

## **TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA**

### **Resumen:**

La fructosa es una fuente importante de carbohidratos de la dieta. En las sociedades occidentales, la ingesta diaria de los adultos, en la actualidad, es de aproximadamente 100 g/día. El hígado, los riñones y el intestino delgado son los sitios principales de metabolismo de la fructosa, pero el tejido adiposo también participa. La fructosa, administrada por vía intravenosa en altas dosis, es claramente tóxica y causa hiperlactitemia, hiperuricemia y alteraciones ultraestructurales en el hígado y las células intestinales.

La **Fructosuria esencial**, un trastorno autosómico recesivo, es una anomalía benigna, asintomática metabólicamente causada por la ausencia de fructoquinasa. La hiperfructosemia alimentaria y fructosuria son los principales signos.

La **Intolerancia hereditaria a la fructosa**, es un trastorno autosómico recesivo, que se caracteriza por hipoglucemia severa y vómitos poco después de la ingesta de fructosa. En niños, la ingestión prolongada de fructosa conduce a una pobre alimentación, vómitos, hepatomegalia, ictericia, hemorragia, síndrome renal tubular proximal y, finalmente, insuficiencia hepática y muerte. Los pacientes desarrollan una fuerte aversión por los alimentos que producen la sintomatología. Un curso crónico sólo se observa en niños de edad preescolar. La enzima Fructaldolase B se encuentra deficiente en hígado, corteza del riñón e intestino delgado. La hipoglucemia después de la ingestión de fructosa es debida a que la fructosa-1-fosfato inhibe la glucogenólisis a nivel de la fosforilasa y la gluconeogénesis a nivel de la aldolasa mutante. Los pacientes se mantienen saludables bajo una dieta libre de fructosa y sacarosa. La gravedad del fenotipo de la enfermedad parece ser independiente de la naturaleza de las mutaciones del gen aldolasa B identificadas hasta el momento.

La **Deficiencia hereditaria de fructosa 1,6-bifosfatasa**, es una enfermedad autosómica recesiva, se caracteriza por períodos episódicos de la hiperventilación, apnea, hipoglucemia, cetosis y acidosis láctica, con un curso precipitado y a menudo mortal en el recién nacido. Los episodios posteriores son a menudo causados por ayuno e infecciones febriles. Debido al defecto enzimático, la gluconeogénesis se ve gravemente afectada. Los precursores gluconeogénicos, como aminoácidos, lactato y cetonas se acumulan tan pronto como las reservas hepáticas de glucógeno se agotan. Los pacientes no vomitan después de la ingesta de fructosa, y no se desarrolla la aversión a los dulces. Su tolerancia al ayuno aumenta con la edad. Pacientes que han pasado la primera infancia parecen desarrollarse normalmente.

## DESORDENES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

### 1. INTRODUCCIÓN

Fructosa es un origen importante de los carbohidratos de la dieta. En nuestra sociedad la ingesta diaria es de aproximadamente 100g. El hígado, riñón e intestino delgado son los mayores sitios de metabolismo de fructosa. Fructosa dada en altas concentraciones es tóxica y causa hiperuricemia, hiperlactitemia y alteraciones ultra-estructurales en las células intestinales.

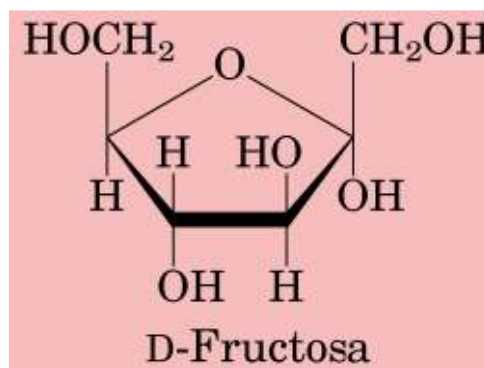


Figura N°1: Estructura de Fructosa

Se conocen 3 anomalías heredables en el metabolismo de fructosa, las cuales se heredan con una forma autosómica recesiva. Dos de estas son causadas por un defecto en una de las enzimas de la vía de la fructosa: fructosuria esencial e intolerancia de hereditaria a la fructosa (IHF). Por otro lado, la deficiencia de fructosa 1,6 bisfosfatasa hepática (que se encuentra en la vía de las enzimas gluconeogénicas), usualmente es clasificada como un error del metabolismo de fructosa.

No existen métodos específicos para la determinación de fructosa en presencia de otros azúcares. La mayoría de los métodos colorimétricos derivan de la reacción de Selivanoff:

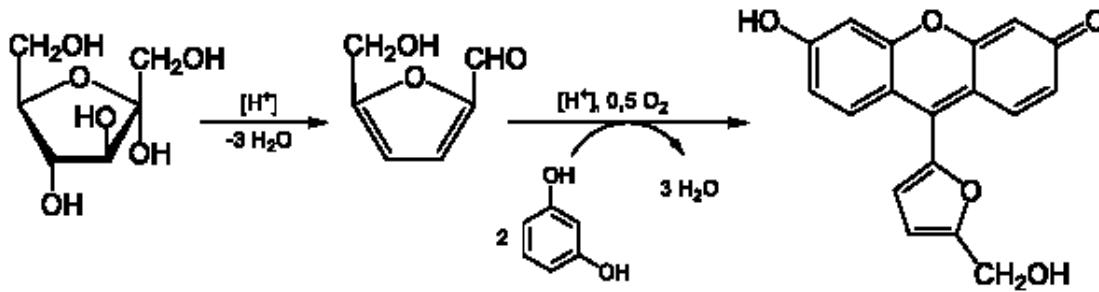


Figura N°2: Reacción de Selivanoff para la detección de fructosa

Dicha reacción se basa en la conversión de fructosa a hidroximetilfurfural y posterior condensación con resorcinol en medio ácido fuerte (HCl) formando un producto de color rojo.

Además fructosa da positivo en las siguientes reacciones, ver tabla n°1:

Tabla N°1: Reacción químicas clásicas para azúcares en la identificación de fructosa en orina	
Test	Reacción
Benedict	Positivo
Fehling	Positivo
Nylander	Positivo
Selivanoff	Positivo
Glucosa-oxidasa (Tiras)	Negativo

La confirmación de la presencia de fructosa se realiza por cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida.

