

FIGURA 66.1 vías alternativas para reducir la acumulación de amonio.

Los métodos para favorecer la excreción o la desintoxicación de metabolitos tóxicos se emplean cuando su acumulación no se puede corregir mediante la manipulación dietética. En los pacientes con hiperamoniemia, el benzoato sódico y el fenilbutirato sódico, que se conjugan con la glicina y la glutamina, se administran para facilitar la excreción de nitrógeno (Fig. 66.1). En la acidemia isovalérica, la glicina oral se conjuga con el altamente tóxico ácido isovalérico para formar un subproducto inocuo excretado en la orina. La administración de cisteína a los pacientes con cistinosis favorece la formación de cisteína, que posteriormente se excreta en la orina. El suplemento con carnitina se administra a los pacientes con acidemia orgánica para evitar la deficiencia de carnitina secundaria a la formación y excreción renal de compuestos acilcarnitina. Durante la descompensación metabólica aguda, se pueden utilizar la diálisis y la hemofiltración para facilitar el aclaramiento rápido de los metabolitos tóxicos. Estas técnicas se han aplicado en el tratamiento de la EOJA y de la deficiencia de la carbamoilfosfato sintetasa y encefalopatía hiperamoniémica por leucina (Daschner y Schaefer, 2002). La administración de glicerol trioleato y glicerol trierucato (aceite de Lorenzo) a pacientes asintomáticos con ALD ligada a X puede modificar el curso de la enfermedad (Moser et al, 2005).

Las estrategias terapéuticas novedosas para los EIM se dirigen al bloqueo de la producción de metabolitos tóxicos mediante el uso de inhibidores de la síntesis de sustrato. En la tirosinemia tipo I (deficiencia de la fumaroilacetoacetato hidrolasa), la NTBC (2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoil-1,3-ciclohexanodiona) reduce la producción de los metabolitos posteriores de la degradación de la tirosina inhibiendo la enzima 4-OH-fenilpiruvato dioxigenasa. Esta enzima está implicada en una reacción previa al bloqueo (Fig. 66.2). En un estudio con NTBC en más de 300 pacientes con tirosinemia tipo I, el 95% mostró mejoría de las funciones hepática y renal (Grompe, 2001). En la enfermedad de Gaucher tipo I, la administración de NB-DNJ (iV-butildeoxinójirimicina) produce la disminución de los volúmenes hepático y esplénico y una mejoría gradual y significativa de los parámetros hematológicos con reducción de las concentraciones de los marcadores de actividad de la enfermedad (Cox et al, 2000). La NB-DNJ inhibe la glucosiltransferasa, el primer paso enzimático en la biosíntesis de glucosilfosfolípidos (GSL). Se consigue la homeostasis metabólica limitando la acumulación de sustrato hasta un nivel que pueda catabolizarse de forma suficiente por una enzima mutada, pero parcialmente activa. Dado este mecanismo de acción, la

NB-DNJ puede ser potencialmente útil para otros trastornos del metabolismo de los GSL (p. ej., la enfermedad de Tay-Sachs y Sandhoff de inicio tardío, gangliosidosis  $G_M$  y enfermedad de Niemann-Pick tipo C) (Pastores y Barnett, 2005).

El defecto subyacente en algunos EIM se puede corregir parcialmente reponiendo los sustratos agotados. En el defecto de transporte de carnitina, el uso de carnitina produce la resolución de la miocardiopatía y la evitación de episodios futuros de hipoglucemia hipocetósica. En otros trastornos, la producción o la afinidad de unión de un cofactor necesario para la actividad enzimática está alterada. Estos defectos pueden corregirse mediante la administración de dosis farmacológicas del suplemento requerido. La biotina, administrada a niños con deficiencia de biotinidasa u holocarboxilasa, ha producido buenos resultados clínicos, excepto en las formas más graves de inicio neonatal (Wolf, 2002). La vitamina B administrada en las formas de inicio tardío de la

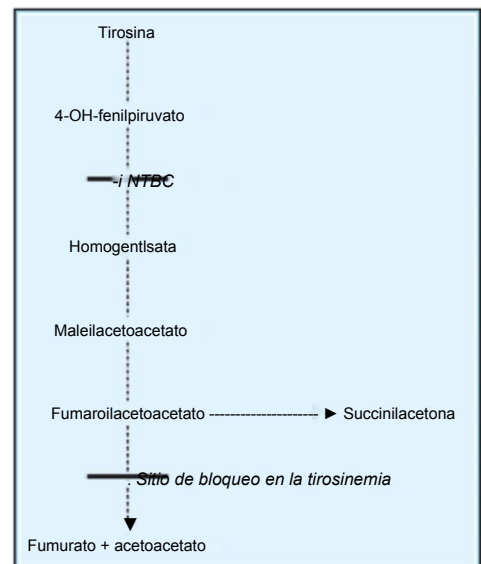


FIGURA 66.2 Tratamiento de reducción del sustrato.

acidemia metilmalónica (AMM) causada por defectos en el metabolismo de la adenosilcobalamina produce una disminución sostenida de los metabolitos tóxicos y un pronóstico del desarrollo favorable. La supresión de la producción intestinal del propionato microbiano (mediante el uso de metronidazol para inhibir la flora colónica anaeróbica) y la restricción de las proteínas de la dieta son abordajes complementarios proporcionados a los niños con AMM.

Entre los ejemplos adicionales de la corrección farmacológica se incluyen el uso de la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) para tratar los trastornos de la síntesis de biopterina, variantes infrecuentes del síndrome de la hiperfenilalaninemia (Lambruschini et al, 2005). Aunque la BH<sub>4</sub> reduce las concentraciones plasmáticas elevadas de fenilalanina mediante su acción sobre la fenilalanina hidroxilasa hepática, el acceso al LCR es mínimo. Se han observado respuestas en los pacientes con un tipo de defecto periférico. El tetrahidrofolato previene la desmielinización en niños con deficiencias de folatos y dihidropterina reductasa. La respuesta a la administración de cofactor puede evaluarse mediante ensayos de control enzimático que implican fibroblastos cultivados de la piel del paciente. En la Tabla 66.9 se muestra un listado de los cofactores utilizados en diversos trastornos metabólicos y sus dosis recomendadas.

El tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) ha demostrado revertir las manifestaciones hematológicas y viscerales de la enfermedad de Gaucher. Este abordaje se ha considerado para el tratamiento de los trastornos de almacenamiento lisosómico (TAL) debidos a deficiencias de una única enzima. Las enzimas relevantes se producen a partir de células de mamíferos manipuladas genéticamente en cultivo y, posteriormente, modificadas para exponer los residuos de azúcar adecuados para facilitar la captación en las células diana. Una vez purificada, se administra la enzima recombinante por vía intravenosa de forma regular. Se han apreciado efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad de Fabry, la MPS tipo I (síndrome de Hurler-Scheie) MPS tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) y TAG II (enfermedad de Pompe) (Pastores y Bamett, 2005). También se está explorando la terapia enzimática para otros TAL, incluida la enfermedad de Niemann-Pick tipo B y la MPS II (la variante leve del síndrome de Hunter).

Se ha realizado la corrección metabólica mediante reemplazo celular por trasplante de médula ósea (TMO)/trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en pacientes con TAL (p. ej., MPS I, enfermedad de Gaucher tipo III) (Peters et al, 2003). En la adrenoleucodistrofia ligada a X, el TMO ha producido remisiones prolongadas con reversión de las alteraciones de RM y estabilización o mejoría de la función motora (Moser, 2006). Aunque el TMO ha alterado la evolución natural de estas enfermedades, existen problemas de limitación de donantes, riesgos del procedimiento y consideraciones del cuidado a largo plazo (p. ej., inmunosupresión). Los avances en los métodos de condicionamiento (p. ej., procedimientos mieloablativos) previos al TMO y la utilización de sangre de cordón umbilical han abordado algunos de estos problemas. Los pacientes con EIM que pueden ser candidatos a un TMO deberían someterse a visitas seriadas que incorporen estudios neuropsicológicos y neurorradiológicos, de tal manera que se pueda programar la intervención antes de una progresión significativa de la enfermedad. Esto permite obtener un resultado con secuelas neurológicas mínimas. El TMO no es apropiado para los trastornos caracterizados por la degeneración neurológica rápida, como la MPS II (síndrome de Hunter grave) y la MPS III (síndrome de Sanfilippo).

Para los trastornos donde el defecto metabólico está limitado al hígado (p. ej., síndrome de Crigler-Najjar, hiperoxaluria tipo I) o que producen un fallo de un único órgano (p. ej., insuficiencia renal terminal en la enfermedad de Fabry e hiperoxaluria tipo I y fallo hepá-

TABLA 66.9

Cofactores utilizados en el tratamiento de varias alteraciones congénitas del metabolismo

COFACTOR	DOSIS (mg/d)	TRASTORNO
Betaina	150*	Homocistinuria Deficiencia de MTHFR
Biotina	10-20	Aciduria propiónica Deficiencia de múltiples carboxilasas Hiperlactacidemia debida a deficiencia de piruvato carboxilasas
Carnitina	50-100 v.o. 400 i.v.	Aciduria orgánica de cadena ramificada (AMM, AP, AIV) Hiperamonemia primaria Hiperlactacidemia Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
Cobalamina (B <sub>12</sub> )	1-2	Aciduria metilmalónica
Ácido folínico	10-40	Crisis epilépticas con respuesta a ácido folínico
Aceite de Lorenzo (glicérol tiroleato y trierucato)		Adrenoleucodistrofia ligada a X asintomática
Piridoxina (Bg)	50-100	Crisis epilépticas con respuesta a piridoxina, hiperoxaluria tipo 1, descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	20-40	Aciduria glutárica, homocisteinemia
Tiamina (B <sub>1</sub> )	10-50	Defectos de la oxidación de ácidos grasos Enfermedad de la orina de jarabe de arce Hiperlactacidemia debida a deficiencia de piruvato deshidrogenasa

\*Dosis de hasta 150 mg/kg/día.  
AIV: acidemia isovalérica; AMM: acidemia metilmalónica; MTHFR: metileno-tetrahidrofolato reductasa; AP: acidemia propiónica.

tico en la deficiencia de OTC, la tirosinemia y TAG-IV), el trasplante de órganos puede ser adecuado (Dhawan et al, 2005; Inderbitzin et al, 2005). En pacientes con tirosinemia que no responden al tratamiento con NTBC, o tienen evidencia de neoplasia hepática, el tratamiento de elección es el trasplante hepático ortotópico. Se ha observado microquimerismo (la migración de células derivadas del donante a partir del aloinjerto) en unos pocos pacientes tras el trasplante hepático. Sin embargo, probablemente este fenómeno no es suficiente para corregir el defecto metabólico sistémico.

El tratamiento sintomático sigue siendo un aspecto fundamental en el cuidado del paciente. De hecho, se ha demostrado que diversas medidas paliativas mejoran la calidad de vida y reducen la incidencia y la gravedad de las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Por ejemplo, la L-dopa mejora la función motora en pacientes con deficiencia de tirosina hidroxilasa. Se ha utilizado la DDAVP (d-desamino-arginina-vasopresina) para reducir la tendencia a sangrado anormal durante la cirugía de pacientes con TAG tipo 1A (enfermedad de Von Gierke). Se ha administrado G-CSF (factor estimulante de colonias de

granulocitos) a pacientes con TAG IB y neutropenia para minimizar el riesgo de infecciones bacterianas recurrentes y úlceras del tracto gastrointestinal. La sustitución esteroidea y mineralocorticoidea es esencial en pacientes con adrenoleuodistrofia e insuficiencia suprarrenal.

