

Libros de **Cátedra**

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

Bases bioquímicas, moleculares, diagnóstico
y tratamiento

Ana Maria Cortizo (coordinadora)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

BASES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES, DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO

Ana Maria Cortizo

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EDITORIAL DE LA UNLP

Este libro está dedicado a nuestros alumnos, que con entusiasmo intentan comprender las bases de las enfermedades metabólicas hereditarias.

Agradecimientos

A los autores de este libro, docentes de Bioquímica Patológica, Ana Laura, Sara y Juan Manuel; a los colaboradores-docentes, Walter y Antony, por su tiempo y dedicación, que hicieron posible concretar este proyecto.

A Gabriel Giagante, por su colaboración en varias de las figuras de este texto.

A mis Profesores de Bioquímica Patológica, quienes me transmitieron el interés por diferentes aspectos de las Patologías hereditarias.

A la Facultad de Ciencias Exactas, por darnos el espacio de desarrollo para la docencia, investigación y extensión en el Área Bioquímica Clínica.

A la UNLP por crear este espacio de publicaciones para las Cátedras.

"Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender".

Marie Curie. (Nacida Marie Sklodowska). Científica francesa nacida en Polonia

Índice

PRIMERA PARTE

Introducción - Generalidades

Capítulo 1

Introducción. Bases genéticas, bioquímicas y moleculares de enfermedades metabólicas hereditarias _____ 10

Ana María Cortizo

Capítulo 2

Epigenética de Enfermedades humanas _____ 17

Ana María Cortizo

SEGUNDA PARTE

Cromosomopatías

Capítulo 3

Citogenética. Mecanismos de alteraciones cromosómicas _____ 24

Walter Bozzo

Capítulo 4

Síndrome de Down _____ 61

Ana Laura Di Virgilio

Capítulo 5

Síndrome de X-Frágil _____ 78

Sara Rocío Chuguransky

TERCERA PARTE

Alteraciones del metabolismo de Carbohidratos

Capítulo 6

Diabetes mellitus _____ 90

Ana María Cortizo y Antonio Desmond McCarthy

Capítulo 7

Síndrome metabólico _____ 132

Antonio Desmond McCarthy

Capítulo 8

Galactosemias _____ 140

Sara Rocío Chuguransky

Capítulo 9

Glucogenosis _____ 149

Juan Manuel Fernández

CUARTA PARTE

Alteraciones del metabolismo de Lípidos

Capítulo 10

Metabolismo de lipoproteínas y clasificación de Hiperlipoproteinemias.

Aterosclerosis _____ 165

Ana María Cortizo

Capítulo 11

Hiperquilomicronemias _____ 180

Ana María Cortizo

Capítulo 12

Hipercolesterolemia Familiar _____ 195

Ana María Cortizo

Capítulo 13

Enfermedades de almacenamiento lisosomal _____ 211

Ana María Cortizo

QUINTA PARTE

Alteraciones del metabolismo de Metales, Hemo y otras vías

Capítulo 14

Metabolismo de Fe - Hemocromatosis hereditaria _____ 236

Juan Manuel Fernández

Capítulo 15

Metabolismo del Hemo - Porfirias _____ 255

Sara Rocío Chuguransky y Juan Manuel Fernández

Capítulo 16

Alteraciones del metabolismo de la bilirrubina _____ 274

Juan Manuel Fernández

Capítulo 17

Alteraciones en el metabolismo de purinas _____ 289

Ana María Cortizo

Capítulo 18

Distrofias musculares _____ 307

Ana Laura Di Virgilio

Capítulo 19

Hiperfenilalaninemias – Fenilcetonuria _____ 327

Ana María Cortizo

Capítulo 20

Fibrosis Quística _____ 336

Ana María Cortizo

Capítulo 21

Osteopatías Hereditarias. Hipofosfatasa - Ontogénesis Imperfecta _____ 367

Juan Manuel Fernández - Ana María Cortizo

Capítulo 22

Enfermedades Neurodegenerativas. Alzheimer - Parkinson _____ 391

Juan Manuel Fernández

Los autores _____ 406

CAPÍTULO 9

Glucogenosis

Juan Manuel Fernández

Introducción

Las enfermedades de almacenamiento de glucógenos o también llamada glucogenosis, son un conjunto de enfermedades congénitas del metabolismo del glucógeno. Estas patologías (con una incidencia de de 1 en 25.000 nacidos vivos) llevan a una alteración anormal en los depósitos intracelulares del glucógeno, ya sea en cantidad, en calidad o en ambos, habiendo más de 15 formas diferentes, con un amplio espectro de presentación clínica. Los tejidos más afectados son el hígado y el músculo, pues el metabolismo del glucógeno en estos órganos es muy importante.

Metabolismo del Glucógeno

El glucógeno es un polímero ramificado de moléculas de glucosa que se almacena en el citosol de las células. Si bien su masa es variable, puede contener entre 20.000 a 30.000 unidades de glucosa unidas entre sí por enlaces $1\rightarrow4$, lo cual le otorga una estructura helicoidal y por uniones $1\rightarrow6$, siendo estos últimos los enlaces minoritarios, pero esenciales para comenzar las ramificaciones (Fig 9.1).