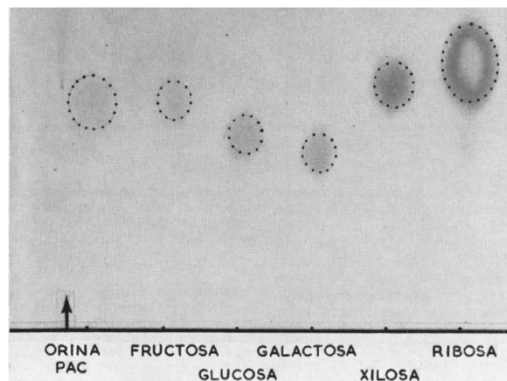


Figura3: Cromatografía en capa fina de la orina del paciente y estándares de azúcares (Butanol-ácido acético; 16 horas) Modificado de Laron Z: Essential benign fructosuria

## 2. METABOLISMO DE FRUCTOSA

### Absorción

La fructosa se encuentra altamente distribuida como monosacárido libre es hallado en la miel, numerosos vegetales y frutas como disacárido (sacarosa), trisacárido (rafinosa), tetrasacáridos y polímeros (inulina).

En el intestino delgado, fructosa no es convertida a glucosa y la mayor proporción es absorbida sin cambios. La mayoría de los estudios indican que se absorbe por difusión facilitada mediada por GLUT5.

**GLUT5 (SLC2A5):** es un transportador de fructosa expresado en la membrana apical de enterocitos en el intestino delgado. GLUT5 permite a la fructosa ser transportada por difusión facilitada desde el lumen intestinal al enterocito debido a la alta concentración de fructosa en el primero. GLUT5 se expresa también en músculo esquelético, testículo, riñón, tejido adiposo y cerebro.

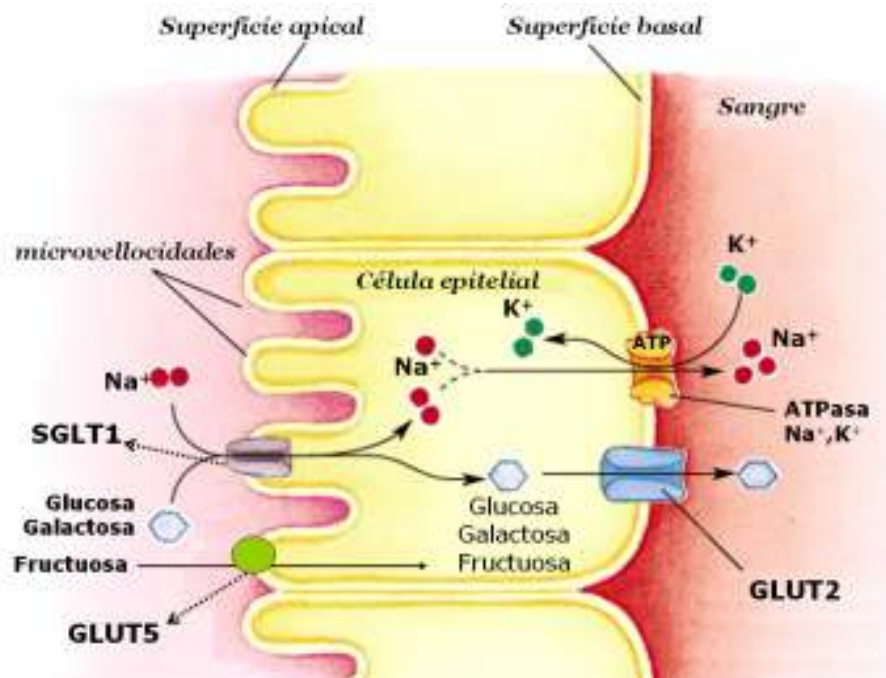


Figura N° 4: Transportadores de fructosa en el enterocito

### GLUT2 (SLC2A2): Un GLUT con función glucosensora

El Glut-2 es un transportador de glucosa de baja afinidad ( $K_m = 15-20 \text{ mM}$ ) que se expresa en el hígado humano adulto, riñón, células beta de los islotes de Langerhans y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado. Su gen se ubica

en el cromosoma 3q26.1-26.3 y posee una extensión de 186,9 MB. El Glut-2 es un transportador de tipo bidireccional que puede transportar glucosa desde la sangre al tejido o desde el tejido hacia la sangre, hecho particularmente cierto a nivel hepático y renal. Funciona como un sensor de la concentración plasmática de glucosa y permite su intercambio entre la sangre y el hepatocito dependiendo de la condición alimentaria predominante en el momento. Recientemente se ha descubierto que el Glut-2 tiene también la habilidad de transportar fructosa.

### **GLUT 11 (SLC2A11): ¿Otro transportador de fructosa?**

Este es otro nuevo miembro de la Familia SLC2A aislado en el año 2001 por Sasaki y cols. Se ha determinado que el Glut 5 es el pariente más cercano de este transportador con el que comparte un 41,7% de homología. El gen del Glut 11 humano consta de 12 exones de 29 Kb de extensión que se localiza en el cromosoma 22 (22q11.2, y 20 MB de extensión). La transfección de células COS-7 con ADNc del Glut 11 ha demostrado aumentar la capacidad de transporte de glucosa de estas células, sin embargo, un dato de interés, es que a diferencia del Glut 4 la actividad del transporte de glucosa del Glut 11 es inhibida en gran medida por la fructosa, lo que lleva a pensar que este es un transportador para fructosa con baja afinidad para la glucosa. Se expresa en corazón y músculo esquelético.

Los monosacáridos absorbidos, que son solubles en el plasma, son llevados por la vena porta al hígado. Una vez absorbida la fructosa es rápidamente metabolizada. Después de una administración oral de fructosa de 40 a 50 g en los individuos normales, la concentración de la misma se eleva solo ligeramente a los 30 o 60 min. y raramente por encima de 10 a 20 mg/dl (prueba de tolerancia a la fructosa). En la orina aparece menos del 2% de la fructosa administrada por vía oral.

En el hígado, la fructosa y la galactosa son convertidas en glucosa o almacenadas como glucógeno. Sólo una pequeña fracción de las mismas pasa a circulación general. En tejido adiposo, la fructosa es transportada al menos por dos diferentes transportadores: un transportador específico y el transportador de glucosa.

### ***Enzimas del metabolismo de Fructosa***

La vía de metabolización de fructosa fue elucidada por Hers y col. Las enzimas que participan en el metabolismo de la misma son:

- ☑ Hexoquinasa (cerebro, músculo)
- ☑ 1-Fosfofructoquinasa (músculo)
- ☑ Fructosa 1,6 bisfosfatasa
- ☑ Fructaldolasa (Fructosa 1,6-difosfato Aldolasa, Aldolasa)
- ☑ Fructoquinasa (músculo e hígado)
- ☑ Fructosa-1-fosfato aldolasa
- ☑ Triosaquinasa

La vía de utilización de la fructosa es diferente en el músculo y en el hígado. En el músculo, que solamente tiene actividad de hexoquinasa, la fructosa se fosforila a Fructosa-6-P, la cual es un intermediario directo de la glucólisis.