Además de hacer frente a los problemas médicos de un niño afectado, a las familias se les debería proporcionar consejo genético. Aproximadamente el 90% de los EIM es heredado con rasgos autosómicos recesivos. Del 10% restante, aproximadamente dos tercios están ligados al cromosoma X y un tercio son rasgos autosómicos dominantes. El diagnóstico prenatal está disponible para la mayoría de los EIM. Un estudio reciente que evaluó las decisiones reproductoras tomadas por los padres de niños con EIM observó que el 56% se mostraban a favor del diagnóstico prenatal futuro y que el 41% adoptaría medidas para evitar otro embarazo con la afectación (Read, 2002). El estudio también halló que los padres de niños con EIM tienen mayores puntuaciones de índices de estrés, puntuaciones menores en una escala de comportamiento adaptativo y menor número de personas en su red de soporte social. Además, los padres expresaron una mayor preocupación acerca del futuro de sus hijos y percibieron dificultades para conseguir las necesidades del cuidado extraordinario de sus hijos. Estas observaciones subrayan la importancia de la intervención precoz, del cuidado de soporte y del consejo genético apropiado.

## Adolescente con un error congénito del metabolismo y transición a la edad adulta

Como consecuencia del diagnóstico y la intervención precoces, muchos niños afectados están alcanzando supervivencias más prolongadas. El pronóstico global y la calidad de vida de estos individuos en la adolescencia y la edad adulta se ven enormemente influidos por el cuidado que reciben en la infancia. Un objetivo importante es la integración social y el desarrollo de una vida plena, que son posibles en ciertos casos.

Con frecuencia, el cuidado de los pacientes lo proporcionan los pediatras y los especialistas en metabolismo. A menudo, la mayoría de los médicos de adultos no están preparados para asumir el tratamiento de estos pacientes según se van haciendo mayores. La familiaridad con la evolución natural de la enfermedad puede permitir una guía anticipatoria y la monitorización adecuada, con la intervención precoz al primer signo de problema (Enns y Packman, 2002). Pueden citarse varios ejemplos para ilustrar esto último. Los adenomas hepáticos, que se convierten en malignos, se desarrollan en la segunda y la tercera décadas de la vida en los pacientes con TAG LA. Los pacientes con tirosinemia también presentan riesgo de carcinoma hepatocelular, que puede vigilarse mediante mediciones seriadas de la alfa-fetoproteína y las técnicas de imagen hepáticas.

Otras complicaciones a las que se debe prestar atención son las pancreatitis recurrentes agudas y crónicas, que ocurren en asociación con las hiperlipidemias, los trastornos de la degradación de la cadena ramificada de aminoácidos, la homocistinuria y la porfiria intermitente aguda (Simon et al, 2001). Se produce colestasis en pacientes con leucodistrofia metacromática y enfermedad de Gaucher y en trastornos de formación y transporte biliar. La aterosclerosis y el tromboembolismo son causas potenciales de morbilidad en la homocistinuria y en la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El LCHAD puede complicarse con miocardiopatía y retinopatía. En los pacientes con cistinosis, enfermedad de Fabry, TAG I y AMM se puede desarrollar insuficiencia renal. El ictus metabólico, con trastornos bilaterales del globo pálido y signos extrapiramidales puede ser una secuela de la descompensación metabólica en la AMM.

Puesto que la mayoría de los EIM afectan a múltiples sistemas, la implicación de un equipo multidisciplinario con una coordinación central de un médico de atención primaria es esencial. Los pacientes y los miembros de la familia habitualmente agradecen que se les tenga en cuenta al tomar decisiones. Estos momentos de interacción también pueden ser una oportunidad para valorar la comprensión que tiene la familia de la enfermedad y de su tratamiento, y de los mecanismos para superarla.

Deberían realizarse los esfuerzos necesarios para asegurar que el niño alcance su potencial máximo. Los programas educativos para el niño afectado deben estar adaptados a su nivel de desarrollo y sus potencialidades cognitivas para minimizar la frustración y los problemas de comportamiento asociados. Es importante prepararse para el desarrollo de incapacidades crecientes y para dar los pasos adecuados que faciliten el rendimiento individual durante las actividades de la vida diaria. Se debería prestar especial atención a los autocuidados, la destreza en las comunicaciones y los problemas de movilidad.

Durante la pubertad, todas las personas se vuelven más conscientes de su imagen corporal. Se necesita apoyo para favorecer la autoestima en los adolescentes que se sienten estigmatizados por su apariencia física, particularmente cuando el EIM se relaciona con características faciales dismórficas y deformidades esqueléticas. La disartria impide la comunicación y los trastornos de la continencia intestinal y urinaria socavan la confianza en uno mismo y la interacción social. Algunos trastornos se asocian con retraso de la pubertad (TAG IA, galactosemia y DCG-1A) o con insuficiencia ovárica prematura (hipogonadismo hipergonadotrópico). A menudo, la osteoporosis pasa desapercibida como trastorno asociado en los EIM. En su mayor parte, ocurre en los trastornos que originan una movilidad limitada a causa de la alteración neuromuscular o cognitiva, o se caracterizan por la acidosis crónica y la insuficiencia renal. Cuando se necesitan regímenes dietéticos para el control de la enfermedad, debería esperarse que el adolescente se preocupe de su dieta sin el apoyo paterno. La presión por parte de sus coetáneos puede conducir a la falta de cumplimiento. Por ello es importante que el paciente entienda las implicaciones potenciales de este tipo de acciones.

El embarazo es un período crítico en el que se precisan medidas para asegurar un buen resultado del embarazo (Preece y Green, 2002). Las mujeres en edad fértil con EIM deben estar bien controladas antes de la concepción. Es necesario el seguimiento estrecho durante el embarazo, el parto y el posparto. Los niños nacidos de mujeres con una FCU mal controlada presentan riesgo de microcefalia (70%), de trastorno por déficit de atención y de retraso mental (> 90%), además de retraso del crecimiento intrauterino (40%) y de enfermedad cardíaca congénita (12%). El riesgo fetal se relaciona con las concentraciones maternas de fenilalanina. El resultado es óptimo si se alcanzan concentraciones de fenilalanina en sangre materna < 10 mg/dl (600 pm) a las 8-10 semanas de gestación y se mantienen a lo largo del embarazo.

Las mujeres con homocistinuria (deficiencia de la cistationina (3-sintasa) pueden tener un mayor riesgo de aborto espontáneo y preeclampsia. El embarazo puede exacerbar las lesiones cutáneas de la porfiria cutánea tarda durante el primer trimestre. Las mujeres portadoras de deficiencia de la OTC pueden desarrollar una encefalopatía hiperamoniémica durante el posparto. La descompensación metabólica posparto también se da en la EOJA.

La intolerancia proteica lisinúrica (IPL) se asocia a un mayor riesgo de anemia, toxemia y retraso del crecimiento intrauterino durante el embarazo y complicaciones hemorrágicas durante el parto. Los niños de madres con IPL en general se desarrollan normalmente.

Es fundamental prestar atención a la ingesta materna de proteínas y controlar la hiperamoniemia y otros problemas durante el embarazo (Tanner, 2006).

Los síntomas psiquiátricos son características primarias de algunos trastornos o pueden desarrollarse secundariamente a la descompensación metabólica (Gray et al, 2000). Por ejemplo, se ven cambios del comportamiento (agitación, *delirium*) en individuos con adrenoleucodistrofia ligada a X, gangliosidosis GM<sub>2</sub> de inicio tardío y porfiria. Los problemas cognitivos y del comportamiento también ocurren en niños con FCU, especialmente en los que no cumplen las restricciones dietéticas. Los niños sometidos a TMO presentan riesgo de complicaciones neuropsicológicas secundarias a la quimioterapia e irradiación.

Modelos animales de errores congénitos humanos del metabolismo

Existen varios modelos animales espontáneos de EIM humanos, pero la reproducción satisfactoria es infrecuente. En la última década, las técnicas genéticas recombinantes han permitido generar modelos animales (principalmente mininos). En un método guiado por el genotipo, la recombinación homóloga en células madre embrionarias que incoipora un alelo nulo consigue la generación de modelos de ratón (genomanipulados). Otra opción es la introducción de una mutación puntual, que da lugar a ratones con deficiencias parciales en vez de completas. Un reciente ejemplo es el de un ratón homocigoto genomanipulado que carece de actividad de deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada (BC-KAD) y alteraciones metabólicas que causan letalidad neonatal (Homannics et al, 2006). La expresión transgénica de ADNc BCKAD humano en el hígado de este modelo genomanipulado de EOJA produjo un ratón con un fenotipo intermedio; la actividad de BCKAD fue un 5-6% de lo normal, suficiente para permitir la supervivencia, pero con concentraciones plasmáticas elevadas de aminoácido de cadena ramificada. Los modelos disponibles actualmente han sido útiles en investigaciones de la evolución natural de la enfermedad y en el estudio preclínico de varios fármacos. En algunos casos, estas investigaciones han proporcionado la justificación para otros ensayos clínicos en humanos. Se han obtenido datos sobre mecanismos potenciales de enfermedad de varios estudios animales. Por ejemplo, ratones transgénicos que sobreexpresan glucógeno sintasa en un fondo de deficiencia de alfa glucosidasa muestran polisacáridos estructuralmente anormales similares a los observados en pacientes con enfermedad de Lafora y glucogenosis IV a VII (Raben et al,

2001). Aunque pueden existir similitudes entre ratones y hombres afectados, las diferencias específicas de la especie en la expresión fenotípica proceden de otras vías del procesamiento de sustratos. Estas consideraciones destacan la necesidad de actuar con precaución al trasladar las observaciones de los modelos animales a los humanos.

TRASTORNOS QUE IMPLICAN MOLÉCULAS COMPLEJAS

El metabolismo de las moléculas complejas en los lisosomas y peroxisomas implica vías bioquímicas distintas a las responsables del procesamiento de los constituyentes de la dieta. Esto explica por qué la manipulación genética y el suplemento con vitamina o cofactor no son efectivos. En las Tablas 66.10 y 66.11 se ofrece un esquema de las características distintivas de estas organelas y las características generales asociadas. Los TAL afectan a tejidos y órganos que se desarrollan normalmente pero funcionan mal posteriormente. Por el contrario, los trastornos peroxisómicos de inicio precoz se expresan, a menudo, como malformaciones graves del desarrollo.

Trastornos del almacenamiento lisosómico

El lisosoma es una vacuola intracitoplásmica unida a la membrana que contiene enzimas necesarias para la degradación de los lípidos complejos, proteínas y nucleótidos. Su medio ácido (pH ~ 5,4) es necesario para la actividad óptima de las enzimas hidrolíticas contenidas y de sus cofactores/activadores. En la Tabla 66.11 se describen más de 40 TAL distintos, con una incidencia combinada estimada de 1/5.000-8.000.

H. G. Hers fue el primero en proponer, en 1963, el concepto de TAL sobre la base de la detección de vesículas llenas de glucógeno de origen lisosómico en células obtenidas de pacientes con enfermedad de Pompe. El almacenamiento lisosómico progresivo de sustratos incompletamente metabolizados ocurre bien por una deficiencia primaria de hidrolasa (p. ej., enfermedad de Fabry), una deficiencia de una proteína protectora que ayuda a la llegada a los lisosomas y la prevención de la degradación prematura de las enzimas (p. ej., galactosialidosis) o por la ausencia de una «proteína activadora» necesaria para la interacción enzima-sustrato y la degradación (p. ej., variante AB de G<sub>M2</sub>-gangliosidosis). Otros mecanismos adicionales de la enfermedad son el procesamiento anormal de proteínas/enzimas, los

TABLA 66.10 Características bioquímicas de las principales organelas celulares

LISOSOMA	PEROXISOMA	MITOCONDRIA
Compartimento ácido, mantenido activamente por ATPasa de protones	Funciones metabólicas: (5-oxidación de los ácidos grasos y derivados, síntesis de ásteros de fosfolípidos	Lugar de acoplamiento de la oxidación y la fosforilación, generación de ATP
Compartimento terminal en la vía endocítica	Aumento de AGCML	Los síntomas reflejan la especificidad hística para el metabolismo aeróbico: cerebro
Rico en hidrolasas ácidas (proteasa, glucosidasa, sulfatasa)	La enfermedad se clasifica a menudo sobre la pérdida de una única o múltiples funciones enzimáticas peroxisómicas	> esquelético > músculo cardíaco > riñón > ojo
Las enzimas utilizan la señal M-6-P hacia el prelisosoma	Debida a defectos de la biogénesis y señalización a través de PTS1 y 2	Tiene ADN propio que se replica independientemente del ADN nuclear
Autosómica recesiva, excepto la enfermedad de Fabry, el síndrome de Hunter (MPD-II), y la enfermedad de Danon, que están ligadas a X	Autosómica recesiva, excepto la adrenoleucodistrofia ligada a X	Su ocurrencia puede ser esporádica, con herencia matrilineal o autosómica (dominante o recesiva)

M6P: manosa-6-fosfato; MPS: mucopolisacaridosis; VLCFA: ácidos grasos de cadena muy larga.