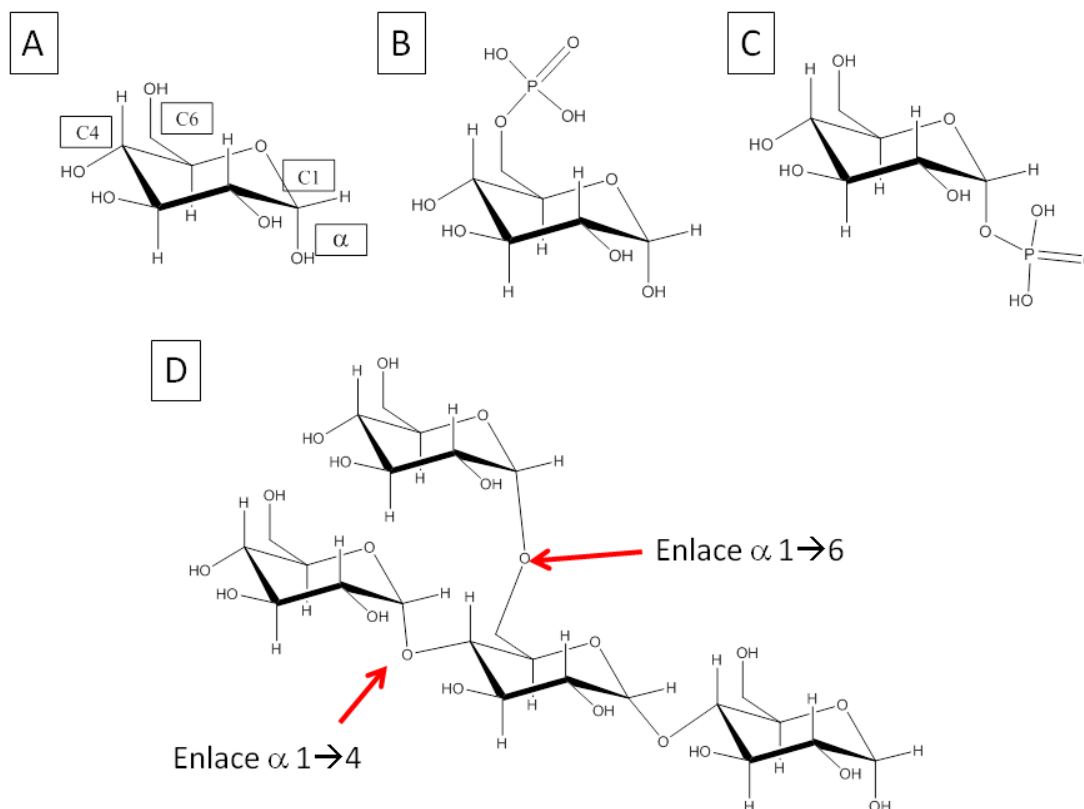


Figura 9.1. Estructura de A: glucosa; B: glucosa 6 fosfato; C: glucosa 1 fosfato y D: enlaces α 1 \rightarrow 4 y α 1 \rightarrow 6 que forman parte del glucógeno.

Esta forma de almacenar la glucosa en un polímero altamente ramificado, le confiere a las células varias ventajas. Una de ellas es la capacidad de almacenar gran cantidad de moléculas de glucosas sin aumentar la presión osmótica dentro de la célula, además, un gran número de extremos no reductores permite una rápida síntesis o degradación del glucógeno y por último, mayor solubilidad debida a la mayor exposición de grupos hidroxilos.

Las formas que toman las partículas de glucógeno dependerán del órgano donde se almacenen. En el musculo (cuya función es obtener energía frente a la contracción muscular), el glucógeno se almacena formando partículas llamadas α . Estas partículas α son estructuras esféricas que contienen alrededor de 60.000 moléculas de glucosa. En cuanto al hígado (cuya función es la homeostasis de la glucemia según el estado energético del organismo), el glucógeno se almacena en partículas llamadas β , las cuales están conformadas por una gran número de partículas α formando una estructura de tipo roseta. Estas últimas, son también llamadas glicosoma y son consideradas como estructuras dinámicas que contienen, además de glucógeno, las enzimas necesarias para poder llevar a cabo el metabolismo del mismo.

Síntesis del glucógeno

Para poder convertir la glucosa en glucógeno, esta debe ser previamente activada (Fig 9.2). Para esto, una molécula de glucosa-1-fosfato (glc-1P) es convertida a UDP-glucosa (UDP-glc)

gracias a la enzima UDP glucosa pirofosforilasa usando uridina trifosfato (UTP) como sustrato. La inicialización de la síntesis de glucógeno involucra una proteína primer. Luego, UDP-glc es unida al extremo no reductor de la molécula de glucógeno gracias a la enzima glucógeno sintasa.