En el hígado, que contiene mayoritariamente glucoquinasa, una enzima específica para la glucosa la fructosa es fosforilada en el C-1 por la fructoquinasa produciendo fructosa-1-fosfato. La forma de aldolasa que predomina en el hígado (aldolasa B) puede utilizar como sustrato tanto la fructosa-1,6-diP como la fructosa-1P.

Por lo tanto la Fructosa-1-P da lugar a la formación de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído. El gliceraldehído es metabolizado, por la triosa quinasa, a gliceraldehído-3 P, el cual es un intermediario de la glucólisis.

En resumen, el hígado convierte la fructosa en intermediarios de la vía glicolítica a través de una vía que involucra a las siguientes enzimas. Ver Figura N°5.

Las enzimas deficientes causantes de alteraciones en el metabolismo de la fructosa son tres:

**a-La Fructoquinasa(EC2.7.1.3)** no es una enzima regulable, lo que implica que el uso de fructosa por el hígado está pobremente controlado. Un exceso de fructosa podría disminuir los depósitos de Pi hepáticos y, consecuentemente afectar la síntesis de ATP. Las reacciones involucradas son aquellas catalizadas por la fructoquinasa y las enzimas de la fosforilación oxidativa.

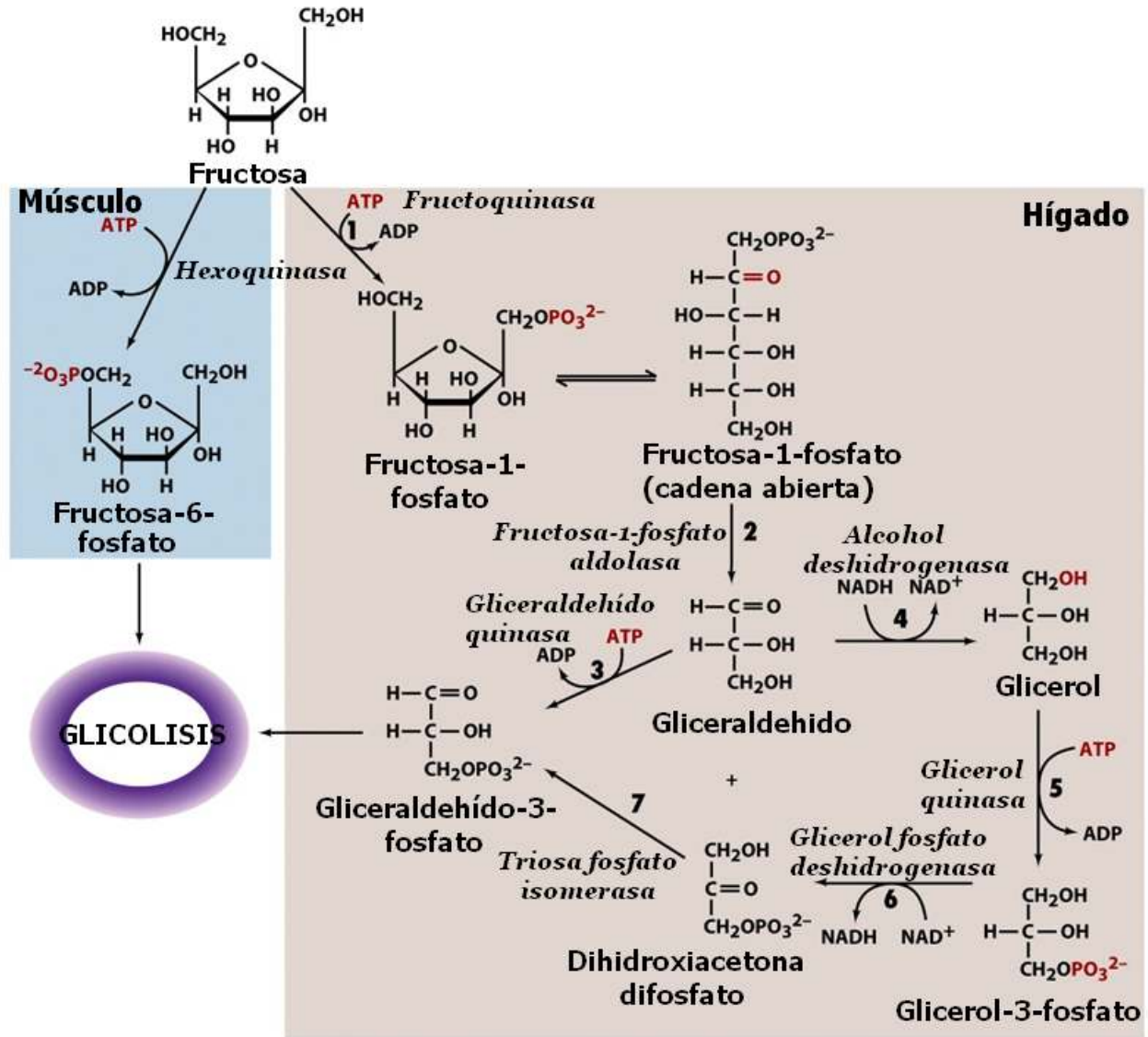
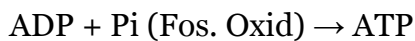


Figura N°5: Metabolismo de fructosa: diferencias en tejido muscular y hepático



La fructoquinasa normalmente está presente en el hígado, islotes pancreáticos y corteza adrenal. El gen que codifica esta enzima está localizado en el cromosoma 2 p 23,2-23,3.

**b-Fructoaldolasa o Aldolasa B (EC4.1.2.13)**

Existen tres aldolasas (A, B y C), responsables de la conversión reversible de la fructosa-1,6 difosfato en gliceraldehído-3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato.

La expresión de estas enzimas está regulada durante el desarrollo, en el cual el tejido embrionario produce aldolasa A; el hígado adulto, los riñones y el intestino producen aldolasa B; el músculo adulto expresa aldolasa A y el tejido nervioso expresa aldolasa C. Aunque las tres aldolasas son tetrámeros de subunidades idénticas de 40 kDa. Cada una de estas subunidades es codificada por genes diferentes situados en distintos cromosomas.

Aldolasa A se encuentra en el cromosoma 16,16q22-q24, aldolasa B en el cromosoma 9, 9q13-q32, y aldolasa C está en el cromosoma 17, 17cen-q21. Además de estos genes que se expresan, hay dos pseudogenes aldolasa A en el cromosoma 3 y 10, respectivamente.