TABLA 66.1 1 Clasificación de las enfermedades de depósito lisosómico

SUSTRATO ALMACENADO	ENFERMEDAD	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	LOCUS GENÉTICO
<b>ESFINGOLÍPIDOS</b>			
Gangliósidos GM <sub>2</sub> , glucolípidos, globósidos oligosacáridos	Tay-Sachs	Subunidad alfa de la beta-hexosaminidasa	15q23-24
	Gangliosidosis GM <sub>2</sub> (3 tipos)* Sandhoff	Subunidad beta de la beta-hexosaminidasa	5q13
	Gangliosidosis GM <sub>1</sub> , gangliosidosis GM, variante AB	Activador GM <sub>2</sub>	5q32-33
Gangliósidos GM <sub>1</sub> , oligosacáridos, queratán sulfato, glucolípidos	Gangliosidosis GM <sub>1</sub> , (3 tipos)*	Beta-galactosidasa	3p21-3pter
Sulfátidos	Leucodistrofia metacromática (LDM)	Arlisulfatasa A (galactosa-3-sulfatasa)	22q13.31-qter
Gangliósidos GM esfingomielina, glucolípidos, sulfátidos	Variante de LDM	Activador de la saposina B	10q21
Galactosilceramidas	Krabbe	Galactocerebrosidasa	14q31
Alfa-galactosil-esfingolípidos, oligosacáridos	Fabry	Alfa-galactosidasa A	Xq22
Glucosilceramida, globósidos	Gaucher (3 tipos)*	Beta-glucosidasa	1q21
Glucosilceramida, globósidos	Gaucher (variante)	Saposina C	10q21
Ceramida	Farber (7 tipos)	Ceramidasa ácida	8p22-21.2
Esfingomielina	Niemann-Pick, tipos A y B	Esfingomielinasa	11 p15.1-15.4
<b>MUCOPOLISACARIDOSIS (GLUCOSAMINOGLICANOS)</b>			
Dermatán sulfato y heparán sulfato MPS 1 (Hurler-Scheie)	MPS II (Hunter)	Alfa-L-Iduronidasa	4p16.3
	MPS IIA (Sanfillippo A)	Iduronato-2-sulfatasa	Xq27.3-28
Heparán sulfato	MPS IIIB (Sanfillippo B)	Sulfamidasa	17q25.3
	MPS IIC (Sanfillippo C)	Alfa-W-acetilglucosaminidasa	17q21.1
Queratán sulfato	MPS IIC (Sanfillippo C)	Acetil CoA: alfa-glucosaminidasa	8
	MPS IIID (Sanfillippo D)	W-acetiltransferasa	12q14
Dermatán sulfato	MPS IVA (Morquio A)	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	16q24.3
	MPS IVB (Morquio B)	Galactosamina-6-sulfatasa	3p21.33
Dermatán sulfato y heparán sulfato	MPS IV (Maroteaux-Lamy)	Beta-D-galactosidasa	5q13-14
Hialurónico	MPS VII (Sly)	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa	7q21.1-22
	MPS IX	Beta-D-glucuronidasa	3p21.3
		Hialuronidasa	
<b>GLUCÓGENO</b>			
Glucógeno	Almacenamiento de glucógeno HA (Pompe)	Alfa-D-glucosidasa	17q23
Glucógeno	Danon	Proteína lisosómica asociada a la membrana-2 (LAMP-2)	Xq24-25
<b>OLIGOSACÁRIDOS/GLUCOPÉPTIDOS</b>			
Alfa-manósido Alfa-manosidosis		Alfa-manosidasa	19p13.2-q12
Beta-manósido	Beta-manosidosis	Beta-manosidasa	4q22-25
Alfa-fucósidos, glucolípidos	Alfa-fucosidosis	Alfa-fucosidasa	1p34.1-36.1
Alfa-A/-acetilgalactosaminidasa	Schindler	Alfa-W-acetilgalactosaminidasa	22q13.1-13.2
Sialiloligosacáridos	Sialidosis	Alfa-neuraminidasa	6p21.3
Aspartilglucosamina	Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	4q34-35
<b>DEFICIENCIAS DE MÚLTIPLES ENZIMAS</b>			
Glucolípidos, oligosacáridos Mucopolidosis II (enfermedad de célula 1)		N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	4q21-q23
Sulfátidos, glucolípidos, glucosaminoglicanos	Sulfatasas múltiples	SUMF-1	3p26
<b>LÍPIDOS</b>			
Ésteres de colesterol	Enfermedad del almacenamiento de los ésteres de colesterol (enfermedad de Wolman)	Lipasa ácida	10q23.2-q23.3
Colesterol, esfingomielina	Niemann-Pick tipo C	NPC1; HE1	18q11 -12;14q24.3



**TABLA 66.1 1 Clasificación de las enfermedades de depósito lisosómico (cont.)**

SUSTRATO ALMACENADO	ENFERMEDAD	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	LOCUS GENÉTICO
<b>MONOSACÁRIDOS/ AMINOÁCIDOS/MONÓMEROS</b>			
Ácido siálico, ácido glucurónico	Almacenamiento del ácido siálico libre del lactante (Salla)	Sialina	6q14-15
Cistina	Cistinosis	Cistinosina	17p12
<b>PÉPTIDOS</b>			
Proteínas óseas	Picnodiosstosis	Catepsina K	1q21
<b>PROTEÍNAS S-ACILADAS</b>			
Proteínas palmitoiladas	Lipofuscinosis cerolde neuronal del lactante	Palmitoil-proteína tioesterasa	1p32
Peptidasa lisosómica insensible a pepstatina	Lipofuscinosis cerolde neuronal tardía del lactante	Peptidasa lisosómica insensible a la pepstatina	11 p15

\*Los tres tipos implican las presentaciones del lactante, la infantil y la del adulto.  
LDM: leucodistrofia metacromática; MPS: mucopolisacaridosis.

defectos de la modificación postraduccional en el retículo endoplasmático, la incapacidad de unión de las señales de reconocimiento adecuadas (p. ej., manosa-6-fosfato) en el aparato de Golgi y la eliminación o el transporte defectuoso del sustrato desde los lisosomas (p. ej., enfermedad de Niemann-Pick tipo C y enfermedad del almacenamiento del ácido siálico) (Garver y Heidenreich, 2002; Gopaul y Crook, 2006). Las alteraciones en la endocitosis, la fusión de vesículas y el procesamiento de los elementos autofágicos se identifican en la enfermedad de Danon a partir de defectos en la proteína 2 asociada a la membrana lisosómica (LAMP2). La LAMP2 es una proteína integral de la membrana de los endosomas y lisosomas. Otros síndromes de daño de las vesículas intracelulares que causan formación y almacenamiento lisosómicos anormales son los síndromes de Hermansky-Pudlak y Chédiak-Higashi.

Desde un punto de vista clínico, los TAL son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan a múltiples sistemas orgánicos. Las manifestaciones clínicas reflejan los lugares celulares de almacenamiento del sustrato y la consiguiente disfunción orgánica. En las formas rápidamente progresivas, el inicio de las características clínicas se produce en el recién nacido o en la lactancia temprana. En las formas de inicio tardío, las manifestaciones clínicas se retrasan hasta la adolescencia o la vida adulta y la evolución puede ser aguda, subaguda o crónica. Habitualmente, las evoluciones aguda y subaguda se asocian con afectación primaria del SNC, retraso del desarrollo y retraso mental.

A diferencia de las enfermedades de molécula pequeña, los signos clínicos de los TAL a menudo se caracterizan por una encefalopatía subaguda o crónica. Se ven crisis mioclónicas en los siguientes trastornos: fucosidosis, enfermedad de Gaucher tipos II y TII,  $\text{GM}_2$ -gangliosidosis, enfermedad de Schindler (deficiencia de alfa-V-acetilgalactosaminidasa) y sialidosis tipo I. Algunos TAL no se caracterizan por la afectación primaria del SNC (p. ej., enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher tipo I, MPS I [síndrome de Scheie], MPS IV [síndrome de Morquio], MPS VI leve [síndrome de Maroteaux-Lamy] y enfermedad de Niemann-Pick tipo B).

Las variantes infrecuentes de algunos trastornos del almacenamiento de esfingolípidos están causadas por defectos en el cofactor/activador enzimático necesario para la hidrólisis completa del sustrato, en vez de por un defecto enzimático primario. Existen dos categorías de activadores de esfingolípidos. Una representa el activador

$\text{GM}_1$  y la otra, un grupo de cuatro moléculas (saposinas A, B, C y D) derivadas de la escisión proteolítica de un precursor común, la *prosaposina*. La localización del gen de la prosaposina está en el cromosoma 10. La deficiencia del activador  $\text{GM}_1$  produce la variante AB de la gangliosidosis  $\text{GM}_1$ . La saposina B activa la arilsulfatasa A. La deficiencia de saposina B produce una variante de leucodistrofia metacromática (variante MLD). La saposina C activa la glucocerebrosidasa y la  $\beta$ -galactocerebrosidasa; su deficiencia produce un cuadro clínico referido, a menudo, como una forma atípica de la enfermedad de Gaucher (EG) debido a su solapamiento clínico con la variante tipo 3 (EG neuropática subaguda). Los trastornos resultantes de las deficiencias de cofactor se caracterizan por actividades enzimáticas normales in vitro cuando se utilizan sustratos sintéticos (artificiales). Por tanto, el diagnóstico puede omitirse mediante las pruebas bioquímicas habituales. El análisis molecular puede revelar la presencia de mutaciones en los genes codificadores relevantes.

Generalmente, los TAL se transmiten con rasgos autosómicos recesivos, excepto la enfermedad de Danon, la enfermedad de Fabry y el síndrome de Hunter (MPS-II) que son recesivas ligadas a X. Generalmente, están disponibles ensayos bioquímicos para el diagnóstico prenatal. Debería tenerse cuidado en la interpretación de los resultados de ciertos ensayos enzimáticos (p. ej., actividad arilsulfatasa) puesto que se pueden obtener valores bajos en presencia de seudodeficiencias. El diagnóstico de confirmación también está disponible mediante las pruebas moleculares (ADN). En las familias en las que se conoce la mutación causal, las pruebas moleculares permiten la asignación precisa de estado de portador o afectado. El diagnóstico prenatal es posible para casi todos los TAL.

Neufeld et al (1968) demostraron que un intercambio de medio de fibroblastos con diferentes mutaciones de genes de la enfermedad (MPS I y H) produce el aclaramiento del material intracelular almacenado. La corrección metabólica cruzada se debía a la secreción de la enzima funcional por una línea celular, seguida de la captación intracelular por las células deficientes. Estos estudios proporcionaron la base para el tratamiento de los TAL con TRE. Hoy día la corrección celular se consigue en algunos subtipos clínicos de TAL mediante TMO y TRE. Otras estrategias terapéuticas en consideración incluyen el uso de inhibidores de la síntesis de sustrato, agentes mediados por chaperonas y terapia génica (Sands y Davidson, 2006).

