

Aminoacidopatías

P. de Lonlay, V. Valayannopoulos, M.-P. Lorrain, S. Dubois

Las enfermedades hereditarias del metabolismo se deben en la mayoría de los casos a un déficit enzimático de una de las numerosas vías metabólicas de los carbohidratos, las proteínas o los ácidos grasos o del tráfico intracelular. Un déficit enzimático conlleva sea la ausencia de un compuesto bioquímico producido después del punto de déficit, sea una acumulación de un compuesto tóxico antes del punto de déficit o ambas. Las aminoacidopatías son enfermedades de intoxicación, tratables en un gran número de casos, y relacionadas con un déficit enzimático en la vía de degradación de los aminoácidos. Las más frecuentes son la fenilcetonuria, para la cual existe una detección selectiva neonatal, las tirosinemias y la leucinosis. El tratamiento de estas aminoacidopatías es urgente porque en la mayoría de los casos se manifiestan con un coma neonatal o una insuficiencia hepática. Se trata de enfermedades de expresión posnatal porque hasta el momento del nacimiento, el feto está protegido por la madre gracias a la placenta que efectúa la depuración. El tratamiento es esencialmente dietético.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Aminoacidopatías; Tirosinemia; Fenilcetonuria; Leucinosis; Metabolismo

Plan

■ Introducción	1
■ Leucinosis	2
Forma clásica neonatal	2
Laboratorio	3
Tratamiento	3
Vigilancia del tratamiento	4
Evolución y complicaciones	4
■ Fenilcetonuria	4
Diagnóstico	4
Tratamiento	4
Fenilcetonuria materna	5
■ Tirosinemia de tipo I	6
Diagnóstico	6
Tratamiento	6
■ Tirosinemia de tipo II	6
■ Homocistinurias	7
■ Intolerancia a las proteínas dibásicas	7
■ Síndrome de hiperamoniemia, hiperornitinemia y homocitrulinuria (HHH)	8
■ Hiperglicinemia sin cetosis	8
■ Conclusión	8

■ Introducción

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) se deben en la mayoría de los casos a un déficit enzimático de unas de las numerosas vías metabólicas de los carbohidratos, las proteínas o los ácidos grasos o del tráfico intracelular. Un déficit enzimático implica la ausencia de un compuesto bioquímico situado después del punto de déficit, de una acumulación de un compuesto tóxico situado antes del punto de déficit, o de ambas. Se manifiesta en cualquier edad de la vida, sobre todo

en el período neonatal pero también en la infancia o incluso en la edad adulta cuando los déficit enzimáticos son parciales [1]. El diagnóstico de estas últimas es aún insuficiente, sobre todo en el adulto, en el que los déficit enzimáticos parciales pueden producir cuadros clínicos muy variados, con manifestaciones digestivas, episodios psiquiátricos o retraso mental [2].

Cualquier órgano puede afectarse pero los que lo hacen con mayor frecuencia son el sistema nervioso central, el hígado, el corazón y el riñón [3].

Gran parte de estas enfermedades metabólicas pueden tratarse. La ausencia de tratamiento provoca secuelas muy graves o la muerte, por lo que los cuadros clínicos de las EMH deben reconocerse con rapidez.

Las EMH pueden clasificarse en tres grupos según su mecanismo fisiopatológico: enfermedades de intoxicación por proteínas o carbohidratos, déficit energéticos, enfermedades dependientes de las vitaminas y anomalías de la síntesis o del catabolismo de moléculas complejas, que abarcan a las enfermedades lisosómicas y peroxisómicas, las anomalías de la glucosilación de las proteínas, los déficit hereditarios de la síntesis endógena de colesterol, y las nuevas EMH. Esta clasificación esquemática ayuda al diagnóstico y al tratamiento ante una sospecha de EMH.

El tratamiento puede ser dietético: supresión del compuesto tóxico en período de descompensación, o su limitación en función de la tolerabilidad que hay que definir para cada paciente, asociada a un aporte energético suficiente para relanzar el anabolismo en un gran número de enfermedades de intoxicación, aporte de un cofactor que no puede sintetizarse o que puede paliar el déficit enzimático, enzimoterapia con aporte de la enzima deficitaria, o incluso evitación de ayunos cortos en determinadas enfermedades o de ayunos prolongados en todas las enfermedades de intoxicación, y de las circunstancias que puedan conducir a la descompensación del paciente.