**c- Fructosa-1,6-difosfatasa (FDPasa-1), (EC 3.1.3.11)**

También llamada “hexosa bisfosfatasa”, se expresa fundamentalmente en hígado y riñón. FDPasa-1 está en el centro de la regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis en el hígado, junto con 1-fosfofructoquinasa (PFK-1). Está claro que una deficiencia de FDPasa-1 afecta el delicado equilibrio de la dirección del flujo entre la glucólisis vs gluconeogénesis.

**3. PATOLOGIA**

Clínicamente, la intolerancia a la fructosa se manifiesta generalmente en los niños pequeños cuando los alimentos que contienen sacarosa o fructosa se introducen en la dieta. La aparición de los síntomas (náuseas, distensión abdominal y vómitos) está fuertemente correlacionada con la ingesta de fructosa. Si no se trata, a largo plazo produce daño en el hígado y los riñones, causando síntomas como ictericia y hepatomegalia. El tratamiento a largo plazo se basa exclusivamente en la restricción dietética de los azúcares fructosa y equivalentes.



## 1. TOXICIDAD DE FRUCTOSA

**Hiperuricemia y acidosis láctica son las principales hallazgos en asociados a la intolerancia a fructosa.**

Una carencia de la actividad de la aldolasa B resulta en la acumulación del sustrato F 1-P (Figura N°6). La acumulación de F 1-P es el elemento central desde el cual irradia el espectro de las vías patológicas. El principal efecto es la captura de fosfato a la molécula de F 1-P y como este compuesto no se escindirán en fosfotriosas, que luego se someterían a la glucólisis o gluconeogénesis, sus fosfatos no son devueltos al pool de fosfato celular.

- La acumulación de F1-P genera un drenaje del pool de fosfato inorgánico intracelular y agotamiento del ATP debido a la disminución de la síntesis, a su vez esto incide en todos los procesos celulares que dependen de la fosforilación o del ATP.

- Como ATP es además un fuerte quelante de  $Mg^{2+}$ , una disminución de ATP resulta en la liberación celular del  $Mg^{2+}$  y su aumento en el plasma.

- Una consecuencia inmediata es la falta de sustrato (fosfato inorgánico) para la fosforilasa en la vía de degradación del glucógeno hepático, generando una glucogenolisis afectada. Esto explica la aparición de una hipoglucemia aguda después de la ingestión de fructosa lo que también se evidencia por el hecho de que la administración de glucagón, que normalmente aumenta la actividad de la glucógeno fosforilasa, no logra resolver la hipoglucemia.

- Si bien el agotamiento de fosfato explica gran parte de la patología de la intolerancia hereditaria de la fructosa (IHF), no proporciona una imagen completa de la patología. Existe una teoría que indica que la acumulación de F1-P tiene efectos tóxicos sobre las células donde se produce aunque no se entiende claramente, el mecanismo por el cual se produce. Se piensa que puede implicar la formación de precipitados intracelulares. Además, la inhibición por retroalimentación de la F1-P sobre la *fructoquinasa* eventualmente resulta en la disminución de la captación de fructosa en el hígado, lo que aumenta la concentración plasmática de fructosa (hiperfructosemia).

- El deterioro de la N-glicosilación es también una consecuencia de la inhibición enzimática por F1-P y resulta de la inhibición competitiva de la fosfomanosa isomerasa, enzima encargada de catalizar el primer paso de la N-glicosilación.

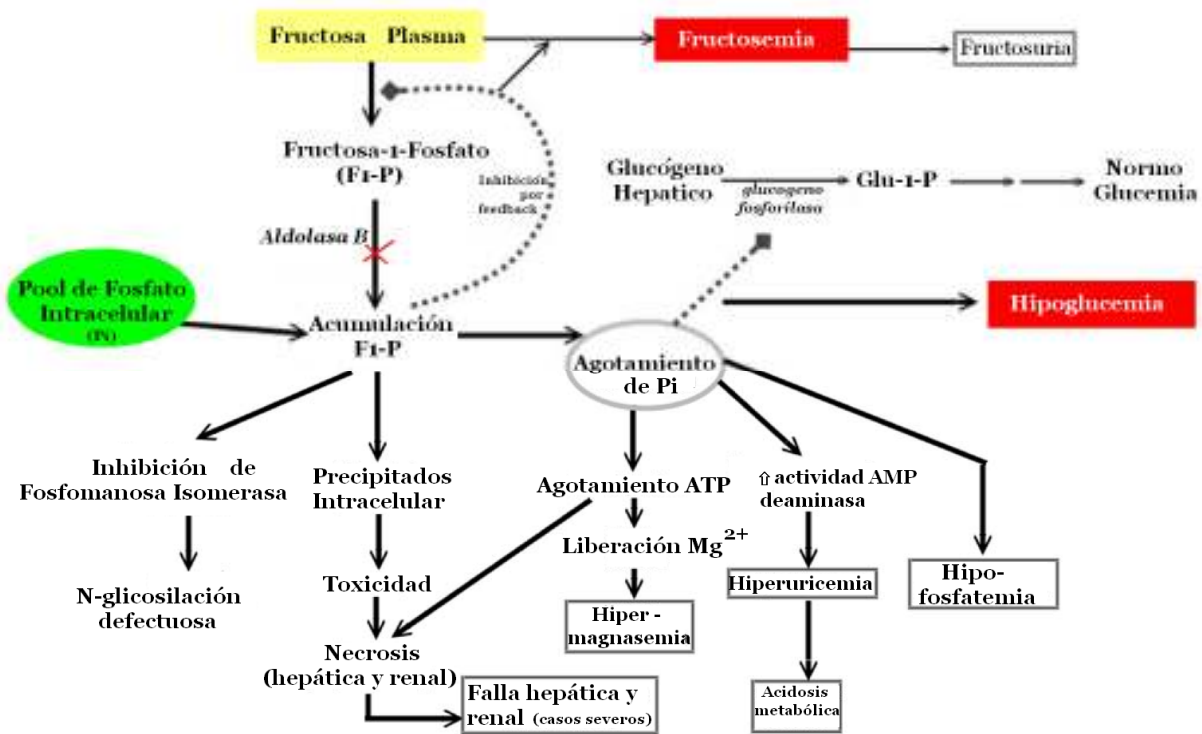


Figura N°6: Fisiopatología de la acumulación de fructosa-1-fosfato (F1-P) por déficit de Aldolasa B.