## Trastornos peroxisómicos

El peroxisoma es una organela implicada en la p-oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), la síntesis de plasmalógeno (un lípido éter) y ácidos biliares, y la oxidación de los ácidos piceólico, titánico y dicarboxílico. Generalmente, los trastornos peroxisómicos se clasifican a partir de la presencia de deficiencias enzimáticas únicas o múltiples (Tabla 66.12). Los cálculos de su incidencia combinada son de 1/25.000. La intenalización de la mayoría de proteínas de la matriz peroxisómicas es a través de una de dos secuencias dirigidas en un único sistema que permite la importación de proteínas oligomerizadas a través de un enlace específico que incluye un receptor y su carga. Los defectos de estos mecanismos celulares (que incluyen peroxinas codificadas por genes *PEX*) conducen a la alteración de las funciones metabólicas peroxisómicas (Oglesbee, 2005). Los trastornos peroxisómicos son principalmente rasgos autosómico recesivos, excepto la ALD ligada a X, que también es el tipo clínico más prevalente (1:17.000).

El espectro de hallazgos clínicos en los trastornos peroxisómicos incluye alteraciones craneofaciales, encefalopatía, migración neuronal y defectos de corteza cerebral, malformaciones de las extremidades, trastornos oculares y disfunción intestinal y hepática. En los tipos de inicio tardío, las manifestaciones son inespecíficas y comprenden cambios de comportamiento y deterioro de la función intelectual. La desmielinización se produce en la adrenoleucodistrofia ligada a X, las deficiencias visuales y auditivas en la enfermedad de

Refsum y la neuropatía periférica y anormalidad de la marcha en los defectos atípicos de la biogénesis de peroxisomas.

En pacientes con ALD, las alteraciones de la RM se evidencian al menos 12 meses antes del inicio de los síntomas neurológicos. Por tanto, el examen neurológico periódico no es suficiente para la monitorización. Los mejores resultados (supervivencia, 92% a los 5 años) con TMO se obtienen en pacientes identificados en una fase precoz de la enfermedad cerebral (rendimiento TQ superior a 80 y trastorno limitado en la RM). La terapia sustitutiva con corticoides suprarrenales es obligatoria en todos los pacientes con ALD y alteración de la función suprarrenal.

La demostración de concentraciones plasmáticas elevadas de VLCFA facilita la detección de trastornos peroxisómicos. Las concentraciones de VLCFA son normales en la condrodisplasia punteada rizomélica (CDPR), que se asocia a una alteración de la síntesis de plasminógeno eritrocitario. Se observan mayores concentraciones de ácido fitánico en la enfermedad de Refsum y en la CDPR.

## TRASTORNOS QUE IMPLICAN MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Los trastornos del metabolismo intermediario a menudo producen la acumulación de compuestos que conducen a trastornos neurológicos agudos progresivos. El término *defectos de moléculas pequeñas* se utiliza porque los compuestos que se acumulan proximalmente al

**TABLA 66.1 2 Trastornos peroxisómicos\***

1. Defectos de la biogénesis I	Características dsmórficas craneofaciales: fontanela anterior grande, frente elevada
Espectro:	Retraso psicomotor
Síndrome de Zellweger (grave)	Hipotonía
ALD neonatal	Convulsiones neonatales
Enfermedad de Refsum del lactante (relativamente más leve)	Displasia cortical, defectos de la migración neuronal
	Hepatomegalia con disfunción hepática
	Coriorretinopatía
	Pérdida auditiva neurosensorial
	Punteado calcificado de las epífisis
	Quistes renales
2. Defectos de biogénesis II	Extremidades proximales acortadas
Condrodisplasia rizomélica punteada	Rasgos faciales dsmórficos
	Cataratas, retraso psicomotor
	Punteado calcificado de las epífisis (puede desaparecer después de los 2 años de edad) y de los tejidos extraesqueléticos
	Ictiosis
3. Deficiencia de una única función	Regresión Intelectual, problemas del comportamiento, paraparesia espástica, problemas esfinterianos, Insuficiencia adrenal
Adrenoleucodistrofia	Retinitis pigmentosa, polineuropatía, ataxia cerebelosa
Adrenomeloneuropatía	
Enfermedad de Refsum	
Seudosisndrome de Zellweger	
Seudo-ALD neonatal	
Seudo-ER bifuncional del lactante, deficiencia de proteína	
4. Acidemia hipericélica	Defecto enzimático no definitivamente establecido
	Encefalopatía, crisis epilépticas
	Hipocolesterolemia
	Deficiencia de vitamina E

ALD: adrenoleucodistrofia; ER: enfermedad de Refsum.

\*Las manifestaciones clínicas listadas en la columna de la derecha son características que sugieren un subgrupo particular del trastorno peroxisomal y que no están presentes necesariamente en todas las enfermedades individuales dentro de cada subgrupo. También existe una amplia variabilidad en la expresión de la enfermedad dentro de los diferentes subgrupos.

TABLA 66.13

Trastornos de pequeñas moléculas y del metabolismo energético

TRASTORNO	INCIDENCIA
<b>AMINOACIDOPATÍAS</b>	
Fenilcetonuria (FCU)	1:10.000 (ascendencia del norte de Europa)
Tirosinemia tipo I	1:100.000 (en Quebec 1:16.700)
Enfermedad de la orina de jarabe de arce (EOJA)	1:150.000 (en amlsh de la vieja orden, 1:176 nacimientos)
Homocistinuria	1:300.000
<b>ACIDEMIA ORGÁNICA</b>	
Cadena ramificada (metilmalónico, propiónico, Isovalérico)	AMM 1:20.000
<b>CICLO DE LA UREA</b>	
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	-1:8.000
Arginasa	1:15.000
<b>INTOLERANCIA A HIDRATOS DE CARBONO</b>	
Galactosemia	1:350.000
Enfermedad tipo de almacenamiento de glucógeno (enfermedad de von Gierke)	1:40.000
<b>DEFECTOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS</b>	
Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (DACM)	1:100.000
	- 1:20.000

AMM: acidemia metilmalónica.

bloqueo metabólico a menudo están elevados en sangre y en el LCR y pueden excretarse en la orina y, potencialmente, eliminarse con la diálisis. El diagnóstico lo facilita la detección de estos compuestos en la sangre, el LCR y la orina. Las mediciones seriadas pueden utilizarse para monitorizar la eficacia del control de la enfermedad. A menudo, el tratamiento requiere la eliminación de los compuestos tóxicos que se acumulan mediante la restricción dietética y/o la administración de vitaminas o cofactores. Durante los episodios de descompensación aguda, la homeostasis metabólica puede alcanzarse rápidamente mediante la transfusión de intercambio o la diálisis peritoneal o sanguínea. El control crónico requiere el uso de compuestos que se unen a las moléculas tóxicas y facilitan vías alternativas de eliminación. En este grupo se incluyen las aminoacidopatías, las acidemias orgánicas y los defectos del ciclo de la urea. En la Tabla 66.13 se muestran ejemplos de cada categoría y de su incidencia estimada.

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos

La principal manifestación clínica de estos trastornos es un intervalo sin síntomas seguido de un episodio agudo catastrófico (p. ej., vómitos, letargia y coma). Los episodios agudos se caracterizan por acido-

sis metabólica, hipoglucemia o hiperamonemia (Ogier de Baulny y Suadubray, 2002). Estos trastornos metabólicos pueden producir una regresión progresiva del desarrollo y espasticidad. La EOJA es una encefalopatía aguda sin hiperamonemia ni acidosis metabólica significativa, retraso del crecimiento y retraso psicomotor de leve a moderado. Aunque los signos dismórficos sugieren patologías de las organelas, se encuentran al menos dos trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos (es decir, aciduria mevalónica y aciduria glutárica tipo II) con malformaciones graves. El diagnóstico específico se basa en el patrón de las alteraciones manifestadas en el perfil de detección de aminoácidos y ácidos orgánicos y por la detección de compuestos relevantes de acilcarnitina en plasma y orina. Generalmente, estos trastornos se tratan con restricción dietética, eliminación de los compuestos tóxicos y tratamientos adyuvantes utilizando suplementos específicos de cofactores o vitaminas y carnitina, según esté indicado.

Hiperamonemia

El amonio sanguíneo deriva del catabolismo de las proteínas y es un subproducto metabólico de las reacciones bacterianas en el tracto gastrointestinal. Es un metabolito neurotóxico que favorece la producción excesiva de glutamina en el citosol de los astrocitos mediante su acción sobre la glutamina sintetasa. El amonio puede favorecer la hinchazón celular y el edema cerebral por su efecto osmótico. Las concentraciones sanguíneas de amonio pueden estar elevadas por un defecto primario del ciclo de la urea (TCU) o secundariamente en trastornos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos. En las acidemias orgánicas, la acumulación intramitocondrial de los ásteres acil-CoA produce la inhibición secundaria de las enzimas del ciclo de la urea. El diagnóstico clínico se realiza mediante la valoración de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos y amonio y el análisis del perfil de ácidos orgánicos en la orina. Las concentraciones plasmáticas elevadas de glutamina son comunes en todos los TCU. La medición de las concentraciones de ácido orótico en la orina es útil en el diagnóstico diferencial (Tabla 66.14). Los TCU se heredan como rasgos autosómicos recesivos, excepto la deficiencia de OTC (la forma más común de TCU), que se hereda como un rasgo ligado a X. Además de la restricción proteica y de una terapia de vía alternativa, es importante mantener las concentraciones de arginina y ornitina.

Las manifestaciones clínicas son variables; los recién nacidos pueden mostrar deterioro neurológico rápidamente progresivo, con irritabilidad o letargia, crisis epilépticas, coma y parada respiratoria (Singh et al, 2005; Steiner y Cederbaum, 2001). La hiperamonemia transitoria del recién nacido (HATRN) también debe considerarse. Los neonatos con HATRN tiene pesos al nacer significativamente inferiores para su edad gestacional, y los hallazgos de radiografía de tórax son, por lo general, anormales. Los recién nacidos afectados se tratan con transfusión de intercambio y diálisis peritoneal si es necesaria. Las exploraciones neurológicas y del desarrollo de la mayoría de los supervivientes de HATRN son normales en el seguimiento y los pacientes no experimentan episodios recurrentes de hiperamonemia.

Las manifestaciones clínicas de los TCU de inicio tardío incluyen retraso del crecimiento, problemas de comportamiento, hepatomegalia y síntomas gastrointestinales. La tasa de mortalidad es del 28% (Bachmann, 2005; Nassogne et al, 2005). Los niños y adultos afectados pueden mostrar problemas de comportamiento, confusión, irritabilidad y vómitos cíclicos, con deterioro del estado mental durante el estrés metabólico. De los TCU, la deficiencia de arginasa se caracteriza de modo único por diplejía espástica, distonía, ataxia y crisis epilépticas.



TABLA 66.14 Defectos del ciclo de la urea

DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	PERFIL DE AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS	ÁCIDO ORÓTICO EN ORINA
Carbamilfosfato sintasa	Ausencia de citrulina, menos arginina; más glutamina, alanina	Normal o bajo
Ornitina transcarbamilasa	Ausencia de citrulina, menos arginina; más glutamina, alanina, uracilo	Mayor
Argininosuccínico sintasa (citrulinemia)	Mucha citrulina, menos arginina	Mayor
Argininosuccínico ilasa	Citrulina y ácido argininosuccínico moderadamente por encima; Mayor menos arginina	
Arginasa	Más glutamina y alanina	Mayor

Dos trastornos del metabolismo de los aminoácidos, la intolerancia proteica lisinúrica (IPL) y la hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia (síndrome HHH), están asociados con encefalopatía hiperamoniémica. Las manifestaciones iniciales de la IPL son retraso del crecimiento, disfunción hepática y renal y alteraciones hematológicas y pulmonares. La causa es un defecto en el transporte de aminoácidos dibásicos que produce un aumento de la excreción urinaria de arginina, ornitina y lisina. La IPL es secundaria a un trastorno funcional del ciclo de la urea. El síndrome HHH, causado por mutaciones en el gen *SLC25A15* (ORNT1) que codifica el transportador de la ornitina mitocondrial se asocia con una elevación de la ornitina plasmática y de la excreción urinaria de homocitrulina (un derivado de la lisina y de la carbamilo fosfato conjugación) (Korman et al, 2004). Las manifestaciones clínicas incluyen intolerancia a la alimentación proteica, vómitos, crisis epilépticas y retraso del desarrollo. La administración de ornitina mejora la función del ciclo de la urea en el síndrome HHH al proporcionar el precursor necesario para la consecución ininterrumpida de los pasos metabólicos secuenciales (Summar, 2001). La paraparesia espástica progresiva es una complicación tardía.

