

Neur Pediatría

5

revisiones

VOL. 2. NÚMERO 1. AÑO 2004 ISSN 1692-8067

T.M.[®]
EDITORES E
IMPRESORES

CONTENIDO NÚMERO 5

CLASIFICACIÓN	2
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO	5
TRASTORNOS MITOCONDRIALES	29
ENFERMEDADES PEROXISOMALES	32
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE PURINAS Y PIRIMIDINAS	34
TRASTORNOS EN EL CICLO DE LA ÚREA	34

DIRECTOR

DR. CARLOS MEDINA-MALO
Neurólogo-Neuropediatra
medinamalo@neuropediatria.net

COMITÉ ASISTENTE

JULIETA DE CASTAÑO
Trabajadora Social
ELSA COLMENARES DURÁN
Terapeuta Física
OLGA MALDONADO
Socióloga

COMITÉ EDITORIAL

DR. LUIS E. MORILLO
Neurólogo. Profesor U. Javeriana
DR. ROBERTO AMADOR
Neurólogo. Profesor U. Nacional
DR. ÁLVARO IZQUIERDO
Neuropediatra. Profesor U. Nacional
DR. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ VARGAS
Neuropediatra Profesor U. Nacional
DRA. NATASHA SINISTERRA
Neuropediatra
DR. ADOLFO ÁLVAREZ
Neuropediatra
DR. ORLANDO CARRERO
Neuropediatra
DRA. ANGÉLICA USCÁTEGUI
Neuropediatra
DR. GABRIEL ARANGO
Neurólogo

Coordinación Editorial
ELSA COLMENARES DURÁN

ARTES, DISEÑO E IMPRESIÓN

TM® Editores e Impresores Ltda.
Tomas Morales Moncrieff
Gerente

CARRERA 6 # 46-92 OF. 201
TELEFAX: 2878067 - 3205162
tmeditores@neuropediatria.net

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
DE LAS ENFERMEDADES
METABÓLICAS**

El tema que presentamos en esta edición reviste gran importancia y ha estado presente siempre en la Neuropediatría pero su profundización se ha visto obstaculizada por la complejidad del tema. Lo hemos revisado en forma parcial, aunque bajo una óptica general, de manera que facilite a nuestros lectores la ubicación de la entidad dentro de un grupo, el reconocimiento del trastorno básico, sus variantes y en algunos casos sus epónimos. El doctor Arturo Lizcano, en su calidad de genetista clínico, nos ha colaborado en la descripción en forma didáctica de algunas de esas enfermedades.

Esperamos que este intento de clasificación que presentamos a su consideración les facilite llegar al diagnóstico etiológico de su paciente o en su defecto, a la orientación del estudio correspondiente. Agradecemos la colaboración de las doctoras Ivonne Corrales, María Patricia Mesa y Sandra Ospina que presentaron parte de esta revisión cuando eran residentes y hoy son pediatras.

Carlos Medina-Malo. MD
Director

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

(ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO)

Luis Arturo Lizcano
Carlos Medina Malo y cols*

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo fueron descritos inicialmente por Garrod hace casi 100 años. Desde entonces se conocen más de 300 defectos genéticos relacionados con la síntesis, metabolismo, transporte y almacenamiento de los compuestos bioquímicos. Los efectos adversos distribuidos por sistemas con mucha frecuencia afectan al sistema nervioso central. El término trastornos neurometabólicos se aplica a más de 100 errores innatos del metabolismo que se acompañan de anomalías neurológicas.

PALABRAS CLAVE:

Trastornos neurometabólicos, trastornos de depósito lisosomal, enfermedades mitocondriales, trastornos peróxisomales

1.- CLASIFICACIÓN

Las enfermedades metabólicas se pueden agrupar de diferentes formas según los (a) factores bioquímicos que afectan la sustancia gris y la blanca, (b) las intoxicaciones y los déficit energéticos, (c) los metabolitos implicados (moléculas pequeñas y grandes), (d) la edad de inicio y (e) las manifestaciones neurológicas como las encefalopatías crónicas o agudas. Proponemos la siguiente clasificación para facilitar su estudio:

(A) ENFERMEDADES DE SUSTANCIA GRIS Y DE SUSTANCIA BLANCA

Freeman y McKhann separaron los trastornos degenerativos del sistema nervioso central de acuerdo con la localización anatómica de los síntomas principales en la sustancia gris o en la sustancia blanca.