### 1-Efectos Hiperuricemicos de Fructosa

La administración de 1 a 2 g/Kg/h de fructosa en voluntarios sanos, provoca hiperuricemia e hiperuricosuria, existe un incremento de la excreción de precursores de ácido úrico, mayormente inosina, hipoxantina y xantina. La hiperuricemia resulta de la degradación de nucleótidos de adenina. En ratas, se ha demostrado que 2 minutos después de una dosis parenteral de fructosa, la concentración de ATP en hígado cae 40% de su valor normal, sin un incremento equivalente de ADP y AMP. Hay también una marcada disminución de la concentración de Pi (80%) que procede del ATP.

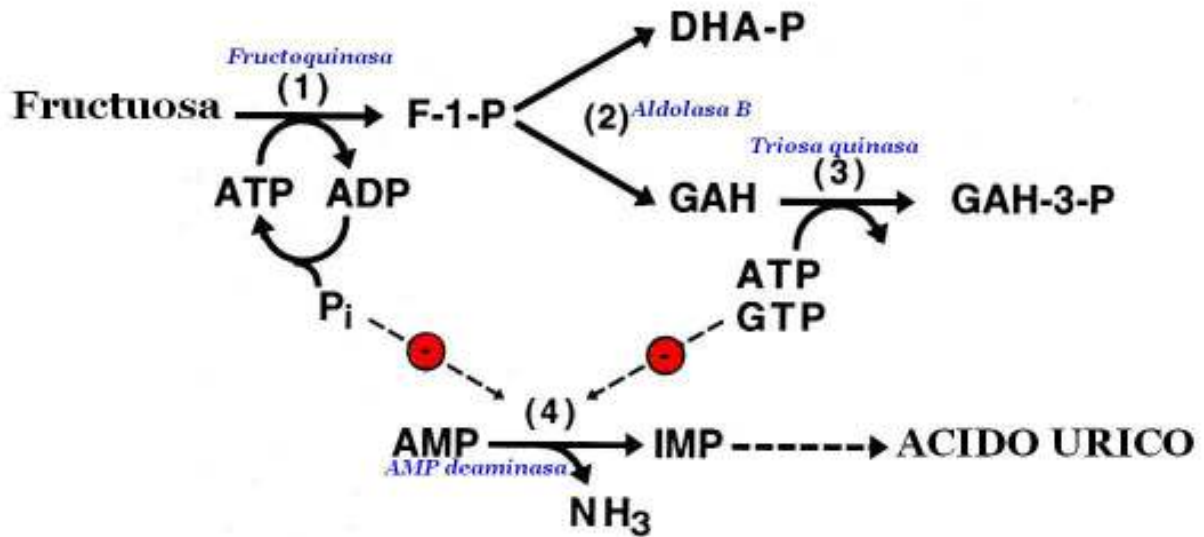


Figura N°7a: Mecanismo de la hiperuricemia inducida por fructosa

La enzima *AMP deaminasa* es el paso limitante en el catabolismo de los nucleótidos de adenina hepáticos, controlando así su ruptura. La enzima tiene propiedades alostéricas complejas y es fuertemente influenciada por varios metabolitos: el ATP es un potente activador mientras que Pi y GTP son inhibitorios. A concentraciones fisiológicas de sustrato la enzima es inhibida en un 95%. Se sabe que la depleción de Pi genera una activación de la *AMP deaminasa*, aumentando la producción de IMP que luego se desforiliza a Inosina por la *5' nucleotidasa*. Además, el AMP también es desforilado por la *5' nucleotidasa*, produciendo Adenosina que por acción de la *Adenosina deaminasa* es convertida a Inosina. Ver Figura N°7a y 7b. Desde la inosina, la acción sucesiva de *nucleósido fosforilasa* y la *xantina oxidasa* provoca la formación de ácido úrico el producto final de la degradación del metabolismo de las purinas.