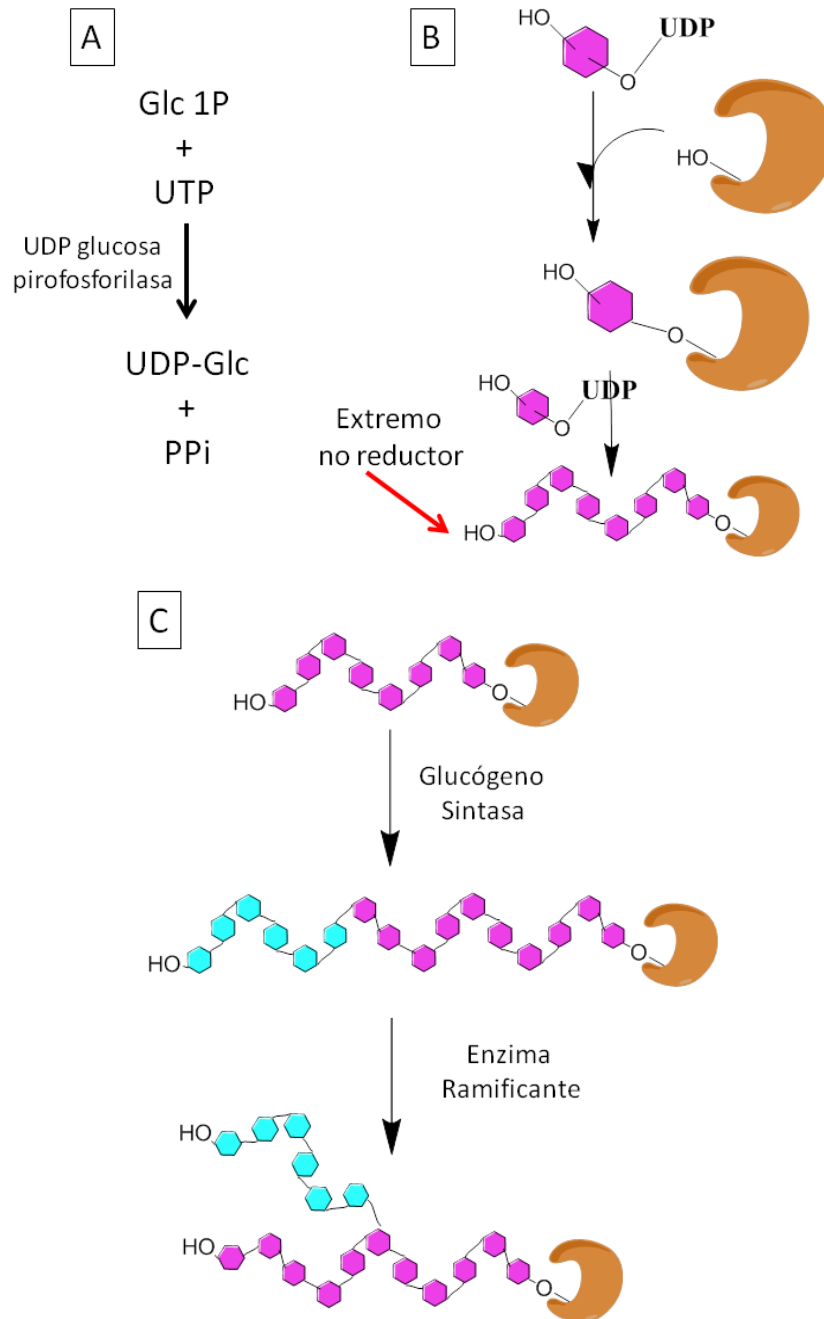


Figura 9.2. Síntesis de glucógeno. A: Activación de la glucosa. B: Inicialización de la síntesis mediante la formación del primer mediado por la glucogenina. C: Prolongación y ramificación del glucógeno mediante la glucógeno sintasa y la enzima ramificante.

Para comenzar la síntesis del glucógeno, se requiere de una molécula “primer” llamada glicogenina. Esta es una proteína cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 3 y posee la capacidad de autoglicosilarse. El inicio de la síntesis del glucógeno comienza cuando la glicogenina se autoglicosila en un residuo de tirosina, uniendo dos moléculas de glc. El segundo paso

consiste en la incorporación de 6 a 8 residuos de glc via autoglicosilación dependiente de metales divalentes. Una vez que la glucogenina ha adquirido una cadena de 8 residuos de glc, se produce la elongación de la cadena gracias a la glucógeno sintasa. A medida que la síntesis progresa se obtiene un polímero lineal de glucosa. Para obtener una estructura ramificada, la enzima ramificante o glucosil 4,6 transferasa transfiere una cadena de 5 a 8 unidades de glc, rompiendo el enlace $1\rightarrow4$ y creando uno $1\rightarrow6$. Así, cada 8 a 10 unidades lineales de glc, existe una ramificación, aumentando el número de los extremos no reductores y por lo tanto, los sitios de elongación de la cadena y puntos de ataque para la degradación.

Degradación del glucógeno

La degradación del glucógeno es mediada por la enzima glucógeno fosforilasa, la cual hidroliza los enlaces $1\rightarrow4$ desde los extremos no reductores, liberando de a una glc a la vez. Esta reacción es una fosforólisis, por lo tanto, la glucosa es liberada como glc-1P conservando de esta forma la energía de los enlaces. Esta reacción se lleva a cabo hasta 4 residuos de glucosa antes de las ramificaciones. En este punto, la enzima desramificante toma las últimas tres unidades de glucosa y las transfiere a otro extremo no reductor para que la glucógeno fosforilasa pueda continuar la degradación (Fig 9.3). Luego de esta transferencia se mantiene la glucosa que inicia la ramificación mediante la unión $1\rightarrow6$, y a continuación la enzima desramificante se encarga de romper esta unión liberando glucosa (no glucosa fosforilada).

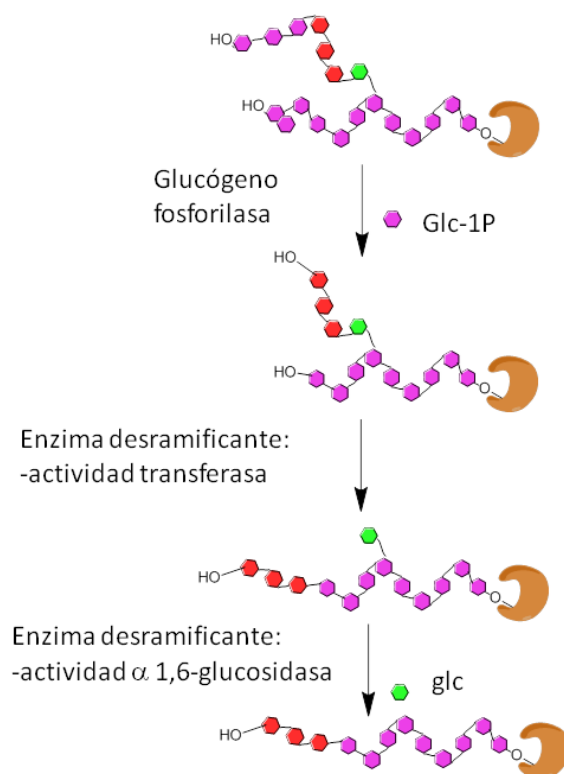


Figura 9.3. Glucogenolisis mediado por las enzimas glucógeno fosforilasa y enzima desramificante.

Una vez liberado la glucosa como glc-1P del glucógeno, la enzima fosfoglucomutasa cataliza la conversión en forma reversible a glc-6P, formando como intermediario la glucosa 1,6 bifosfato.