## Trastornos del metabolismo energético

Los requerimientos energéticos del metabolismo celular proceden de los hidratos de carbono en un estado de nutrición normal y de los almacenes de glucógeno y ácidos grasos durante el ayuno. La energía celular se almacena en forma de ATP, generado en los compartimentos citoplásmico y mitocondrial a partir de la glucosa y de la oxidación de los ácidos grasos. Las vías metabólicas relevantes están, en gran medida, mediadas por hormonas. Los tejidos con tasas metabólicas aeróbicas elevadas en el cerebro, músculo esquelético y músculo cardíaco son los más vulnerables a los defectos del metabolismo de la energía.

Las diversas presentaciones clínicas sugieren un defecto subyacente del metabolismo energético (Sim et al, 2002). En las aminoacidemias y en las acidemias orgánicas, la deficiencia de sustratos para la gluconeogénesis y la limitada disponibilidad de coenzima A libre (CoA) para la OAG mitocondrial puede afectar al metabolismo energético, causando una crisis metabólica aguda. La intolerancia aguda o recurrente al ejercicio y la mioglobinuria, con o sin agujetas, son características de los trastornos del glucógeno y la oxidación de los ácidos grasos (OAG). La debilidad neuromuscular progresiva y la hipotonía son características de las glucogenosis (deficiencias de maltasa ácida, enzima desramificadora y enzima ramificadora), los defectos de la OAG que implican la captación de carnitina y los defectos de la carnitina acilcarnitina translocasa y los trastornos mitocondriales (deficiencia de citocromo oxidasa). La debilidad aguda o crónica ocurre en las deficiencias de deshidrogenasa de acil-coenzima A (CoA) de cadena

larga o muy larga, de deshidrogenasa de L-3-hidroxiacil-CoA de cadena corta y de proteína trifuncional.

Es importante evitar el ayuno en el tratamiento de los pacientes con trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono (gluconeólisis), la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis. En algunos casos se deben mantener las calorías para el metabolismo energético mediante alimentación nasogástrica o por tubo de gastrostomía.

## Glucogenosis

Los defectos enzimáticos de degradación de glucógeno/utilización de sustrato pueden causar las glucogenosis. Generalmente, los TAG están designados con un número que refleja la secuencia histórica de su caracterización clínica. También algunos subtipos se denominan en reconocimiento de la persona que llamó la atención sobre el trastorno. Por ejemplo, la enfermedad de Pompe es el epónimo de la TAG tipo II, un trastorno del almacenamiento lisosómico. La hepatomegalia y la hipoglucemia caracterizan la glucogenosis debida a defectos de las enzimas hepáticas. Los calambres por el ejercicio y la debilidad progresiva caracterizan a la glucogenosis causada por defectos de las enzimas musculares (Scarlato y Comi, 2002). Los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono se heredan como rasgos autosómicos recesivos, excepto las deficiencias ligadas a X de fosforilasa b cinasa (GSD VIII) y fosfoglicerato cinasa (GSD tipo IX). La GSD VIII se asocia a hepatomegalia, sin signos de hipoglucemia ni de enfermedad del músculo esquelético y desarrollo mental normal; mientras que la GSD IX se manifiesta con anemia hemolítica, crisis epilépticas, retraso mental e intolerancia al esfuerzo con mioglobinuria.

## Trastornos de la gluconeogénesis

Los trastornos de la gluconeogénesis producen hipoglucemia con acidosis láctica con o sin cetosis. En las deficiencias de piruvato carboxilasa (PC) y fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) se hallan características neurodegenerativas. En la forma neonatal grave de deficiencia de PC hay acidosis láctica congénita. junto con citrulinemia e hiperamoniemia. La prueba de estimulación con glucagón puede ser informativa en la evaluación de la integridad de gluconeólisis y gluconeogénesis.

## Defectos de la oxidación de ácidos grasos

La oxidación de los ácidos grasos consta de cuatro partes: el ciclo de la carnitina, la P-oxidación mitocondrial, la transferencia de electrones y la síntesis de cuerpos cetónicos (CC). Algunos tejidos utilizan los ácidos grasos y los CC como una fuente alternativa de

energía para ahorrar el consumo de glucosa. Antes de sufrir la P-oxidación, los ácidos grasos libres activan sus correspondientes tioésteres acil-CoA. A diferencia del músculo, el cerebro es incapaz de oxidar completamente los ácidos grasos, pero puede utilizar los CC sintetizados en el hígado. Las diferentes acil-CoA deshidrogenasas utilizan flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) como aceptor de electrones final. Los episodios de coma hipocetósico hipoglucémico y los períodos de descompensación metabólica durante el ayuno prolongado, operaciones o infecciones son característicos del curso clínico en los casos de inicio precoz (Olpin, 2005). La deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial (PTM) y carnitina palmitoiltransferasa (CPT) II son trastornos que pueden manifestarse durante el período neonatal como una enfermedad fulminante aguda. Se producen anomalías congénitas con estados deficientes de ETF, ETF-CoQ oxirreductasa y deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (aciduria glutárica II [AG-III]). En la AG-II (también conocida como deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa), los recién nacidos afectados pueden tener rasgos faciales dismórficos, defectos musculares de la pared abdominal, hipospadias (en niños) y enfermedad quística renal. La raddomiólisis, la miocardiopatía y la debilidad del músculo esquelético son manifestaciones de los casos crónicos de inicio tardío. Las mujeres portadoras heterocigotas para una mutación asociada con la deficiencia de LCHAD, y posiblemente otros trastornos de la oxidación de ácidos grasos, que presentan un embarazo con un feto homocigoto (afectado) pueden tener riesgo de hígado graso agudo.

El defecto más común de la OAG es la deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (DACM). La crisis inicial es mortal en hasta el 25% de los casos. El diagnóstico de la DACM está basado en el perfil de ácidos orgánicos que muestra concentraciones elevadas de 5-hidroxihexanoato, 7-hidroxi octanoato, hexanoilglicina, suberilglicina y fenilpropionilglicina.

### Trastornos de la cetogénesis y cetólisis

El exceso de acetil-CoA, un subproducto de la OAG, se convierte en cetonas (3-hidroxibutirato y acetacetato) en el hígado, que posteriormente se transportan a los tejidos periféricos y se oxidan. La utilización de cetonas por el cerebro salvaguarda otros tejidos, como los eritrocitos, que no pueden obtener sus requerimientos de energía a partir de sustratos distintos a la glucosa. La cetoacidosis es una característica secundaria prominente de varios defectos del metabolismo intermedio.

Los trastornos primarios de la cetogénesis y la cetólisis son infrecuentes. Las deficiencias de (hidroximetilglutarato) HMG-CoA sintasa y HMG-CoA liasa (activa en el metabolismo de la leucina) causan episodios recurrentes de hipoglucemia hipocetósica. La deficiencia de betacetiotilasa mitocondrial (un trastorno del catabolismo de la isoleucina) produce episodios graves de cetoacidosis y encefalopatía, que muestran una respuesta rápida a la administración de glucosa intravenosa. Según los datos disponibles, la distonía y la necrosis estriatal bilateral se limitan a algunos pacientes. El análisis de ácidos orgánicos en la orina muestra la presencia de 2-metil-3-OH-butirato, 2-metilacetacetato, 2-butanona y tiglicina (derivado del metabolismo de la isoleucina). La deficiencia de acetacetil-CoA tiolasa citosólica es una causa infrecuente de retraso psicomotor e hipotonía, hallazgos que reflejan la importancia de la enzima implicada en la síntesis de esteróles e isoprenoides. La conjugación de acil-CoA con glicina y carnitina son mecanismos importantes de rescate y desintoxicación de CoA, respectivamente.

## TRASTORNOS METABÓLICOS DIVERSOS

### Dislipidemias

Los lípidos se transportan en el plasma mediante lipoproteínas (que consisten en un núcleo hidrofóbico de triglicéridos y ésteres de colesterol, envueltos en una cubierta anfífilica de apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado). Las enfermedades relacionadas con la absorción y el metabolismo anormal de los lípidos pueden producir concentraciones bajas en sangre de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Esto se corrige con un suplemento oral o parenteral.

### Abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia son trastornos del metabolismo reducido de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del colesterol. En la abetalipoproteinemia, un trastorno autosómico recesivo infrecuente (síndrome de Bassen-Komzweig), las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína-B (apoB) son indetectables y las concentraciones de colesterol total son bajas (habitualmente < 50 mg por dl). El defecto está causado por la ausencia de la proteína de transferencia de triglicérido microsomal (MTP) y no por mutaciones del gen de la apoB. La MTP es una proteína heterodimérica implicada en la transferencia de lípidos a la apoB. Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen malabsorción de grasas y trastornos neurológicos que incluyen síntomas como ataxia de Friedreich con dismetría, ataxia cerebelosa y marcha espástica. Son habituales los trastornos oculares, que incluyen retinitis pigmentosa, alteración de la visión nocturna, nistagmo y oftalmoplejía. En la infancia hay incapacidad para desarrollarse y esteatoma, mientras que las complicaciones neurológicas aparecen durante la adolescencia. Otra manifestación es la anemia (acantocitosis), una consecuencia de la menor fluidez de la membrana de los eritrocitos. También se observa en la deficiencia de vitamina E y en la neuroacantocitosis (Rampoldi et al, 2002).

La hipobetalipoproteinemia, debida a mutaciones en el gen de la apoB, produce un síndrome clínico similar a la ataxia de Friedreich (ataxia y neuropatía periférica). Se transmite de forma autosómica dominante. La mayoría de los pacientes tienen concentraciones bajas de LDL-colesterol (habitualmente < 60 mg/dl). Pocos pacientes homocigotos para el defecto presentan manifestaciones clínicas indistinguibles de las de la abetalipoproteinemia. Los suplementos vitamínicos (A y E) tienen un influencia beneficiosa sobre los síntomas neurológicos y oculares. Habría que tener la precaución de evitar la toxicidad por vitamina A realizando monitorización seriada de las concentraciones.

### Enfermedad de Tangier

La enfermedad de Tangier es un trastorno autosómico recesivo infrecuente causado por mutaciones en una proteína de la membrana celular llamada ABCA1, que normalmente media en la secreción del exceso de colesterol desde las células hasta la vía metabólica de la HDL. Pertenecer a la familia de los transportadores con unidades fijadoras de ATP (ABC, *ATP-binding cassette*). Estas proteínas están implicadas en el reconocimiento del sustrato y su transporte a través, dentro y fuera de las membranas celulares. La fibrosis quística, la degeneración macular relacionada con la edad y la adrenoleucodistrofia ligada a X son otros trastornos asociados con defectos en los genes que codifican para esta clase de proteínas. La enfermedad de Tangier se caracteriza por deficiencia intensa de lipoproteínas de alta

densidad (HDL) y almacenamiento hístico de los ásteres de colesterol. Las características clínicas incluyen amígdalas hiperplásicas, naranja-amarillas (llenas de células espumosas que presentan depósitos de ásteres de colesterol betacaroteno), esplenomegalia y una neuropatía sensitivomotora recurrente. Los pacientes pueden desarrollar debilidad distal, hiporreflexia, menor percepción del dolor y de la sensación térmica con relativa conservación de la sensibilidad para la posición y la vibración.

### Síndrome de Chanarin-Dorfman

El síndrome de Chanarin-Dorfman es un trastorno autosómico recesivo recién descrito del metabolismo de los triglicéridos por mutaciones del gen *CGI-58*, que codifica una proteína de la subfamilia de esterasa/lipasa/tioesterasa (Lass et al, 2006). Los hallazgos característicos incluyen el depósito de lípidos neutros en varios tejidos, eritrodermia ictiosiforme no bullosa y manifestaciones neurológicas como retraso psicomotor, ataxia, déficits neurosensitivos y miopatía.

### Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un trastorno caracterizado por malformaciones múltiples, retraso psicomotor y del crecimiento y trastornos del comportamiento (Yu y Patel, 2005). Es un trastorno de la biosíntesis de colesterol postescualeno. Las mutaciones del gen 7-deshidrocolesterol (DHC)-A7 reductasa (*DHCR7*) causan la enfermedad. Se hereda como un rasgo autosómico dominante. Las pruebas bioquímicas muestran concentraciones séricas bajas de colesterol total y elevados de 7DHC. Las alteraciones de esterol que se producen como consecuencia de las deficiencias en la biosíntesis de colesterol también explican otros trastornos recientemente reconocidos de la morfogénesis (aciduria mevalónica [AMV], desmosterolosis, condrodysplasia punteada ligada a X y síndrome CHILD [síndrome de hemidysplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos en las extremidades]). La síntesis de esterol (SE) se realiza parcialmente en el peroxisoma y explica por qué los defectos de la SE muestran cierto solapamiento en sus características clínicas con los trastornos de la biogénesis de peroxisomas. El diagnóstico de la AMV está basado en la determinación del ácido mevalónico en la orina y de la actividad enzimática residual (mevalonato cinasa). Las manifestaciones clínicas de la AMV incluyen el cierre retrasado de suturas y fontanelas craneales asociado a la atrofia de los hemisferios y a vermis cerebelosos. La base para la confirmación diagnóstica es la presencia de AMV y el descenso de la actividad de mevalonato cinasa en los fibroblastos. El diagnóstico de otros trastornos secundarios a defectos localizados distalmente de la biosíntesis de colesterol requiere el análisis de esteróles en la sangre o en los tejidos por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS). El tratamiento es principalmente sintomático. Los suplementos de colesterol pueden mitigar algunos síntomas y la simvastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa) puede evitar la formación de metabolitos potencialmente tóxicos (7 y 8DHC) en pacientes con actividad *DHCR7* residual.

### Xantomatosis cerebrotendinosa (colectanolosis)

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) o colectanolosis, causada por mutaciones en el gen esterol 27-hidroxilasa, se hereda de forma autosómica recesiva. La característica principal es la formación de lesiones xantomatosas en el cerebro y los tendones. Las alteraciones neurológicas incluyen retraso mental, espasticidad progresiva, paráli-

sis pseudobulbar y disfunción cerebelosa (Moghadasian et al, 2004). La RM cerebral muestra señales hiperintensas que afectan a los tractos corticoespinales en el tronco del encéfalo, la sustancia blanca de ambas cápsulas internas y la sustancia blanca peritrigonal. Las cataratas bilaterales y la diarrea crónica pueden preceder al deterioro neurológico. Los hallazgos bioquímicos incluyen concentraciones plasmáticas y biliares elevadas de colestanol y un aumento de la excreción urinaria de glucurónidos alcohólicos biliares asociado con disminución del ácido quenodesoxicólico biliar (AQDC). El tratamiento con AQDC revierte los síntomas neurológicos. En un estudio sobre el tratamiento con AQDC en 17 pacientes, la demencia desapareció en 10, los trastornos piramidales y cerebelosos se resolvieron en 5 y mejoraron en otros 8. Además, los escáneres TC cerebrales mejoraron en 7 (Samenuk y Koffman, 2001).

### Síndrome oculocerebrorenal de Lowe

Las cataratas congénitas bilaterales, el retraso mental y un defecto renal del transporte de iones (síndrome de Fanconi) son manifestaciones del síndrome de Lowe, un rasgo ligado a X (Schneider et al, 2001). La enfermedad se produce por mutaciones en el gen *OCRL*, que normalmente codifica para una proteína asociada a Golgi (la inositol polifosfato-5-fosfatasa) que regula las concentraciones celulares de un metabolito (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato) implicado en el transporte vesicular. A las mujeres portadoras se las puede identificar mediante la detección de opacidades del cristalino con lámpara de hendidura. El tratamiento sintomático con fosfato y vitamina D previene el desarrollo de raquitismo grave. Los pacientes tienen riesgo de glaucoma y se debería vigilar la presión intraocular de forma seriada.

### Hiperglicinemia no cetósica (HNC)

La encefalopatía por glicina está causada por un defecto en el gen de la proteína P (glicina descarboxilasa), que codifica para un componente del sistema de escisión mitocondrial de la glicina (Toone et al, 2002). La manifestación clínica de la HNC es una encefalopatía neonatal. Los recién nacidos desarrollan letargia, hipotonía, crisis mioclónicas y apnea. El electroencefalograma muestra un patrón brote-supresión (*burst suppression*). La glicina en LCR está elevada y el cociente de la concentración de glicina en LCR a plasma (normalmente por debajo de 0,4) está por encima de 0,6. La RM cerebral muestra un cuerpo calloso hipoplásico o ausente y malformaciones de las circunvoluciones; la hipoplasia cerebelosa es una manifestación asociada. Los efectos excitadores de la glicina sobre el receptor NMDA pueden causar los síntomas neurológicos. El tratamiento se realiza con dextrometorfano y ketamina para inhibir la excitación de los receptores. El pronóstico es malo (con un inicio precoz y en presencia de disgenesia cerebral) y la mayoría de niños afectados presenta retraso mental.

### Deficiencia del cofactor de molibdeno y de sulfito oxidasa

Estos dos rasgos autosómico recesivos distintos tienen presentaciones superpuestas, que consisten en encefalopatía epiléptica aguda o subaguda grave de inicio neonatal con leucomalacia difusa, cavitaria. El cofactor molibdeno es esencial para la actividad xantina oxidasa, sulfito oxidasa y aldehído oxidasa. La deficiencia del cofactor produce crisis epilépticas refractarias, hipotonía axial y rigidez en las ex-

tremidades (Macaya et al, 2005). Hay un aumento de la excreción urinaria de xantina y sulfito. Las técnicas de imagen cerebral muestran múltiples cavidades quísticas en la sustancia blanca. Se debería considerar este trastorno en el diagnóstico diferencial de la leucomalacia perinatal isquémica/anóxica.

La causa de la deficiencia de sulfito oxidasa son defectos que afectan al *SUOX*, el gen que codifica la enzima que cataliza la reacción terminal en la vía de degradación de los aminoácidos con azufre (Johnson et al, 2002). Es característica la luxación del cristalino.

## Trastornos del metabolismo del cobre

El cobre es un elemento esencial para la actividad de diversas enzimas (citocromo c oxidasa, Cu/Zn-superóxido dismutasa, dopamina-P-hidroxilasa). La enfermedad de Menkes y la de Wilson se originan por mutaciones en dos transportadores de cobre altamente homólogos (ATPasas de tipo P).

### Síndrome de Menkes

El síndrome de Menkes (también conocido como síndrome de pelo enortijado de Menkes) se transmite como un rasgo ligado a X. El transportador de membrana del cobre *ATP7A* es defectuoso y causa una deficiencia funcional de cobre y concentraciones séricas bajas de cobre y ceruloplasmina (Daniel et al, 2004). Son características la degeneración neurológica progresiva y las acusadas alteraciones del tejido conectivo. Habitualmente, la enfermedad es letal en la lactancia o la infancia. Los hallazgos neuropatológicos incluyen neovascularización y una reduplicación extrema de las arterias cerebrales, junto con degeneración medial quística, hipoplasia cerebelosa bilateral, displasia cortical focal y heterotopias cerebelosas. La administración diaria intravenosa de cobre-histidina en el síndrome de Menkes restaura las concentraciones séricas de cobre y de ceruloplasmina y conduce a resultados clínicos favorables cuando se inicia antes de la degeneración neurológica. El síndrome del cuerno occipital, conocido previamente como síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX, o cutis laxa ligado a X, es una variante alélica del síndrome de Menkes.

### Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen transportador del cobre (*ATP7B*). El exceso de cobre se acumula en el hígado y el cerebro. Las características neurológicas incluyen temblores, pérdida del control motor fino y mala coordinación, distonía rígida, disartria y dificultades de la deglución (Kitzberger et al, 2005). Los hallazgos diagnósticos incluyen la presencia de anillos de Kayser-Fleischer, una mayor excreción urinaria de cobre con concentraciones séricas bajas de ceruloplasmina y el aumento del contenido hístico hepático de cobre. Es evidente la degeneración de los ganglios basales en la RM como un aumento de la intensidad T2 en el caudado y el putamen. Los resultados del tratamiento con trasplante de hígado han sido desiguales.

## Trastornos del metabolismo de purina y pirimidina

Los nucleótidos purina y pirimidina son componentes celulares esenciales implicados en la transferencia de energía y en la regulación y la síntesis del ADN y del ARN. Los defectos del metabolismo de la purina y pirimidina pueden proceder de una alteración de las vías

biosintéticas, catabólicas y de recuperación. Estos trastornos deben considerarse en los pacientes con retraso psicomotor y problemas conductuales, alteraciones del tono muscular, signos extrapiramidales y crisis epilépticas.

El síndrome de Lesch-Nyhan se transmite de forma recesiva ligada a X. La hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (HGPRT), que es necesaria en la vía de captación de purina, es deficiente, lo que origina hiperuricemia. Las manifestaciones clínicas incluyen corea y atetosis, disartria, hiperreflexia e hipertonia, trastorno cognitivo y alteraciones del comportamiento (incluida actividad impulsiva y autolesiva) (Schretlen et al, 2001). Las concentraciones de dopamina en los ganglios basales y en el LCR están reducidas y pueden ser responsables de algunas de las manifestaciones neurológicas. Los pacientes con deficiencia parcial de la HGPRT siempre tienen hiperuricemia y trastornos neurológicos frecuentes, pero no muestran un comportamiento autolesivo y generalmente su inteligencia es normal.

La deficiencia de la adenilosuccinato liasa se transmite de forma autosómica recesiva. Son deficientes la síntesis de novo de purina y adenosina monofosfato (AMP) y el ribósido succinil-aminoimidazol-carboxamida (SAICA) y el adenilosuccinato se acumulan en las células y pueden detectarse en el LCR y en la orina. Son característicos el retraso grave del desarrollo, las crisis epilépticas y el retraso del crecimiento. En cerca de la mitad de los casos hay retraso psicomotor con un comportamiento de tipo autista (Salemo y Crifo, 2004).

La deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa es un error congénito del metabolismo de la pirimidina. Se caracteriza por retraso del desarrollo, conducta de tipo autista y crisis epilépticas asociadas con una excreción urinaria aumentada de timina y uracilo detectable por cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masa con electrospray en tándem (Van Kuilenburg et al, 2004). Existen deficiencias de otras dos enzimas que intervienen en el catabolismo de la pirimidina, dihidropirimidinasas y (3-ureidopropionasa (Nyhan, 2005). Estos trastornos se han asociado a toxicidad grave en pacientes con cáncer después de la administración del antineoplásico 5-fluorouracilo. El diagnóstico confirmatorio requiere demostrar la actividad enzimática deficiente, para lo cual se necesita una biopsia hepática en casos de deficiencia de dihidropirimidinasas o P-ureidopropionasa.

## Porfirias

Las porfirinas desempeñan un papel importante en la formación de los complejos metaloporfirina, incluidas la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos, las peroxidasas, las oxidases y las catalasas. Las porfirias están causadas por deficiencias de enzimas específicas implicadas en la vía biosintética del heme y estos trastornos se caracterizan por la acumulación y la secreción excesiva de derivados del metabolismo intermediario del hemo y sus productos oxidados. La vía sintética del hemo normalmente se produce en elementos de la médula ósea (85%) o en el hígado. El diagnóstico de porfiria debería considerarse en pacientes con signos neuropsiquiátricos inexplicados, síntomas viscerales (gastrointestinales y hepáticos) o fotosensibilidad cutánea (Dombeck y Satonik, 2005). Las manifestaciones cutáneas son evidentes en la coproporfiria hereditaria y en la porfiria variegata, pero los trastornos neuroviscerales pueden ser indistinguibles de los que ocurren en la porfiria intermitente aguda (PIA). Las porfirias con síntomas neurológicos se caracterizan por una excreción constante o intermitente de ácido aminolevulínico y porfobilinógeno. La eliminación de factores precipitantes es un método importante para reducir la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones agudas.