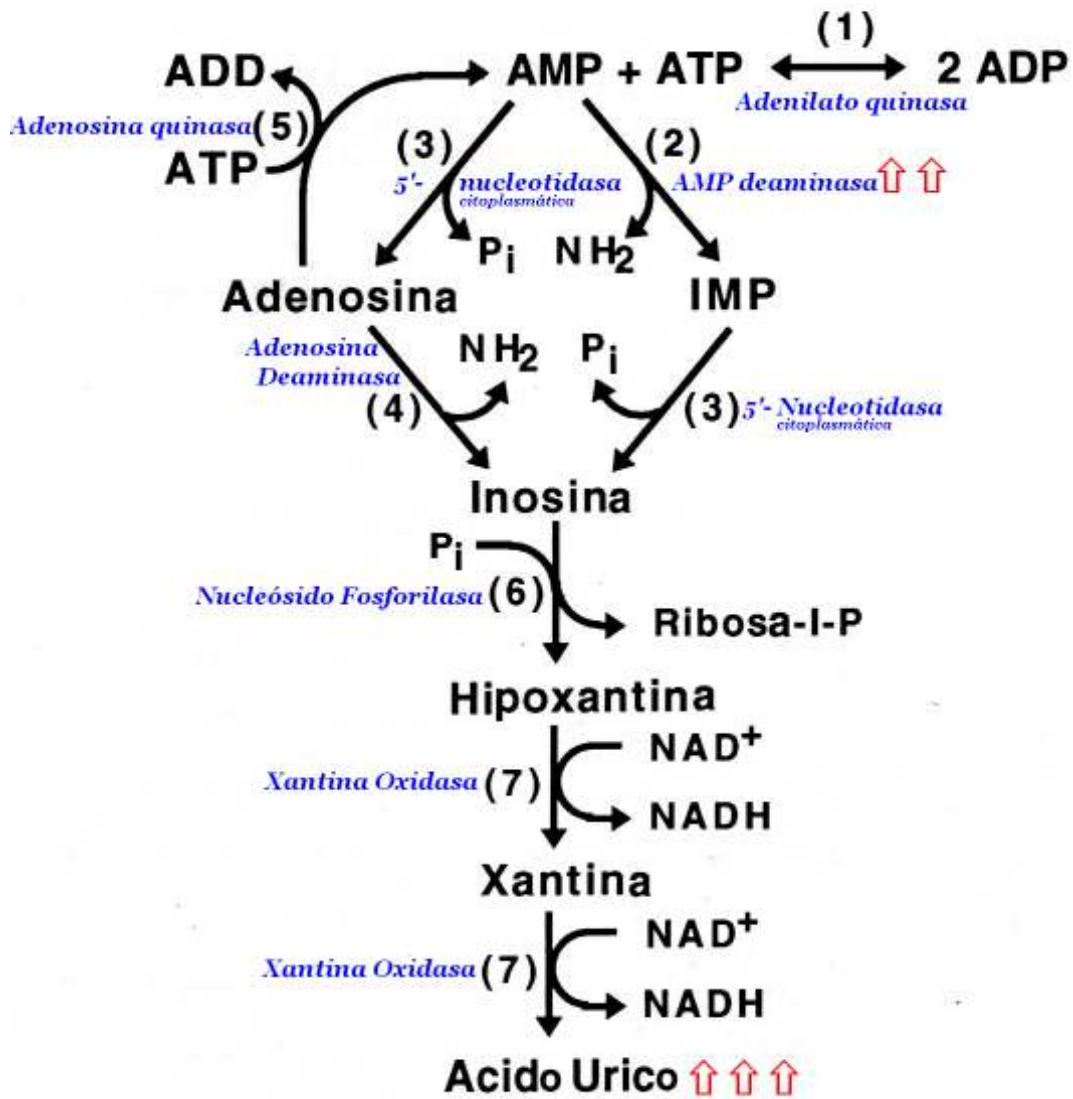


Figura N°7b: Mecanismo de la hiperuricemia inducida por fructosa

El catabolismo, inducido por fructosa, de los nucleótidos de purinas es seguido por un mecanismo compensatorio incrementando su síntesis *de novo*. Esto involucra la conversión de la PRPP amidotransferasa, de su forma grande inactiva a una pequeña activa y elevación de la concentración de PRPP; el cual incrementa la recuperación de hipoxantina por la vía del salvataje.

La concentración de otros nucleótidos: UTP, UDP-glucosa y GTP están disminuidos. La disminución de GTP puede ser debida a las reacciones de utilización tanto por la fructoquinasa como por la triosaquinasa.

#### ***4.2-Incremento de Lactato en sangre provocado por Fructosa***

Se ha observado que luego de una infusión *IV* de glucosa la concentración de lactato en sangre aumenta no más de 2 veces de su valor normal. Sin embargo, luego de la infusión de fructosa los niveles de lactato aumentan de 2-5 veces de sus valores normales.

La mayor formación de lactato desde fructosa que desde glucosa puede ser explicado por diversos factores:

- 1- La mayor actividad de *fructoquinasa* comparada con la capacidad de la hexaquinasa+ la glucoquinasa para fosforilar glucosa;
- 2- El hecho que la fructolisis elude el paso de la vía glicolítica catalizado por la PFK-1 (*fosfofructoquinasa*), evita el punto principal de control metabólico a lo largo de la vía glicolítica;
- 3- Una estimulación de *piruvato quinasa*, la segunda enzima regulatoria de la vía glicolítica, por fructosa 1-fosfato y por fructosa 1,6- bisfosfato.

El aumento de fructosa induce un aumento de ácido láctico y puede provocar acidosis metabólica en adultos.

### **DEFECTOS HEREDITARIOS EN EL METABOLISMO DE FRUCTOSA**

#### **2. FRUCTOSURIA BENIGNA O ESENCIAL: DEFICIENCIA DE FRUCTOQUINASA**

Se debe a un déficit de actividad de la fructoquinasa, la cual se localiza en hígado, riñón, intestino, islotes pancreáticos y corteza renal. Esta enzima actúa en la conversión de fructosa a fructosa-1-fosfato, de forma que la fructosa se acumula en la sangre y es eliminada principalmente por la orina aunque una parte (la ingerida), se puede metabolizar probablemente por otras vías minoritarias. Su frecuencia se estima en 1/120.000, aunque probablemente, dada su benignidad, haya muchos casos no

diagnosticados y la frecuencia real sea superior. No ocasiona síntomas clínicos, por lo que su detección suele ser un hallazgo casual. Esto sucede al encontrar sustancias reductoras en orina en pacientes que están ingiriendo fructosa o alimentos que la contengan. Transcurridas unas pocas horas desde la ingesta puede desaparecer la eliminación de fructosa, lo cual dificulta más la detección. No suele haber alteraciones bioquímicas concomitantes, como hipoglucemia, alteración de las enzimas hepáticas, aumento del ácido láctico, etc. No requiere un tratamiento complicado, sino disminuir la ingesta del azúcar referido y quizás de los azúcares más complejos que contengan fructosa en su molécula.

La **fructosuria esencial** es una alteración metabólica benigna causada por la ausencia de fructoquinasa. La fructosuria de esta enfermedad depende de la cantidad y tiempo de la ingesta. Debido a que la alteración es asintomática y que no causa daño, esta puede pasar sin ser diagnosticada.

La acumulación de monosacáridos en la sangre durante períodos prolongados de tiempo puede conducir fácilmente a la aparición de cataratas como se observa en la diabetes y la deficiencia de galactoquinasa (GALK). Esto no parece ser el caso de la deficiencia de fructoquinasa, a pesar de que la fructosa es un sustrato más eficiente para la glicación de proteínas que la glucosa.

### **3. INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA**

Es una entidad cuya frecuencia real es desconocida, pero que se estima en 1/23-25.000. Como mencionamos anteriormente, el músculo contiene la aldolasa A, que es específica para FB; sin embargo el hígado contiene la Aldolasa B que también utiliza Fructosa-1-P como sustrato. Algunos autores llaman a la Aldolasa B como fructosa-1-fosfato aldolasa. La intolerancia hereditaria a la fructosa se debe a la falta de actividad de la enzima fructosa-1-fosfatoaldolasa o aldolasa B.

Tras la ingesta de fructosa la falta de actividad de la enzima, hace que la F-1-P se acumule en sangre y ejerza su acción tóxica.

### **Genética**

Es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto génico se localiza en el cromosoma 9q 13-32, aunque hay varias mutaciones identificadas y no está probado que la gravedad clínica guarde relación con la mutación. La forma más frecuente en Europa y EE.UU. se debe a una mutación única (en un 85% de los casos) donde una guanina en el exón 5 es sustituida por una citosina, lo que ocasiona que la alanina en la posición 149 sea sustituida por una prolina (A149P). El diagnóstico prenatal se puede hacer por estudio del líquido amniótico y/o biopsia de vellosidades coriónicas.

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas clínicos no aparecen hasta la ingestión de fructosa, sacarosa o sorbitol. Puede aparecer una hipoglucemia inmediata y síntomas abdominales y si la situación se mantiene puede ocasionar un fallo hepático con ictericia y alteraciones de la coagulación y una disfunción del túbulo proximal, que si no se diagnostica puede llevar a la muerte que se produce por falla hepática. Suele causar una afectación importante del crecimiento. Hay algunos pacientes conformas más benignas y en los que la clínica se manifiesta más tarde en la vida, generalmente en época preescolar. Estas diferencias probablemente se deben a las diferentes mutaciones génicas y/o a distintos niveles de actividad enzimática residual.