La desfosforilación de la glc-6P es catalizada por la enzima glucosa 6 fosfatasa. Esta enzima es la única que produce glc en altas cantidades, ya que la enzima desramificante, produce una cantidad mucho menor. La glucosa 6 fosfatasa, es una enzima que se encuentra en el hígado, riñón y células β del páncreas y forma parte de un sistema ubicado en la membrana del retículo endoplasmático donde además de la unidad catalítica se encuentran distintos transportadores altamente específicos, uno para la glc-6P (también llamado translocasa), otro para la glc (GLUT 7) y un tercero para el Pi (que también transporta PPI) (Fig. 9.4). Además, la expresión de la unidad catalítica se encuentra regulada en forma negativa por la insulina.

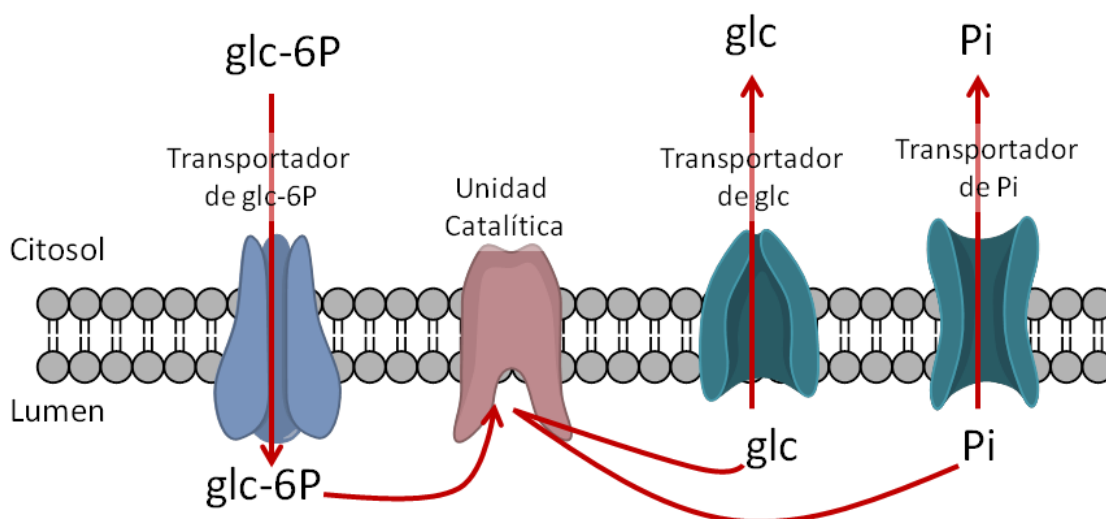


Figura 9.4. Modelo del sistema de la glucosa 6 fosfatasa, formado por un transportador de glc-6P, la unidad catalítica, un transportador de glc y un transportador de Pi. (Imagen adaptada de Scriver)

Recientemente, se han descrito dos enzimas que poseen capacidad de desfosforilar a la glc-6P. Una de ellas es la glucógeno 6 fosfatasa α , encargada de metabolizar la glc-6P que proviene del metabolismo del glucógeno y la otra es la glucógeno 6 fosfatasa β , una forma ubicua pero no presenta relación con la homeostasis del glucógeno.

En la figura 9.5, se puede observar una secuencia de pasos que involucra a la glucosa y al glucógeno en dos estados, luego de la ingestión de una dieta (estado pos prandial) y en el ayuno. Se puede observar que la glucosa proveniente de la dieta, luego de entrar al hepatocito a través del transportador GLUT 2, es transformada a glc-6P por medio de la glucoquinasa (1), la cual es transformada a glc-1P gracias a la fosfoglucoquinasa (2). Luego de este paso, se activa la glucosa 1P gracias a la enzima UDP glucosa pirofosforilasa (3) para dar UDP-glc. Este último es sustrato para formar glucógeno gracias a la glucogenina, glucógeno sintasa y la enzima ramificante (4). Cuando el cuerpo se encuentra en estado de ayuno, el hígado comienza el catabolismo

del glucógeno mediante la glucógeno fosforilasa y la enzima desramificante para obtener glc-1P y en menor proporción glc (5). La glucosa puede salir a circulación gracias al transportador GLUT 2, no así la glc-1P, la cual antes debe transformarse en glc-6P gracias a la enzima fosfoglucomutasa (6). Una vez formada la glc-6P, esta es desfosforilada mediante el sistema glucosa 6 fosfatasa (7) para luego salir a circulación.