Los que afectan la sustancia gris se manifiestan principalmente con alteraciones cognitivas (retardo mental), visuales, auditivas y con crisis epilépticas. Las enfermedades que afectan la sustancia blanca lo hacen sobre las vías de conducción larga y se manifiestan con la presencia de espasticidad, ataxia y pérdida de las habilidades motoras.

Esta clasificación tan simple es de utilidad clínica durante las etapas incipientes de la enfermedad, pues conforme progresa la encefalopatía se vuelve menos evidente la distinción entre la disfunción de la sustancia gris y de la sustancia blanca. El número de trastornos neurometabólicos que comprometen principalmente a la sustancia blanca es mayor y son pocos los que comprometen en forma primaria a las dos.

* Ivonne Corrales. Pediatría. U. del Rosario
María Patricia Mesa. Pediatría. U. El Bosque
Sandra Ospina. Pediatría. U. del Rosario.

(B) INTOXICACIÓN Y DÉFICIT ENERGÉTICO

Saudubray y cols clasifican las enfermedades metabólicas hereditarias en intoxicaciones y deficiencias energéticas.

Las intoxicaciones son el resultado de la acumulación de compuestos tóxicos antes de un bloqueo metabólico. Este grupo abarca la mayor parte las acidurias orgánicas, las aminoacidopatías y ciertas condiciones como los defectos del ciclo de la úrea, la galactosemia y la fructosemia.

Las deficiencias energéticas se deben a trastornos de la generación o de la utilización de la energía, que se deben con frecuencia a defectos en el metabolismo celular del hígado, del miocardio, del músculo o del cerebro. Pertenecen a este grupo las glucogenosis, la acidosis láctica congénita, los defectos en la oxidación de los ácidos grasos, los trastornos respiratorios, mitocondriales y los defectos peroxisomales.

(C) ENFERMEDAD DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS Y DE MOLÉCULAS GRANDES

Las enfermedades por moléculas pequeñas tienen la facilidad de entrar a la neurona y lesionarla en forma aguda; se manifiestan como crisis epilépticas agudas durante el periodo perinatal y los primeros meses de vida. Dentro de este grupo se encuentran las alteraciones de los aminoácidos, las acidurias orgánicas y los defectos en el metabolismo de azúcares simples.

Las enfermedades de grandes moléculas o de almacenamiento tienden a manifestarse en lactantes mayores y en niños en forma de procesos degenerativos progresivos crónicos como los trastornos del glucógeno, glucoproteínas, lípidos y glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos).

(D) EDAD DE INICIO.

Para facilitar su estudio Adams y Lyon han subdividido el inicio en los siguientes grupos de edad:

- Neonatal
- Lactante Temprano (1 a 12 meses)
- Lactante tardío (1 a 4 años)
- Infancia y adolescencia (5 a 15 años)
- Adulto

Esta clasificación reconoce que ciertos trastornos son más frecuentes en determinadas edades. Sin embargo, la presentación y la severidad pueden ser variables y encontrarse en diferentes grupos etáreos.

(E) MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Encefalopatías agudas: se manifiestan usualmente poco después del nacimiento o durante la lactancia. Los síntomas más frecuentes son vómitos recurrentes, letargo, rechazo a la vía oral y deshidratación, evolución rápidamente progresiva, alteración del tono (hipotonía o hipertonia), crisis epilépticas, alteraciones respiratorias, coma y muerte. Esta presentación catastrófica suele ser de molécula pequeña, afecta principalmente a la sustancia gris y representa una intoxicación o encefalopatía tóxica.