TABLA 66.15

**Medicamentos que deberían evitar los pacientes con porfiria y alternativas permitidas**

CONTRAINDICADOS	ALTERNATIVA
Sedantes, tranquilizantes	Hidrato de doral
Barbitúricos	Clorpromazina
Antiepilépticos (etosuximida, clonazepam, valproato sódico, fenitoína, prlmidona)	
Anticoagulantes	Aspirina
Fármacos que actúan centralmente (imipramina, nikitamida, metoclopramida, metildopa)	Droperidol, metadona, clorpromazina, prometazina
Analgésicos/antiinflamatorios (diclofenaco, pentazocina, fenilbutazona, fenazona)	Morfina y derivados

La PIA se transmite como un rasgo autosómico dominante. Ocurren mutaciones en el gen de la porfobilinógeno desaminasa (PBD). Con la demostración de la actividad deficiente de la PBD eritrocitaria se confirma el diagnóstico. Entre los signos clínicos destacados se incluyen accesos de dolor abdominal, parestias, crisis epilépticas y neuropatía periférica. También se observa una conducta neurótica o psicótica. Algunos fármacos desencadenan crisis agudas; se debe proporcionar a los pacientes una lista de los fármacos que deben evitar (Tabla 66.15). Para tratar las crisis agudas se utilizan la sobrecarga de hidratos de carbono y la administración de análogos del heme.

## Trastornos congénitos de la glucosilación

Los síndromes de glucoproteína deficiente en hidratos de carbono (conocidos como defectos congénitos de la glucosilación [DCG]) son un grupo heterogéneo de trastornos autosómicos recesivos producidos por defectos en la vía de la glucosilación ligada a N. Estos trastornos se subclasifican según un defecto subyacente, que puede afectar a la biosíntesis y al procesamiento de los oligosacáridos unidos a lípidos (grupo I) o unidos a proteínas (grupo II). Muchas proteínas sufren glucosilación (un paso en la modificación postraduccional) para ser funcionales. Las características iniciales de los síndromes DCG pueden incluir ataxia, estrabismo, distribución anormal de la grasa, disfunción hepática grave, crisis epilépticas y episodios de tipo ictus. Todos estos trastornos, excepto para DCG-Ib (deficiencia de la fosfomanosa isomerasa), muestran cierto grado de retraso del desarrollo psicomotor y muchos tienen disfunción gastrointestinal (Eklund y Freeze, 2006). Hay afectación cerebral grave en la deficiencia de fosfomanomutasa (DCG-Ia, que representa aproximadamente un 80% de los casos de DCG) y en la deficiencia de N-acetilglucosaminil transferasa-II, un trastorno con trastornos craneofaciales (Pearl y Krasnewich, 2001). Se realizan las pruebas para la glucosilación anormal de proteína mediante análisis de isoelectroenfoque de la transferrina sérica. No hay un tratamiento disponible. La mañosa oral administrada a 2 niños con DCG-Ib proporcionó mejoría clínica y normalización de la glucosa sanguínea, las aminotransferasas y las concentraciones de factores de coagulación en uno de ellos y resolución del sangrado gastrointestinal en el otro (Rush et al. 2000).

## Enfermedad de Canavan (EC)

La EC se transmite como un rasgo autosómico recesivo. Está causada por una deficiencia de aspartoacilasa. El ácido N-acetil aspártico (NAA), un compuesto intraneuronal normal, actúa como compuesto neurotóxico a altas concentraciones. Los pacientes con EC muestran acumulación de NAA en el cerebro y una excreción excesiva de NAA en la orina. La EC principalmente se produce en judíos asquenazíes (frecuencia de portadores 1:37 a 58). Las manifestaciones clínicas incluyen hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia óptica y crisis epilépticas (Matalón y Matalón, 2002). La EC comparte diversas características (p. ej., macrocefalia progresiva, desmielinización) con la enfermedad de Alexander, una leucoencefalopatía progresiva infrecuente caracterizada por acumulación diseminada de fibras de Rosenthal. Sin embargo, la enfermedad de Alexander tiene un inicio más tardío y una evolución más lenta. En los pacientes con enfermedad de Alexander hay mutaciones de sentido erróneo en la región que codifica para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). La EC o la enfermedad de Alexander carecen de tratamiento específico. La terapia génica para niños con EC se está estudiando.

## Defectos de neurotransmisores y péptidos pequeños

Los neurotransmisores se dividen en los siguientes grupos: inhibitorios (GABA, glicina), excitatorios (aspartato, glutamato), colinérgicos (acetilcolina), monoaminérgicos (adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina) y purinérgicos (adenosina, AMP, ADP, ATP). Los defectos heredados de la neurotransmisión pueden estar causados por deficiencias en la síntesis, liberación, escisión o recaptación de los neurotransmisores. Además, la enfermedad puede estar causada por defectos de los receptores y fallos en las vías de señalización de las células gliales. La incapacidad para mantener un medio adecuado puede causar enfermedad. Las manifestaciones clínicas oscilan desde leves a graves y se caracterizan por retraso psicomotor, retraso del desarrollo, crisis oculógicas, hipotonía y ataxia (Pearl et al, 2004). El análisis de neurotransmisores y metabolitos relacionados en el LCR puede ser informativo (v. Tabla 66.3).

La deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa altera el metabolismo normal del GABA y causa la acumulación de p-hidroxibutirato, un compuesto con propiedades neuromoduladoras, en plasma, LCR y orina. La vigabatrina inhibe la GABA transaminasa y produce una mejoría variable de la ataxia y de las alteraciones del comportamiento.

La deficiencia de descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos produce deficiencia de serotonina y catecolaminas, lo que causa encefalopatía epiléptica aguda. La disfunción autónoma origina ptosis, hipotensión, dismotilidad gástrica e intestinal y mala regulación de la temperatura. El metabolismo de la pterina y la fenilalanina es normal. La base para el diagnóstico es demostrar un descenso en el LCR del ácido homovanílico (HVM), del ácido 5-hidroxi-3-indol acético (SHIA) y 3-metoxi-4-hidroxi-fenil-etilen glicol, asociado a mayores concentraciones de L-dopa. El perfil de ácidos orgánicos en orina muestra concentraciones elevadas de ácido vanilacético (producto derivado de la vía degradativa alternativa de L-dopa). El tratamiento combinado con piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>), tranilcipromina (un inhibidor de la aminooxidasa) y bromocriptina potencia la mejoría clínica.



## Síndromes de deficiencia de serina

La L-serina es un precursor de varios metabolitos, como los nucleótidos, los fosfolípidos y los neurotransmisores glicina y D-serina. La deficiencia de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, que interviene en la biosíntesis de L-serina, causa microcefalia congénita, crisis epilépticas resistentes al tratamiento y retraso psicomotor grave (de Koning, 2006). Los suplementos orales de los aminoácidos deficientes reduce la frecuencia de las crisis y puede prevenir el retraso psicomotor si se administran en una fase precoz.

## Síndromes de deficiencia de creatina

La creatina y la fosfocreatina tienen un papel esencial en la conservación y transmisión de energía; existen varios trastornos metabólicos de la síntesis o transporte de creatina (Stromberger et al, 2003). La deficiencia primaria de creatina puede deberse a defectos en una de dos enzimas sintéticas: arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT) y guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT). Los problemas de transporte se deben a un defecto ligado a X en el transportador de creatina (CRTR). Los niños afectados suelen presentar retraso mental y epilepsia. Los pacientes con deficiencia de GAMT también muestran movimientos hipercinéticos dísticos y epilepsia que, en algunos casos, no responden al tratamiento farmacológico. La demostración de la deficiencia de creatina cerebral requiere ERM protónica. La medición de guanidinoacetato en los líquidos corporales permite discriminar entre las deficiencias de GAMT (concentración alta) y AGAT (concentración baja) y de CRTR (concentración normal). Las deficiencias de GAMT y AGAT se tratan con suplementos orales de creatina, pero los pacientes con deficiencia de CRTR no responden a este tipo de tratamiento.

## Deficiencia de la proteína transportadora de glucosa (enfermedad de De Vivo)

El defecto de la proteína transportadora de glucosa (GLUT1) altera el transporte de la glucosa en el cerebro y causa una enfermedad que suele empezar durante el primer año de vida con crisis graves (normalmente resistentes a los antiepilépticos convencionales). Este trastorno está causado por una mutación dominante espontánea en el gen que codifica GLUT1 en el cromosoma 1. Más adelante, el niño muestra signos de retraso mental, retraso motor y alteración del desarrollo del lenguaje. También se produce espasticidad, ataxia y distonía. Existe una reducción de glucosa y lactato en el LCR y el cociente de glucosa en LCR/sangre es bajo ( $0,33 \pm 0,07$ ). Otros defectos del transporte de glucosa a través de las membranas celulares incluyen malabsorción de glucosa-galactosa y síndrome de Fanconi-Bickel (Pascual et al, 2004).

## Defectos de la síntesis de leucotrienos

Los leucotrienos son un grupo de compuestos biológicos muy activos que se sintetizan en el tejido cerebral y en algunas otras células. Los cisteinil leucotrienos tienen funciones neuromoduladoras, aparte de su papel en la mediación de la inflamación y la defensa del hospedador. Los defectos de la síntesis de leucotrienos producen hipotonía muscular grave, retraso psicomotor, incapacidad para desarrollarse, microcefalia y glutinuria, además de un aumento de las concentraciones de  $\gamma$ -glutamil cisteína y cisteína (Mayatepek et al, 2003).