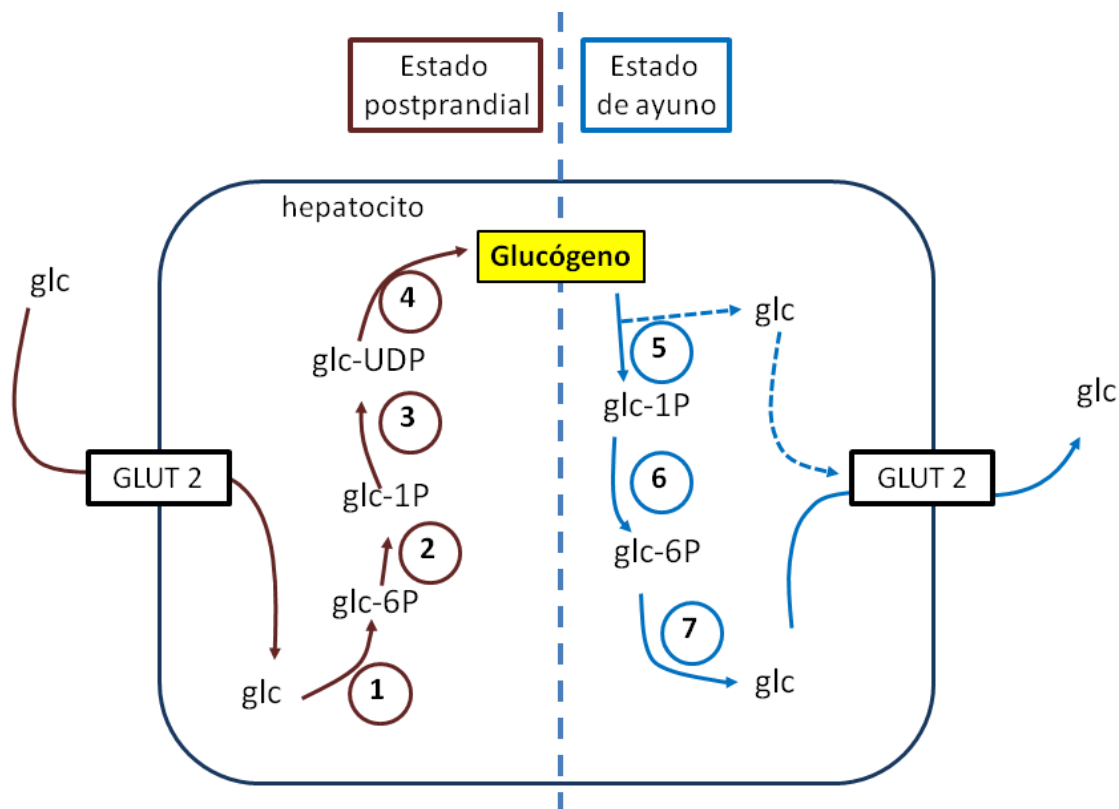


Figura 9.5. Síntesis y degradación de glucógeno en el hígado en estados postprandial y en ayuno.

Glucogenosis

Las glucogenosis, constituyen un conjunto de enfermedades ocasionadas por defectos en el metabolismo del glucógeno. Se las pueden clasificar (Tabla 1) según a) el órgano principal afectado, es decir, en hepáticas, en musculares o en sistémicas; b) el orden cronológico en que fueron descubiertas o c) una clasificación más actual donde la enfermedad es primaria o secundaria.

Tabla 9.1

Clasificación clásica		
Según fecha de aparición	Según órgano afectado	Enzima afectada
0	Hígado	Glucógeno sintetasa
Ia (o Von Gierke)	Hígado	Glucosa 6 fosfatasa
Ib	Hígado	Translocasa
II (o Pompe)	Sistémica	-glucosidasa
IIb (o pseudo Pompe)	Sistémica	LAMP 2
III (o Cori, Forbes)	Hígado/Músculo	Enzima desramificante
IV (o Anderson)	Hígado	Enzima ramificante
V (o McArdle)	Músculo	Miofosforilasa
VI (o Hers)	Hígado	Fosforilasa
VII (o Tauri)	Músculo	Fosfoglucoquinasas
IX	Hígado	Fosforilas □ quinasa
X	Músculo	Fosfoglicerato mutasa
XI	Músculo	Lactico Deshidrogenasa
XII	Músculo	Aldosa A
XIII	Músculo	□-enolasa
Nueva clasificación		
Clasificación	Participación en:	Ejemplo
Primarias	Defectos en la síntesis o degradación del glucógeno.	GSD 0, GSD III, GSD V
	Defecto en la glucogenolisis en músculo y glóbulos rojos.	GSD VII, GSD X, GSD XII
	Defecto en la liberación de la glucosa a sangre desde el hígado o riñón.	GSD Ia, GSD Ib
	Defecto en el aclaramiento del glucógeno en los lisosomas.	GSD II
Secundarias	Defectos en proteínas que intervienen en la regulación de las vías anteriores.	PKA, fosforilasa kinasa

Glucogenosis tipo I (o enfermedad de von Gierke)

Fue descrita por primera vez en 1929 por von Gierke como una “hepatomegalia glicogénica”, en 1952, se demostró que esta enfermedad consiste en una ausencia de actividad de la enzima glucosa 6 fosfatasa. Años más tarde, se observó un grupo de pacientes con el cuadro clínico de este tipo de glucogenosis, pero con actividad normal de la enzima, llamándose a este tipo glucogenosis Ib, demostrándose hacia finales de 1970 que este subtipo era debido a la falta de actividad de la translocasa. Estos dos tipos de presentación, se caracterizan por un aumento en los niveles de glucógeno en las células hepáticas y renales, llevando además, a una inadecuada producción de glc hepática por deficiencia en la gluconeogénesis y glucogenolisis. Su tipo de herencia es autosómica recesiva.

Características clínicas y bioquímicas

Los pacientes pueden presentar hiperglicemia y acidosis láctica desde el periodo neonatal, pero recién a los 3 o 4 meses aparecen la hepatomegalia y convulsiones (causado por la baja concentración de glc en sangre). Debido a la acumulación de tejido adiposo en la mejillas, los bebés suelen presentar un signo llamado “rostro de muñeca”, además de extremidades delgadas, y un abdomen protuberante debido a la hepatomegalia. Se observan también los riñones agrandados en forma simétrica pero el bazo y corazón con tamaño normal. Durante la infancia, pueden encontrarse xantomas en las extremidades y lesiones paramaculares de color amarillo en las retinas, asociados a la gravedad de la hiperlipemia. Debido a un deterioro en la agregación y adhesión plaquetaria, estos pacientes poseen un tiempo de sangría elevado haciendo que presenten moretones y epistaxis. La hiperuricemia está presente desde temprana edad, pero la gota no se presenta hasta entrada la pubertad. En un examen histológico del hígado se encuentra una distensión de los hepatocitos por glucógeno y almacenamiento de lípidos. En cuanto a la hiperlipemia, se caracteriza por un plasma lechoso debido al aumento de los triglicéridos, además se encuentran aumentado (aunque en menor grado) el colesterol y los fosfolípidos. Los niveles de VLDL y LDL son elevados, asemejándose a una dislipemia tipo IV. Además, se encuentran aumentados los niveles de apo B, C y E mientras que son normales o levemente disminuidos los niveles de apo A y D. Para los casos del tipo Ib, además de las manifestaciones clínicas anteriores, se suele encontrar neutropenia y daño en la función de los neutrófilos, los que se asocia con infecciones reiteradas por bacterias. Es común la ulceración de las mucosas oral e intestinal llevando a una inflamación intestinal crónica.

