructosemia e. Trastorno del metabolismo de metales Enfermedad de Menkes Enfermedad de Wilson f. Porfirias	a. Defectos del metabolismo de carbohidratos Glucogenosis (Pompe, Danon, McArdle) Defectos en la gluconeogénesis: déficit de piruvato descarboxilasa, déficit de fosfoenolpiruvato descarboxilasa b. Trastornos de la oxidación de ácidos grasos* Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CAT) Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga c. Enfermedades mitocondriales MELAS (<i>Mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes</i>) MERRF (<i>Myoclonic epilepsy with ragged red fibers</i>) MNGIE (<i>Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy</i>) Síndromes de depleción de ADN mitocondrial Síndrome de Leigh LHON (<i>Leber hereditary optic neuropathy</i>)

*Metabopatías hereditarias incluidas en la técnica de espectrometría de masas en tándem.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3809013>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3809013>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)