## Bibliografía

- Bachmann C. 2005, Long-term outcome of urea cycle disorders, *Acta Gastroenterol Belg*, vol. 68, pp. 466-468
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2003, Contribution of selected metabolic diseases to early childhood deaths—Virginia, 1996-2001, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 52, pp. 677-679
- Chakrapani, A., & Wraith, J. E. 2002, Principles of management of the more common metabolic disorders, *Curr Paediat*, vol. 12, pp. 117-124
- Cheon, J. E., Kim, I. O., Hwang, Y. S., et al. 2002, Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features, *Radiographic*, vol. 22, pp. 461-476
- Cox, T., Lachmann, R., Hollak, C., et al. 2000, Novel oral treatment of Gaucher's disease with *N*-butyldoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis, *Lancet*, vol. 355, pp. 1481-1485
- Daniel, K. G., Harbach, R. H., Guida, W. C., Dou, Q. P. 2004, Copper storage diseases: Menkes, Wilsons, and cancer, *Front Biosci*, vol. 1, pp. 2652-2662.
- Daschner, M., & Schaefer, F. 2002, Emergency dialysis in neonatal metabolic crises, *Adv Ren Replace Ther*, vol. 9, pp. 63-69
- de Koning, T. J., 2006, Treatment with amino acids in serine deficiency disorders, *J Inherit Metab Dis*, vol. 29, pp. 347-351
- Desnick, R. J. 2004, Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases, *J Inherit Metab Dis*, vol. 27, pp. 385-410
- Dhawan, A., Mitry, R. R., Hughes, R. D. 2005, Hepatocyte transplantation for metabolic disorders, experience at King's College hospital and review of literature, *Acta Gastroenterol Belg*, vol. 68, pp. 457-460.
- DiMauro, S., & Lamperti, C. 2001, Muscle glycogenoses, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 984-999
- Dombek, T. A., Satonik, R. C. 2005. The porphyrias, *Emerg Med Clin North Am*, vol. 23, pp. 885-899
- Eklund, E. A., & Freeze, H. H. 2006, The congenital disorders of glycosylation: a multifaceted group of syndromes, *Neuro Rx*, vol. 3, pp. 254-263
- Enns, G. M., & Packman, W. 2002, The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood, *Adolesc Med*, vol. 13, pp. 315-330
- Faerber, E. N., & Poussaint, T. Y. 2002, Magnetic resonance of metabolic and degenerative diseases in children, *Top Magn Reson Imaging*, vol. 13, pp. 3-21
- Garver, W. S., & Heidenreich, R. A. 2002, The Niemann-Pick C proteins and trafficking of cholesterol through the late endosomal/lysosomal system, *Curr Mol Med*, vol. 2, pp. 485-505
- Gopaul, K. P., & Crook, M. A. 2006. The inborn errors of sialic acid metabolism and their laboratory investigation, *Clin Lab*, vol. 52, pp. 155-169
- Gray, R. G., Preece, M. A., Green, S. H., et al. 2000, Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: an approach to investigation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 69, pp. 5-12
- Gregersen, N., Bross, P., & Andresen, B. S. 2004, Genetic defects in fatty acid beta-oxidation and acyl-CoA dehydrogenases. Molecular pathogenesis and genotype-phenotype relationships, *Eur J Biochem*, vol. 271, pp. 470-482
- Gregersen, N., Bross, P., Andresen, B. S., et al. 2001, The role of chaperone-assisted folding and quality control in inborn errors of metabolism: protein folding disorders, *J Inherit Metab Dis*, vol. 24, pp. 189-212
- Grompe, M. 2001, The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1, *Semin Liver Dis*, vol. 21, pp. 563-571
- Grompe, M. 2002, Transition of stem cells to therapeutically functional tissue-specific cells, *Ann NY Acad Sci*, vol. 961, pp. 305-306
- Haas, D., Kelley, R. I., & Hoffmann, G. F. 2001, Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, *Neuropediatrics*, vol. 32, pp. 113-122
- Hennekam, R. C. 2005. Congenital brain anomalies in distal cholesterol biosynthesis defects, *J Inherit Metab Dis*, vol. 28, pp. 385-392
- Homanics, G. E., Skvorak, K., Ferguson, C., et al. 2006, Production and characterization of murine models of classic and intermediate maple syrup urine disease, *BMC Med Genet*, vol. 31, pp. 33-37
- Hsieh, G., Sena-Esteves, M., & Breakefield, X. O. 2002, Critical issues in gene therapy for neurological disease, *Hum Gene Ther*, vol. 13, pp. 579-604

- Hyland, K. 2003, The lumbar puncture for diagnosis of pediatric neurotransmitter diseases, *Ann Neurol.*, vol. 54, suppl. 6, pp. S13-S17.
- Inderbitzin, D., Avital, I., Largiader, F., et al. 2005, Kidney transplantation improves survival and is indicated in Fabry's disease, *Transplant Proc.*, vol. 37, pp. 4211-4214
- Jeng, L. B., Tarvin, R., & Robin, N. H. 2001, Genetic advances in central nervous system malformations in the fetus and neonate, *Semin Pediatr Neurol.*, vol. 8, pp. 89-99
- Johnson, J. L., Coyne, K. E., Garrett, R. M., et al. 2002, Isolated sulfite oxidase deficiency: identification of 12 novel SUOX mutations in 10 patients, *Hum Mutat.*, vol. 20, p. 74
- Jones, C. M., Smith, M., & Henderson, M. J. 2006, Reference data for cerebrospinal fluid and the utility of amino acid measurement for the diagnosis of inborn errors of metabolism, *Ann Clin Biochem.*, vol. 43, pp. 63-66
- Kawashita, Y., Guha, C., Yamanouchi, K., et al. 2005, Liver repopulation: a new concept of hepatocyte transplantation, *Surg Today.*, vol. 35, pp. 705-710
- Kaye, E. M. 2001, Update on genetic disorders affecting white matter, *Pediatr Neurol.*, vol. 24, pp. 11-24
- Kitzberger, R., Madl, C., & Ferenci, P. 2005, Wilson disease, *Metab Brain Dis.*, vol. 20, pp. 295-302
- Korman, S. H., Kanazawa, N., Abu-Libdeh, B., et al. 2004, Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome with evidence of mitochondrial dysfunction due to a novel SLC25A15 (ORNT1) gene mutation in a Palestinian family, *J Neurol Sci.*, vol. 218, pp. 53-58
- Lambruschini, N., Perez-Duenas, B., Vilaseca, M. A., et al. 2005, Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy, *Mol Genet Metab.*, vol. 86, pp. S54-S60
- Lass, A., Zimmermann, R., Haemmerle, G., et al. 2006, Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman Syndrome, *Cell Metab.*, vol. 3, pp. 309-319
- Leonard, J. V., & McKiernan, P. J. 2004, The role of liver transplantation in urea cycle disorders, *Mol Genet Metab.*, vol. 81, pp. S74-S78
- Macaya, A., Bruno, L., Fernandez-Castillo, N., et al. 2005, Molybdenum cofactor deficiency presenting as neonatal hyperekplexia: a clinical, biochemical and genetic study, *Neuropediatric.*, vol. 36, pp. 389-394
- Madonna, P., de Stefano, V., Coppola, A., et al. 2002, Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke, *Stroke.*, vol. 33, pp. 51-56
- Maire, I. 2001, Is genotype determination useful in predicting the clinical phenotype in lysosomal storage diseases? *J Inherit Metab Dis.*, vol. 24, Suppl 2, pp. 57-61
- Matalón, R., & Matalón, K. M. 2002, Canavan disease prenatal diagnosis and genetic counseling, *Obstet Gynecol Clin North Am.*, vol. 29, pp. 297-304
- Mayatepek, E., Okun, J. G., Meissner, T., et al. 2004, Synthesis and metabolism of leukotrienes in gamma-glutamyl transpeptidase deficiency, *J Lipid Res.*, vol. 45, pp. 900-904
- Moghadasian, M. H. 2004, Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds, *Clin Invest Med.*, vol. 27, pp. 42-50
- Moser, H. W. 2006, Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy, *NeuroRx.*, vol. 3, pp. 246-253
- Moser, H. W., Raymond, G. V., Lu, S. E., et al. 2005, Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil, *Arch Neurol.*, vol. 62, pp. 1073-1080
- Nassogne, M. C., Heron, B., Touati, G., et al. 2005, Urea cycle defects: management and outcome, *J Inherit Metab Dis.*, vol. 28, pp. 407-414.
- Nissenkom, A., Michelson, M., Ben-Zeev, B., & Lerman-Sagie, T. 2001, Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development, *Neurology.*, vol. 56, pp. 1265-1272
- Nyhan, W. L. 2005, Disorders of purine and pyrimidine metabolism, *Mol Genet Metab.*, vol. 86, pp. 25-33
- Ogier de Baulny, H., & Saudubray, J. M. 2002, Branched-chain organic acidurias, *Semin Neonatol.*, vol. 7, pp. 65-74
- Oglesbee, D. 2005, An overview of peroxisomal biogenesis disorders, *Mol Genet Metab.*, vol. 84, pp. 299-301
- Olpin, S. E. 2004, The metabolic investigation of sudden infant death, *Ann Clin Biochem.*, vol. 41, pp. 282-293
- Olpin, S. E. 2005, Fatty acid oxidation defects as a cause of neuromyopathic disease in infants and adults, *Clin Lab.*, vol. 51, pp. 289-306
- Pascual, J. M., Wang, D., Lecumberri, B., et al. 2004, GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases, *Eur J Endocrinol.*, vol. 150, pp. 627-633.
- Pasquali, M., Monsen, G., Richardson, L., et al. 2006, Biochemical findings in common inborn errors of metabolism, *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, vol. 142, pp. 64-76.
- Pastores, G. M., Barnett, N. L. 2005, Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders, *Expert Opin Emerg Drugs.*, vol. 10, pp. 891-902
- Pearl, P. L., & Krasnewich, D. 2001, Neurological course of congenital disorders of glycosylation, *J Child Neurol.*, vol. 16, pp. 409-413
- Pearl, P. L., Wallis, D. D., & Gibson, K. M. 2004, Pediatric neurotransmitter diseases, *Curr Neurol Neurosci Rep.*, vol. 4, pp. 147-152
- Peters, C., Chamas, L. R., Tan, Y., et al. 2004, Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999, *Blood.*, vol. 104, pp. 881-888.
- Peters, C., Steward, C. G., National Marrow Donor Program, et al. 2003, Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines, *Bone Marrow Transplant.*, vol. 31, pp. 229 a 239
- Pithukpakorn, M. 2005, Disorders of pyruvate metabolism and the tricarboxylic acid cycle, *Mol Genet Metab.*, vol. 85, pp. 243-246
- Preece, M. A., & Green, A. 2002, Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications, *Ann Clin Biochem.*, vol. 39, pp. 444-455
- Raben, N., Danon, M., Lu, N., et al. 2001, Surprises of genetic engineering: a possible model of polyglucosan body disease, *Neurology.*, vol. 56, pp. 1739-1745
- Rampoldi, L., Danek, A., & Monaco, A. P. 2002, Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis, *J Mol Med.*, vol. 80, pp. 475-491
- Read, C. Y. 2002, Reproductive decisions of parents of children with metabolic disorders, *Clin Genet.*, vol. 61, pp. 268-276
- Rush, J. S., Panneerselvam, K., Waechter, C. J., & Freeze, H. H. 2000, Mannose supplementation corrects GDP-mannose deficiency in cultured fibroblasts from some patients with Congenital Disorders of Glycosylation (CDG), *Glycobiology.*, vol. 10, pp. 829-835
- Salerno, C., & Crifo, C. 2004, Biochemical and molecular genetic correlation in adenylosuccinate lyase deficiency, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*, vol. 23, pp. 1253-1255
- Samenuk, P., & Koffman, B. M. 2001, Chenodeoxycholic treatment of cerebrotendinous xanthomatosis, *Neurology.*, vol. 56, pp. 695-696
- Sands, M. S., & Davidson, B. L. 2006, Gene therapy for lysosomal storage diseases, *Mol Ther.*, vol. 13, pp. 839-849
- Scarlato, G., & Comi, G. P. 2002, Metabolic and drug-induced muscle disorders, *Curr Opin Neurol.*, vol. 15, pp. 533-538
- Schneider, J. F., Boltshauser, E., Neuhauser, T. J., et al. 2001, MRI and proton spectroscopy in Lowe syndrome, *Neuropediatrics.*, vol. 32, pp. 45-48
- Schretlen, D. J., Harris, J. C., Park, K. S., et al. 2001, Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency, *J Int Neuropsychol Soc.*, vol. 7, pp. 805-812
- Sim, K. G., Hammond, J., & Wilcken, B. 2002, Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders, *Clin Chim Acta.*, vol. 323, pp. 37-58
- Simon, P., Weiss, F. U., Zimmer, K. P., et al. 2001, Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism, *Pancreatol.*, vol. 1, pp. 448-456
- Singh, R. H., Rhead, W. J., Smith, W., et al. 2005, Nutritional management of urea cycle disorders, *Crit Care Clin.*, vol. 21, suppl. 4, pp. S27-S35
- Smith, V. V., Anderson, G., Malone, M., & Seibre, N. J. 2005, Light microscopic examination of scalp hair samples as an aid in the diagnosis of paediatric disorders: retrospective review of more than 300 cases from a single centre, *J Clin Pathol.*, vol. 58, pp. 1294-1298
- Steiner, R. D., & Cederbaum, S. D. 2001, Laboratory evaluation of urea cycle disorders, *J Pediatr.*, vol. 138, suppl. 1, pp. S21-S29
- Stromberger, C., Bodamer, O. A., & Stockler-Ipsiroglu, S. 2003, Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism, *J Inherit Metab Dis.*, vol. 26, pp. 299-308
- Sugie, K., Yamamoto, A., Murayama, K., et al. 2002, Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease, *Neurology.*, vol. 58, pp. 1773-1778
- Summar, M. 2001, Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders, *J Pediatr.*, vol. 138, suppl. 1, pp. S30-S39