A pesar de que el glucógeno se almacena en el hígado y riñón, pueden aparecer complicaciones tardías en pacientes que no han sido adecuadamente tratados. Estas complicaciones pueden ser, fallo multiorgánico en estado adulto, retraso en el crecimiento y desarrollo puberal, ovarios poliquísticos sin afectación de la fertilidad, gota en la adolescencia, riesgo aumentado de

pancreatitis debido a hiperlipemia, riesgo cardiovascular, adenomas hepáticos, complicaciones renales y osteoporosis.

Patofisiología

Hipoglucemia

Debido a que la glc-6P proveniente de la glucogenolisis, gluconeogénesis o desde la glucoquinasa se acumula en el hepatocito, la glc-6P comienza la vía de la glucólisis, aumentando la producción de lactato, siendo este un combustible para el cerebro cuando existe escases de glucosa en sangre.

Hiperuricemia

La hiperuricemia puede explicarse por dos mecanismos, una disminución en el clearance glucoquinasa se acumula en el hepatocito, la glc-6P comienza la vía de la glucólisis, aumentando la producción de lactato, siendo este un combustible para el cerebro cuando existe escases de glucosa en sangre.

Hiperuricemia

La hiperuricemia puede explicarse por dos mecanismos, una disminución en el clearance renal y un aumento en su producción. El primero resulta de la competencia en la excreción renal entre el lactato y el ácido úrico, de esta forma, hay una disminución en los niveles de eliminación del ácido úrico que aumenta en sangre. El segundo mecanismo se debería a un aumento en la síntesis del ácido úrico debido a un desbloqueo en la AMP deaminasa hepática que ocurre como consecuencia de una disminución en el Pi intracelular. Esto libera el bloqueo fisiológico de la enzima, incrementa la degradación de nucleótidos y la producción de ácido úrico.

Hiperlipemia

A pesar de que los niveles de almacenamiento de glc en el hígado están elevados, desde el punto de vista de los tejidos periféricos, el organismo se encuentra en una situación de ayuno debido a la hipoglucemia, entrando en un estado de hipoinsulinemia y aumento de las hormonas contraregulatorias. Este estado, produce una degradación de los depósitos de lipido de tejido adi-topo, los cuales son enviados al hígado para producir TG-VLDL. Además, el aumento de la glucólisis, aumentando la síntesis de glicerol fosfato y acetil CoA, lo que lleva a un aumento en la lipogénesis en el hígado. Además, debido al aumento del ac. pirúvico, hay un aumento en la síntesis de malonil CoA que lleva un bloqueo en la β oxidación lipídica y por lo tanto, disminución en la degradación de los ácidos grasos. Por otro lado el hipoinsulinismo, disminuye la actividad de la lipoprotein lipasa y la utilización periférica de los ácidos grasos. De esta forma, en los plasmas de estos pacientes, hay mayor concentración de TG-VLDL con un menor aclaramiento de los mismos.

Diagnostico

El diagnostico de esta patología se basa en la combinación de aspectos clínicos y determinaciones bioquímicas. La presencia de hepatomegalia, hipoglucemia severa en ayunas, acompañada de aumento de ácido láctico, lípidos y ácido úrico es indicativo de glucogenosis tipo I.

Como parte del diagnostico se puede realizar la prueba de administración de glucagón en ayunas. Durante esta prueba se observa un aumento de los niveles de ac. láctico en circulación sin aumento de la glucemia. Sin embargo, debido al riesgo a sufrir una acidosis láctica aguda y descompensación (por aumento de lactato en sangre), actualmente esta prueba no es recomendada. Existen diferentes estudios moleculares (secuenciación, PCR, etc) que permiten llegar a un diagnostico e incluso diferencial entre tipo Ia y Ib sin realizar biopsias hepáticas. Además, estos estudios permiten realizar el diagnostico prenatal a partir de la utilización de muestras de amniocitos o vellosidades coriales.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es poder mantener la normoglucemia durante el todo el día, tratando de evitar la hipoglucemia y la acidosis láctica, pudiendo así reducir la morbilidad de los pacientes. Para ello, los pacientes deben comer con mayor frecuencia, ingiriendo fuentes de hidratos de carbono de absorción lenta tales como arroz, pastas o legumbre en lugar de hidratos de carbono de absorción rápida como la fructosa y sacarosa. En cuanto al tratamiento nocturno se puede utilizar alimentación parenteral o infusión nasogástrica nocturna con glucosa, siendo de vital importancia que las administraciones de las infusiones comiencen a la hora de la última comida y terminen hasta 15 minutos antes del desayuno. La administración de almidón de maíz sin cocción resulta una fuente de glucosa de liberación lenta, permitiendo prolongar el tiempo entre comidas. Además, debido a la hiperlipemia, las dietas deben ser bajas en contenido lipídico. Para disminuir la hiperuricemia, se suele administrar alopurinol. Adicionalmente, para la forma de tipo Ib, es importante corregir la neutropenia para disminuir la frecuencia de infecciones, para lo cual se administra factor estimulante de colonia monocítica. En caso de no poder corregir el problema metabólico y/o que existan adenomas hepáticos múltiples con riesgo de malignidad, se recomienda el trasplante hepático. En cuanto a los problemas renales, se puede realizar trasplante renal cuando el compromiso renal es muy importante. Respecto al pronóstico, la reducción de los síntomas, adenomas y complicaciones tardías dependerán de la adhesión y tiempo de inicio del tratamiento.