Esta alteración puede cursar con falta de apetito, ictericia, hepatomegalia, hemorragia, y eventualmente insuficiencia hepática y la muerte. Los pacientes no tienen síntomas si consumen dietas libres de fructosa y sacarosa.

Tabla N°2: Síntomas y Signos en la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa	
Exposición Aguda	Exposición Crónica
Sudoración	Alimentación defectuosa por frecuentes vómitos
Temblores	Problemas en el desarrollo
Mareos	Incesante llanto, irritabilidad
Náuseas	Somnolencia, apatía
Vómitos	Ictericia
Apatia, letargia, coma	Distensión Abdominal
Convulsiones	Hepatomegalia
	Diarreas
	Tremor, espasmos
	Edema, Ascitis
	Crecimiento retrasado
*- Secuelas: Cirrosis, esteatosis del hígado, aversión a lo dulce, carencia de caries dentales.	

### **Diagnóstico**

Se sospecha al aparecer sustancias reductoras en orina durante un episodio compatible y en un niño que está ingiriendo fructosa. El test de tolerancia a la fructosa puede ser peligroso, dado que inicialmente hay una bajada brusca de la glucemia, habiéndose descrito situaciones graves tras la sobrecarga. Para la confirmación diagnóstica se recurre a la determinación de la actividad de la Fructoaldolasa B en tejido hepático y a la demostración de la alteración génica.

### **Causa de la Hipoglucemia**

En ausencia de Aldolasa la Fru-1-P puede acumularse lo suficiente como para producir un agotamiento de los depósitos hepáticos de  $P_i$ . Bajo estas condiciones la [ATP] cae, lo que causa daño en el hígado. Además el incremento de la [Fru-1-P] inhibe la glicógeno fosforilasa (importante en la glucogenolisis) y la fructosa 1,6-bisfosfatasa (enzima esencial en la gluconeogenesis); en consecuencia se produce HIPOGLUCEMIA severa que puede afectar la vida.

### **Hallazgos de Laboratorio**

Los infantes y adultos son saludables y asintomáticos mientras no ingieran sacarosa o fructosa. Cuando eso sucede puede haber episodios de hipoglucemia recurrentes y falla hepática y renal que si progresa en el tiempo puede ocasionar la muerte. Algunos de los hallazgos del laboratorio se muestran en la tabla N°3.

Tabla N°3: Hallazgos de Laboratorio en pacientes con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa después de la exposición a fructosa	
SANGRE	ORINA
Fósforo ↓	Fructosa ↑
Glucosa ↓	Glucosa ↑
Uratos ↑	Fósforo ↑
Magnésio ↑	Aminoácidos ↑
Potasio ↓	Uratos ↑
Fructosa ↑	Bicarbonato ↑
Lactato ↑	Potasio ↑
pH ↓	Proteínas ↑
Bicarbonato ↓	Lactato ↑



Proteínas ↓ Factores de Coagulación ↓ Enzimas Hepáticas ↑ Bilirrubina ↑ Metionina, Tirosina ↑ Anemia Trombocitopenia Acantocitos, fragmentocitos	
---	--

### ***Mutaciones en el gen de Aldolasa B***

Se han identificados y descritos muchas mutaciones en el gen B de la aldolasa asociadas con IHF. La figura N°8 muestra la ubicación de algunas de las mutaciones conocidas en la estructura tridimensional de la proteína aldolasa B humana. Todas ellas parecen ser mutaciones que causan pérdida de función, dando lugar a disminución de la actividad enzimática o de la estabilidad de la proteína, de ahí el carácter recesivo del patrón de herencia de la enfermedad. Una mutación en particular parece predominar en muchas de las poblaciones estudiadas (principalmente europeos), con más de un 50% de frecuencia que el resto de las mutaciones. Esta es una transversión de una G → C resultando en la sustitución de alanina por prolina en la posición 149 en la proteína (A149P). Tabla N°4.

Mutación	Porcentaje de alelos con la mutación	Población Europea (50 pacientes.)
A149P	67%	
A174D	16 %	
L288ΔC	Cambio en marco de lectura	Restringida a sujetos sicilianos

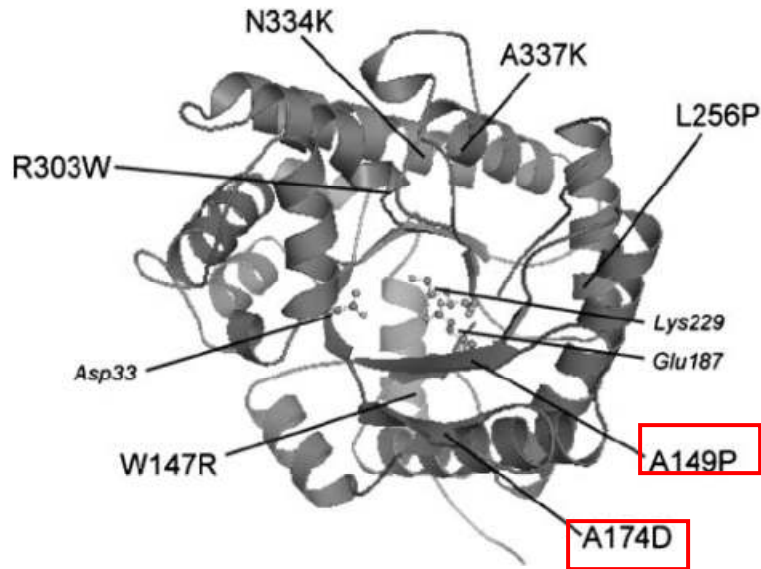


Figura N°8: Localización de alguna mutaciones en la Aldolasa B, mostradas en la estructura cristalina

#### **4. DEFICIENCIA HEREDITARIA DE FRUCTOSA-1,6-DIFOSFATASA (FDPASE-1) HEPÁTICA**

El primer paciente con una deficiencia de FDPasa-1 fue descrito en 1970. Los pacientes se presentan con la hipoglucemia, acidosis, cetonuria e hiperventilación.

La deficiencia de FBPasa es un error innato del metabolismo caracterizado por un bloqueo enzimático durante los últimos pasos de la gluconeogénesis. Los defectos de la FBPasa bloquean la conversión de sustratos, como aminoácidos, ácido láctico, glicerol y ácido pirúvico, en glucosa, lo que produce hipoglucemia y acumulación de sustratos gluconeogénicos. Después de la exposición a factores de riesgo desencadenantes como **infección, ayuno prolongado o una gran carga de fructosa**, los pacientes con deficiencia de FBPasa presentan clínicamente hipoglucemia grave, acidosis láctica, enzimas hepáticas elevadas y acidosis metabólica.