Las enfermedades de intoxicación y las energéticas dependen del entorno. Los factores que descompensan estas EMH son los estados de catabolismo o de aporte excesivo de un elemento tóxico.

Otras enfermedades metabólicas no son tratables pero es necesario llegar a un diagnóstico preciso para poder dar un consejo genético o hacer un diagnóstico prenatal con la mayor frecuencia posible. Si el paciente muere es indispensable obtener muestras de líquidos y tejidos orgánicos para llegar a un diagnóstico. Las EMH son genéticas en su mayor parte, principalmente de transmisión autosómica recesiva, aunque también pueden ser recesivas o dominantes ligadas al cromosoma X, autosómicas dominantes o incluso mitocondriales.

Las enfermedades de intoxicación, tratables en su mayor parte, abarcan a los errores innatos del metabolismo intermediario que produce una intoxicación aguda, rápidamente progresiva, o crónica, secundaria a la acumulación de metabolitos tóxicos retenidos en el paso previo al bloqueo enzimático. Estas EHM necesitan un tratamiento de urgencia. Son enfermedades de expresión posnatal porque hasta el nacimiento, el feto está protegido por la madre que efectúa la depuración a través de la placenta. Por tanto, las manifestaciones clínicas son posnatales y progresivas porque hay que «dejar tiempo al metabolito para que se acumule e intoxique al niño». Si el déficit es parcial, las manifestaciones clínicas, neurológicas o hepatodigestivas surgen en situaciones catabólicas como el ayuno, una infección intercurrente (producción endógena del metabolito tóxico) o en caso de sobrecarga exógena del producto tóxico (alimentación).

Una vez ingeridas, las proteínas se absorben en el tubo digestivo en forma de dipéptidos o tripéptidos que llegan al hígado donde son metabolizados para que puedan circular en la sangre. Cada célula capta los aminoácidos que necesita. La célula «reúne de nuevo» los aminoácidos para formar sus propias proteínas. Los excedentes, ya inútiles, son degradados a ácidos orgánicos indetectables en el plasma y la orina de las personas sanas. La degradación depende de unas herramientas: las enzimas. Un déficit enzimático implica la acumulación de los aminoácidos o de los ácidos orgánicos relacionados con la enzima deficitaria, o un defecto de síntesis de otros compuestos por debajo del déficit, con la consecuencia de una acumulación de sustancias tóxicas como el amoníaco (NH_4^+) (por ejemplo, en los déficit del ciclo de la urea). El nitrógeno es uno de los elementos químicos que forma parte de todos los aminoácidos, y que se libera durante su degradación. El nitrógeno no queda aislado sino que se une a una molécula de amonio. El NH_4^+ pasa a la sangre que lo transporta al hígado donde se necesitan dos moléculas para formar una molécula que urea que es la forma de excreción urinaria del nitrógeno. Es decir, el ciclo de la urea es indispensable para la eliminación del nitrógeno tóxico. Un déficit del ciclo de la urea provoca una hiperamonemia grave. Los aminoácidos proceden de las proteínas de la dieta (intoxicación exógena) pero también del propio catabolismo del niño, especialmente intenso tras el nacimiento (intoxicación endógena), o en cualquier edad cuando existe una situación catabólica.

Las enfermedades de intoxicación más frecuentes son las aminoacidopatías, sobre todo la leucinos, la fenilcetonuria y la tirosinemia de tipo I, las acidurias orgánicas con acidemia metilmalónica, la acidemia propiónica y la acidemia isovalérica, y por fin los déficit del ciclo de la urea. En este grupo se incluyen las anomalías del metabolismo y de la síntesis de los folatos y de las cobalaminas, la homocistinuria, la intolerancia a las proteínas dibásicas y la triple H, que tienen su propio tratamiento específico. La fenilcetonuria es la única enfermedad de intoxicación en la que en este momento se hace una detección selectiva al nacimiento en Francia, y en la que el tratamiento desde el nacimiento ha hecho que desaparezca el riesgo de intoxicación crónica responsable del retraso mental que se produce en los casos no tratados. Como contrapartida, la fenilcetonuria plantea el problema del seguimiento de los embarazos de las mujeres fenilcetonúricas en las que puede existir un riesgo de intoxicación fetal. Algunas enfermedades de intoxicación son difíciles de tratar como sucede por ejemplo con la hiperglicinemia sin cetosis o el déficit de sulfito oxidasa.