Glucogenosis tipo III (o enfermedad de Cori)

Esta enfermedad se debe a una falta de actividad de la enzima amilo 1,6 glucosidasa (enzima desramificante) y se manifiesta con una forma de herencia es autosómica recesiva. En esta glucogenosis, se acumula un glucógeno con dextrinas límites disminuyendo así la capacidad de liberación de glc. Existen tres clases de glucogenosis de tipo III, cuando hay afectación hepática y muscular, la cual representa el 85 % de los casos (tipo IIIa) y la de tipo IIIb que afecta solo a hígado y corresponde al 15% de los casos restante. Además, aunque son muy raras, existen dos clases más de glucogenosis tipo III. El caso en que la mutación del gen produce solo pérdida selectiva de la actividad glucosidasa (tipo IIIc) o el caso en que se pierde la función de transferasa (tipo III d). La prevalencia de la Glucogenosis tipo III es de 1:100.000 y la clínica, a pesar de ser similar a la tipo I, es más leve y los pacientes pueden soportar mayor tiempo de ayuno. No obstante, en lactantes o en niños el cuadro clínico resulta indistinguible de la tipo I, manifestando hepatomegalia (con mínima o nula infiltración grasa), hipoglucemia en ayuna con cetoacidosis, hiperlipemia y retraso en el crecimiento. La esplenomegalia aparece si los pacientes poseen hepatopatía fibrosante y el 25% de los pacientes pueden presentar adenomas hepáticos. Hacia la tercera o cuarta década de vida, puede haber debilidad muscular con elevados niveles de CPK. No hay afectación renal, pero pueden tener hipertrofia ventricular. En estos pacientes se pueden encontrar altos los niveles de las transaminasas, mientras que los niveles de ácido úrico y lactato en sangre son normales (o moderadamente elevados).

Fisiopatología

Debido a la falta de la enzima desramificante, la degradación de glucógeno conduce a la liberación de glc desde los extremos no reductores, hasta alcanzar 4-5 residuos de glc previos a la ramificación del glucógeno. Si bien estos pacientes pueden permanecer por tiempos más prolongados en ayunas comparado con los pacientes con la glucogenosis tipo I, en las células se acumula un glucógeno con estructura anormal. Además, debido a que la capacidad de gluconeogénesis esta preservada, la degradación de proteínas musculares para obtener aminoácidos glucogénicos lleva a debilidad muscular y miopatías.

Diagnostico

El diagnostico puede realizarse a través de diferentes pruebas. Una de ella es a partir de biopsias hepáticas y/o musculares donde se observa un aumento en los niveles de glucógeno. En el caso del hígado, se encuentran niveles entre 15-21 gr de glucógeno por cada 100 gr de tejido (en el hígado normal, el glucógeno llega a una concentración de 6% p/p) mientras que en el musculo se puede observar una concentración de 6% p/p en comparación con un grupo control

que presenta niveles de 1,5% p/p. Además, se puede evaluar la actividad enzimática en muestras de biopsias, glóbulos rojos, leucocitos o fibroblastos de piel, combinando estas evaluaciones con análisis molecular en leucocitos.

Tratamiento

Si bien el objetivo del tratamiento es similar al aplicado en caso de pacientes con glucogenosis tipo I, en este caso el tratamiento es más flexible y menos demandante y sin restricción de fructosa y galactosa. Sin embargo, para mejorar la eficacia del tratamiento, es necesaria la ingestión de almidón de maíz crudo y sondas nasogástricas. En cuanto a la miopatía progresiva, no existe un tratamiento específico ni tampoco se observa mejora con el trasplante hepático, sin embargo, se han descrito mejoras en la cardiomiopatía utilizando dietas con alto contenido proteico. El trasplante hepático se lleva a cabo si hay un hígado cirrótico o con riesgo de malignización por presencia de adenomas.

Glucogenosis tipo II (o enfermedad de Pompe)

La enfermedad de Pompe se debe a la acumulación de glucógeno en los lisosomas debido a una alteración de la enzima glucosidasa ácida lisosomal (también llamada maltasa ácida) con una actividad menor al 30% del valor normal. En este caso, la síntesis y degradación del glucógeno no se encuentran afectadas. La enfermedad se transmite con herencia autosómica recesiva y con una prevalencia de 1: 40.000 nacidos vivos. Durante el proceso de formación de los lisosomas, el glucógeno queda atrapado en ellos y este es degradado por parte de la enzima glucosidasa ácida lisosomal y la glicoproteína producida es eliminada del lisosoma mediante la translocasa LAMP 2. De esta forma, cuando hay un déficit de la enzima se acumulan el glucógeno dentro de los lisosomas. En el músculo el glucógeno se acumula en pequeñas estructuras, que con el tiempo se fusionan alterando la arquitectura de las fibras musculares. Finalmente los lisosomas se rompen, vertiendo su contenido (entre ellos el glucógeno) al citoplasma. Otro mecanismo resulta en la alteración de los autofagosomas, aumentando la acumulación de los mismos y alterando la estructura contráctil de las fibras musculares. Esta enfermedad produce daño en muchos órganos y tejidos debido a que la formación de los lisosomas no es exclusiva de un tipo celular y los síntomas dependerán del tipo de mutación. En cuanto a la clasificación, ésta enfermedad se la clasifica en clásica del lactante, forma no clásica del lactante y de inicio tardío, las cuales pueden ser de forma juvenil o adulta. Si bien las clasificaciones son arbitrarias, estas patologías resultan ser un espectro continuo donde se solapa la edad de aparición de los síntomas, la tasa de progresión y los órganos afectados. También se describió un tipo IIb asociado a la mutación en el LAMP 2.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de esta enfermedad abarcan un abanico de fenotipos donde todos incluyen un cierto grado de miopatías, variando la edad de inicio de síntomas, gravedad de los órganos afectados y mortalidad. Las formas más graves de la enfermedad son las clásicas con manifestaciones tempranas (dentro del año de vida) con hipotonía y cardiomiopatía severa y muerte. En las formas más leves, las manifestaciones clínicas aparecen a edad adulta, incluyendo 60 años de edad, donde el órgano afectado es el musculo esquelético. Las formas de presentación dependerán de la actividad residual de la enzima, cuanto menor sea la actividad enzimática, mas pronto se producen los daños orgánicos y más temprano comienza la sintomatología.