Encefalopatía Crónica Progresiva: se manifiesta durante la lactancia tardía, la infancia o la adolescencia. Tiene inicio gradual y se observan espasticidad o ataxia como signos de las vías largas. Puede afectar la visión, la audición y comprometer órganos y tejidos como hígado, corazón, músculo o riñón. Esta modalidad suele ser causada por almacenamiento de moléculas grandes. Inicialmente compromete de manera predominante a la sustancia blanca, aunque puede afectar también a la sustancia gris ya sea por intoxicación, deficiencia energética o ambas.

2.- FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS

Existen importantes variaciones étnicas que determinan que las frecuencias de las entidades varíen cuando se analizan diferentes estudios. La información que proporcionan los programas de tamizaje neonatal permiten establecer el promedio de las frecuencias para las condiciones más estudiadas.

Enfermedad	Frecuencia*
Cistinuria	1:7000
Deficiencia de a-1 antitripsina	1:8000
Fenilcetonuria	1:12000
Histidinemia	1:17000

Viene

Enfermedad	Frecuencia*
Iminoglicinuria	1:20000
Desorden de Hartnup	1:26000
Hiperprolinemia	1:40000
Galactosemia	1:57000
Deficiencia de biotinidasa	1:60000
Deficiencia de adenosina desaminasa	<1:100000
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	1:200000
Homocistinuria	1:200000

Tabla 1. Frecuencia de ciertos errores innatos del metabolismo. Tomado y modificado de Beaudet AL y cols.

* Frecuencias promedio en recién nacidos vivos.

3.- ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS TRASTORNOS NEUROMETABÓLICOS

La identificación de los trastornos neurometabólicos se ha dificultado por el retraso en el reconocimiento del fenotipo de los cuadros clínicos y por la limitación para realizar las pruebas de laboratorio en forma oportuna.

Con frecuencia las manifestaciones de los trastornos neurometabólicos se parecen a las de los cuadros más frecuentes de la infancia temprana tales como la sepsis, retraso del crecimiento intrauterino ó vómitos recurrentes.

La historia clínica detallada es la base para diagnosticar un trastorno metabólico. Se deben tener en cuenta los problemas neurológicos de etiología inexplicada, como retraso mental, parálisis cerebral o desórdenes convulsivos; la historia de pérdida de las capacidades adquiridas que se asocia con degeneración progresiva del sistema nervioso central; y los antecedentes familiares relevantes, tales como la consanguinidad de los padres, la descripción de otros casos semejantes o las muertes neonatales de etiología no aclarada.

Por lo general entre más pequeño es el paciente son menos variados los síntomas. Durante el período neonatal las manifestaciones más frecuentes de encefalopatía metabólica aguda son crisis epilépticas,

apnea, vómitos recurrentes, hipotonía, alteraciones del estado de conciencia y rechazo a la vía oral.

En los niños de mayor edad se encuentra retraso del desarrollo, espasticidad, conductas pervasivas, movimientos oculares anormales, coreoatetosis, deterioro del rendimiento escolar, pérdida de la visión y problemas de la conducta.

En los lactantes cuando se manifiestan intoxicaciones o enfermedades causadas por pequeñas moléculas, los aspectos clínicos diferirán solo en que la evolución es crónica, el diagnóstico se retrasa y el pronóstico es menos malo que en pacientes más pequeños. A veces el trastorno se mantiene latente hasta que una enfermedad o un factor de estrés, a menudo una infección, alteran el metabolismo y aparecen los síntomas clínicos.

Hay ciertas manifestaciones sistémicas que pueden orientar clínicamente el diagnóstico de enfermedad neurometabólica.