A continuación se detallan las aminoacidopatías.

“ Puntos importantes

- Las EMH pueden clasificarse en tres grupos según su mecanismo fisiopatológico: enfermedades de intoxicación por proteínas o carbohidratos, déficit energéticos, enfermedades dependientes de vitaminas y anomalías de la síntesis o del catabolismo de moléculas complejas, incluidas las enfermedades lisosómicas y peroxisómicas, las anomalías de la glucosilación de las proteínas, los déficit hereditarios de la síntesis endógena del colesterol, y las nuevas EMH. Esta clasificación esquemática ayuda al diagnóstico y al tratamiento cuando se sospecha una EMH.
- El tratamiento puede ser dietético con supresión del compuesto tóxico en período de descompensación, o su limitación en función de la tolerabilidad que hay que definir para cada paciente, asociada, en un gran número de enfermedades de intoxicación, a un aporte energético suficiente para relanzar el anabolismo.

■ Leucinos

La leucinos o enfermedad de orina en jarabe de arce (MSUD, *maple syrup urine disease*) se debe a un déficit de la descarboxilación oxidativa de los cetoácidos procedentes de la desaminación de tres aminoácidos ramificados, leucina (LEU), valina (VAL) e isoleucina (ILE). Las consecuencias son la acumulación en los tejidos de los tres aminoácidos precursores y de los tres cetoácidos correspondientes y la aparición constante de alo-isoleucina. La presencia en la orina de los cetoácidos ramificados puede detectarse con una reacción coloreada que se hace en la misma habitación del enfermo, la reacción a la dinitrofenil hidralacina (DNPH). El ácido 3-cetometilvalérico procedente de la isoleucina y su derivado hidroxilado producen un olor muy característico que se ha comparado al del jarabe de arce o al curry. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad consisten en una afectación neurológica aguda o crónica que se debe a la neurotoxicidad de la leucina y sobre todo a la de su cetoácido, el ácido 2-oxo-isocaproico. El objetivo de la dieta hipoproteica es limitar los aportes de leucina. El aporte de energía (y por tanto de calorías) debe ser suficiente para potenciar el anabolismo que contribuye a la depuración de la leucina, ya que no se elimina por vía renal.

Forma clásica neonatal

Se manifiesta en la primera semana de vida con un coma grave. Las concentraciones de leucina son en general superiores a 20 mg/100 ml. La presentación clínica va precedida de un intervalo libre entre el nacimiento y la aparición de los síntomas de intoxicación aguda. El intervalo libre observado antes de que surjan los primeros síntomas depende del tiempo necesario para que se acumule el compuesto tóxico, en este caso la leucina y el ácido 2-oxo-isocaproico, que antes del nacimiento se habían depurado a través de la placenta. Estas enfermedades de intoxicación no producen manifestaciones prenatales. El parto es normal tras una gestación a término sin problemas, y el recién nacido es eutrófico y en la exploración del primer día el pediatra no encuentra alteraciones. La enfermedad afecta sobre todo al sistema nervioso central pudiendo provocar secuelas neurológicas graves que aparecen tras el coma neonatal, que también puede acabar en la muerte del paciente. Los signos neurológicos consisten en un trastorno de la conciencia de aparición progresiva, siempre tras un intervalo libre en el que la exploración neurológica es normal, rechazo de la bebida y un niño más o menos somnoliento que entra de manera progresiva en un coma profundo si no se trata. Este coma es distinto de cualquier otro porque a pesar del importante trastorno de la conciencia, el niño permanece hiperestimulable y la gran

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4131933>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4131933>

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