Forma clásica del lactante

La forma clásica fue la descrita por Pompe en el año 1954. Independientemente de la severidad del cuadro clínico, los síntomas comienzan dentro del primer año de vida. Al evaluar la actividad enzimática en muestras de fibroblastos de piel resulta menor del 1%. La edad promedio de inicio de los síntomas es de 4 meses, con una edad promedio de asistencia respiratoria de 6 meses de edad. Sin un tratamiento, la causa de muerte debido a falla cardiorrespiratoria es alrededor de los 9 meses de edad. Esta es una enfermedad multisistémica y rápidamente progresiva, causando daños en todos los tipos de músculos, hipotonía, problemas en la deglución, retraso en el crecimiento, miopatías, macroglosia, hepatomegalia, miocardiopatía con cardiomegalia e infecciones respiratorias recurrentes. Las transaminasas se encuentran elevadas y CPK se puede presentar hasta 10 veces el valor normal.>

Forma no clásica del lactante

Este subtipo ocurre también dentro del año de vida, pero con una actividad residual de la enzima mayor al 1% pero menor de 10%. La sintomatología es idéntica al anterior, pero más leve, con progresión más lenta y sin afectación cardíopática; es por ello que a esta forma se la suele llamar también “variante muscular de la forma infantil”

Las formas de comienzo tardío pueden tener inicio de la sintomatología luego del año de vida, pudiendo ser luego de los 25 o incluso de los 60 años. No obstante, se las ha clasificado como la juvenil y del adulto.

Forma juvenil. En estos casos, la actividad enzimática es mayor al 10%, pero menor del 30%. Los síntomas suelen presentarse a partir del primer año de edad con una aparición promedio de 4 años. El órgano más afectado es el musculo esquelético y generalmente no hay manifestaciones de problemas cardiacos, sin embargo, algunas veces se puede encontrar anomalías en los electrocardiogramas o presencias de arritmias.

Forma adulta: En esta forma, la actividad enzimática es mayor al 30% y puede manifestarse en cualquier momento dentro de la adultez con una edad promedio de aparición de 24 años,

siendo afectado solamente al músculo esquelético. Se presenta con debilidad y atrofia muscular, donde la debilidad muscular de los miembros inferiores presenta la mayor frecuencia. También hay afectación de los músculos de los miembros superiores, músculos axiales, abdominales, y paravertebrales. Los músculos flexores del cuello se encuentran comprometidos. En algunos pacientes se puede presentar problemas respiratorios que pueden llevar a infecciones.

Diagnostico

El diagnostico se basa en el estudio de biopsias musculares y determinación de la actividad enzimática. En las biopsias se encuentran depósitos de glucógeno entre las fibras musculares. Inicialmente es lisosomal, pero con el tiempo, estos lisosomas se rompen apareciendo glucógeno en el citoplasma. En cuanto a la actividad enzimática, se puede realizar usando muestras de linfocitos, fibroblastos de piel o directamente desde las fibras musculares de las biopsias. Si bien la toma de sangre es menos cruenta que la obtención de fibroblasto, esta última es más sensible y específica, con menor número de resultados falsos debido a la ausencia de maltasas neutras, las cuales se encuentran presentes en los leucocitos.

El diagnostico neonatal puede ser realizado a través de muestras recolectadas en papel de filtro mediante métodos fluorométricos o mediante espectrometría de masa en tándem.

Tratamiento

Debido a que se encuentran afectados muchos órganos, es necesario un abordaje multidisciplinario. Mas allá de esto, existen dos tipos de tratamientos según sus objetivos: sintomático y el de reemplazo enzimático.

Tratamiento sintomático

El abordaje del tratamiento debe ser multidisciplinario y está enfocado a diversos síntomas:

- 1.- Tratamiento respiratorio: generalmente, los pacientes no necesitan de broncodilatadores, pero si del manejo de la eliminación de secreciones ya sea utilizando técnicas mecánicas o manuales de limpieza. Administración de fármacos para tratamiento de infecciones y vacunas como prevención.
- 2.- Tratamiento cardiológico: Según el estado de los infantes y la etapa de progresión de la enfermedad, se pueden administrar fármacos inotrópicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o betabloqueantes, sin embargo, es necesario realizar un seguimiento constante de las funciones cardiacas

3.- Nutricional: la pérdida de peso es importante en el comienzo de los síntomas de las formas tardías, por lo que debe aumentarse el aporte calórico y proteico. En cuanto a las formas del lactante, muchas veces es necesaria la alimentación por vía nasogástrica.

4.- Fisioterapia: es necesario planificar actividad física para poder fortalecer las fibras musculares.

Tratamiento de reemplazo enzimático

A finales de los años '90 se realizaron los primeros ensayos en humanos con la enzima recombinante humana. Estas enzimas estaban unidas a manosa 6P, el cual se une al receptor de superficie celular para que la misma sea internalizada en los lisosomas. En el 2006, la FDA aprueba la utilización de estas enzimas recombinantes como tratamiento, cuya administración se realiza en forma intravenosa cada 15 días. De esta forma, muchos pacientes de la variante infantil han mejorado su expectativa de vida, disminuyendo la cardiomegalia, y mejorando las funciones de los músculos (cardíaco y esquelético).

Referencias

- Bandsman, RHJ; Smit, GPA; Kuipers F. (2002). Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur. J. Pediatr.* , 161, s65.
- Dubrovsky A. (2014) et. al. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurología Argentina.*, 6, 96.
- Rajas F, Gautier-Stein A, Mithieux G. (2019). Glucose-6 phosphate, a central hub for liver carbohydrate metabolism. *Metabolites.*, 9, 282.
- Sanjurjo, P.; Baldellou, A. (2014) Capítulo 26. Enfermedades de almacenamiento de glucógeno y trastornos relacionados. Ed. Ergon. Madrid,.
- Sanjurjo, P.; Baldellou, A. (2014). Capítulo 65. Enfermedad de Pompe. Ed. Ergon. Madrid.
- Scriver's The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Cap 71: Glycogen storage diseases, 8th edition, McGraw Hill, 2001.
- Scriver's The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Cap 135: Glycogen storage diseases Type II, 8th edition, McGraw Hill, 2001.