Durante la infancia o la primera infancia, los pacientes son propensos a experimentar episodios agudos. La hipoglucemia severa y la acidosis láctica pueden provocar convulsiones y daño cerebral, e incluso la muerte. Se confunde fácilmente con defectos mitocondriales y otros trastornos metabólicos, como la deficiencia de glucosa-6-

fosfatasa. La tasa de diagnósticos erróneos de la deficiencia de FBPasa es alta, especialmente sin indicaciones bioquímicas definitivas.

La fructosa 1,6- *bis* fosfatasa (fructosa difosfatasa; FBPasa; EC 3.3.1.11) cataliza la hidrólisis de fructosa 1,6- *bis* fosfato a fructosa 6-fosfato. Esta reacción ocurre en la gluconeogénesis y en el ciclo de Calvin. En la gluconeogénesis, es una de las tres reacciones que no son exactamente lo contrario de la reacción correspondiente en la glucólisis. La enzima también sirve como un punto regulador clave, siendo inhibida por AMP y fructosa 2,6- *bis* fosfato. Por el contrario, la enzima que realiza la reacción inversa en este punto de la vía glucolítica, la fosfofructoquinasa (PFK; EC 2.7.1.11) es activada por AMP y fructosa 2,6- *bis* fosfato. La consecuencia de esto es que, en condiciones de bajas concentraciones de ATP celular, FBPasa es relativamente inactiva en comparación con PFK y se estimula la síntesis de ATP. Esto evita un 'ciclo fútil' en la que se genere la fructosa 1,6- *bis* fosfato y se hidroliza, el ATP para ningún propósito metabólico.

No se trata de una alteración de la vía metabólica de la fructosa en sí, sino de una enzima importante en la gluconeogénesis. Se incluye en este capítulo, porque comparte datos clínicos y de manejo con los cuadros previamente referidos. Se trata de un defecto autosómico recesivo que durante el periodo neonatal se caracteriza por presentar episodios de hiperventilación, apnea, hipoglucemia con cetosis y acidosis láctica. Posteriormente los episodios se desencadenan por el ayuno y la fiebre, aunque la tolerancia a estas situaciones aumenta con la edad.

En la mitad de los pacientes se presenta desde las primeras horas con grave acidosis láctica e hipoglucemia. Se produce hiperventilación, disnea, taquicardia, apnea junto a irritabilidad o somnolencia, letargia y puede conducir al coma y convulsiones. Con frecuencia se observa debilidad muscular y hepatomegalia. Estas alteraciones pueden ocurrir después de ingerir fructosa o sacarosa. El otro 50% de los casos puede no presentar crisis en meses o años y cuando ocurren están relacionadas con cuadros infecciosos. Es importante señalar que la hipoglucemia por si sola puede dejar como

secuela un retardo mental. A pesar de que los primeros episodios pueden ser fatales, la mayoría de los que sobreviven a las crisis tienen crecimiento y desarrollo intelectual normales.

El bloqueo metabólico altera la vía de formación de glucosa a través de la gluconeogénesis incluyendo el glicerol, lactato y alanina. En un recién nacido o un individuo después de un ayuno prolongado aumenta la necesidad de obtención de energía y al estar bloqueada la neoglucogénesis se produce hipoglucemia, que normalmente está acompañada de hiperlactatemia, aumento del ácido pirúvico y cuerpos cetónicos. El objetivo principal del tratamiento es prevenir hipoglucemias y evitar la neoglucogénesis, proporcionando una dieta fraccionada, con ingesta elevada de carbohidratos compuestos (cereales integrales) y especialmente almidón crudo (1.5 a 2.5 g/kg/día).

Se instruyó a los familiares sobre cómo minimizar o evitar la hipoglucemia de aparición tardía mediante nutrición enteral nocturna, suplementos de glucosa, restricción de fructosa y tratamientos antiinfecciosos.

#### DIAGNOSTICO

El diagnóstico de deficiencia de FBPa se estableció inicialmente con base en los síntomas clínicos y la actividad de FBPa. La actividad de la FBPa se midió mediante biopsias de hígado o linfocitos de sangre periférica, pero los resultados no fueron consistentes y la confiabilidad de estos métodos sigue siendo objeto de debate.

El rápido progreso que se ha logrado en las tecnologías de secuenciación de genes ha hecho del análisis genético una estrategia eficaz para facilitar el diagnóstico de enfermedades hereditarias raras. La deficiencia de FBPa es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia del gen *FBP1*. Las FBPas humanas están codificadas por dos genes distintos, *FBP1*, que se expresa principalmente en el hígado y el riñón, y *FBP2*, que se expresa principalmente en el músculo.

El gen *FBP1*, ubicado en el cromosoma 9q22.32, consta de siete exones y se extiende por más de 31 kb. Se han descrito e inscrito 48 mutaciones diferentes en la base de datos de mutaciones de genes humanos (HGMD). La mayoría de las mutaciones están

diseminadas por todo el gen *FBP1*, y c.959dupG, c.490G> A y c.704delC son mutaciones de puntos calientes que ocurren principalmente en poblaciones de Asia oriental.

## **5. TRATAMIENTO**

Consiste en eliminar la fructosa de la dieta con la dificultad que esto con lleva, dado que la sacarosa suele ser componente de numerosos productos incluidos fármacos, dentríficos aunque no es infrecuente que los propios pacientes rechacen los alimentos que no deben tomar. Con un tratamiento correcto la afectación orgánica remite y el desarrollo neurológico y pondero-estatural son adecuados. A lo largo de la vida puede haber un cierto aumento de la tolerancia a este azúcar. Es llamativa la menor incidencia de caries de los pacientes adultos dado que no han ingerido sacarosa.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

- **Gitzelmann R., Steimann B., Van den Berghe G.** Disorders of Fructose Metabolism. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly W S, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw Hill, 2001; Chapter 23. pag. 905-934.
- **Beat Steinmann, Richard Gitzelmann, Georges Van den Berghe.** En Scriver CR, Beaudet AL, Sly W S, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw Hill, 2010; Chapter 70: Disorders of Fructose Metabolism, pag. 1-73
- **Nadia Bouteldja & David J. Timson.** The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:105–112
- **Mei S, Ma C, Cheng Y, Qian S, Jin Z.** Status epilepticus due to fructose-1,6-bisphosphatase deficiency caused by *FBP1* gene mutation. *Pediatr Investig.* 2019;3(2):122-126. Published 2019 Jun 25. doi:10.1002/ped4.12135