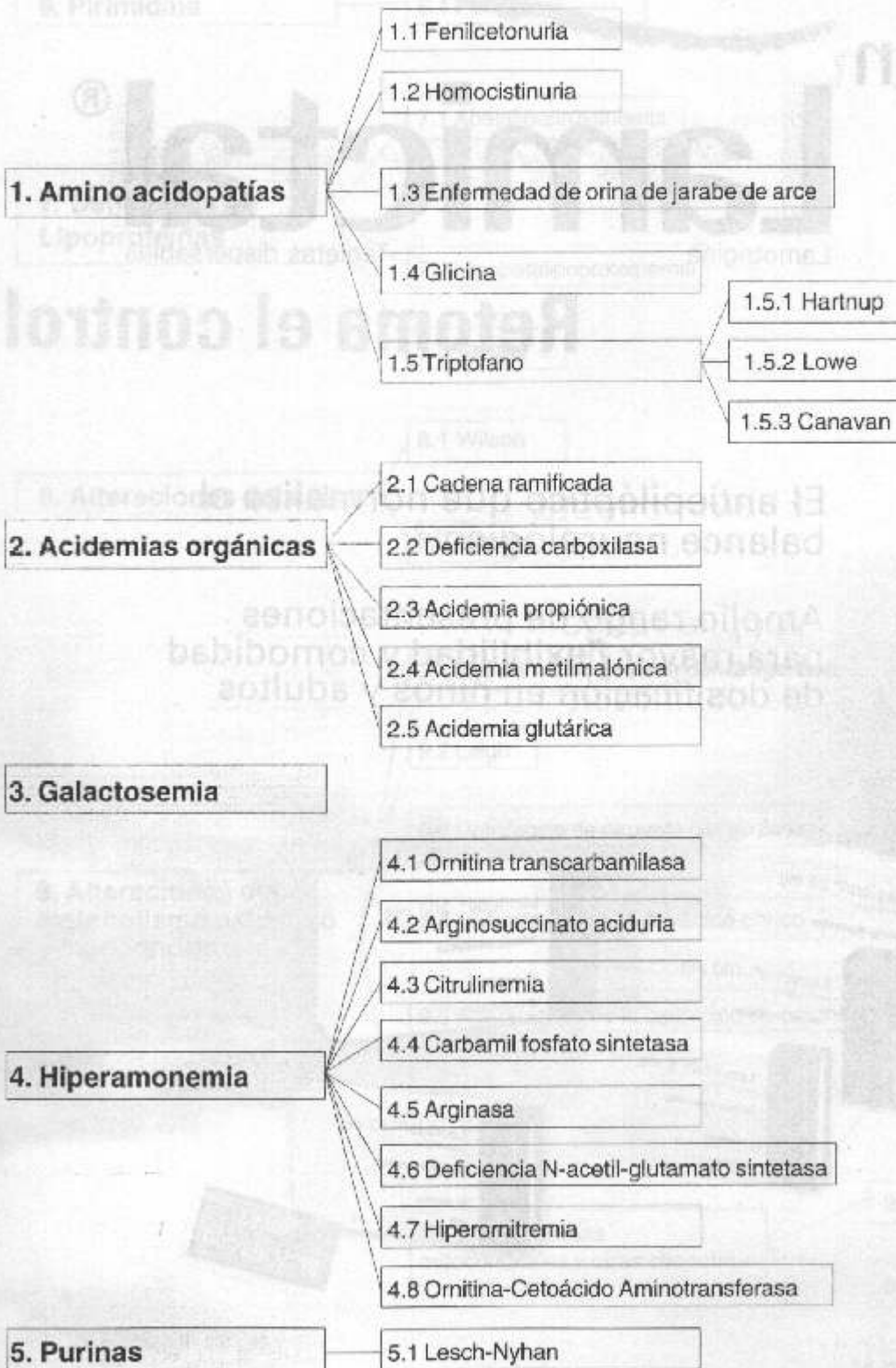
- Neurológicas: encefalopatía, retraso mental, regresión del desarrollo, EMOC¹, alteraciones de conciencia (letargo, irritabilidad, estupor, coma, demencia), hipotonía, crisis epilépticas (mioclonías, espasmos infantiles), síntomas extrapiramidales (distonías, opistótonos, coreoatetosis), síntomas cerebelosos (ataxia), microcefalia, macrocefalia, alteraciones del lenguaje, autismo.
- Oftalmológicas: movimientos anormales, apraxia visual, mancha rojo cereza en el fondo de ojo, nistagmus, atrofia óptica y degeneración retiniana.
- Generales: olores peculiares de la orina, retraso del crecimiento intrauterino, succión débil, cardiomiopatía, alteraciones hepáticas (hígado graso, fibrosis, cirrosis), hepatoesplenomegalia, degeneración tubular renal, inmunodeficiencia, depresión de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia), seborrea, alopecia, alteraciones tricósicas (torsión, tricorroxis nodosa).

CLASIFICACIÓN

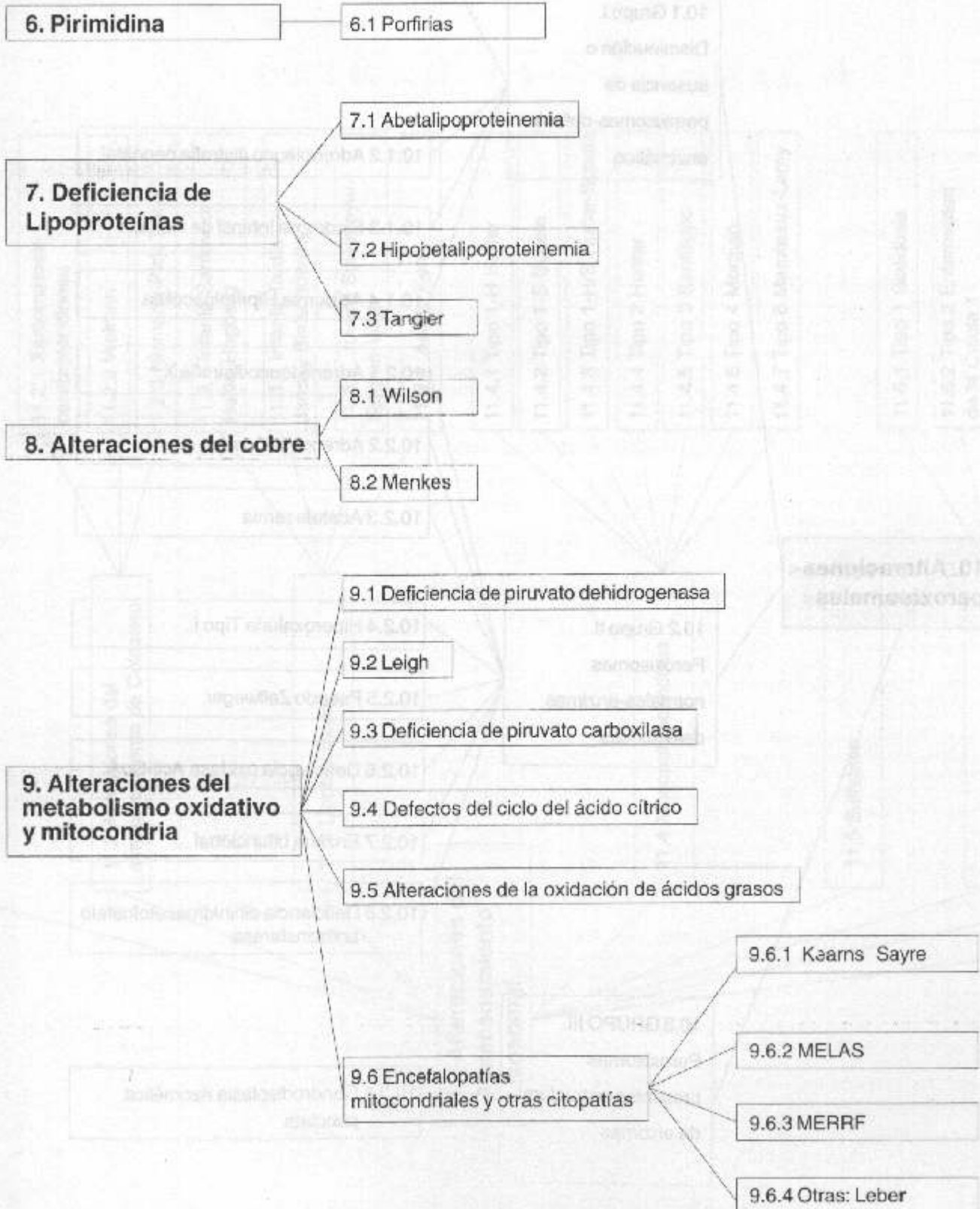
Para facilitar la comprensión de las siguientes páginas nos hemos permitido hacer la siguiente clasificación:

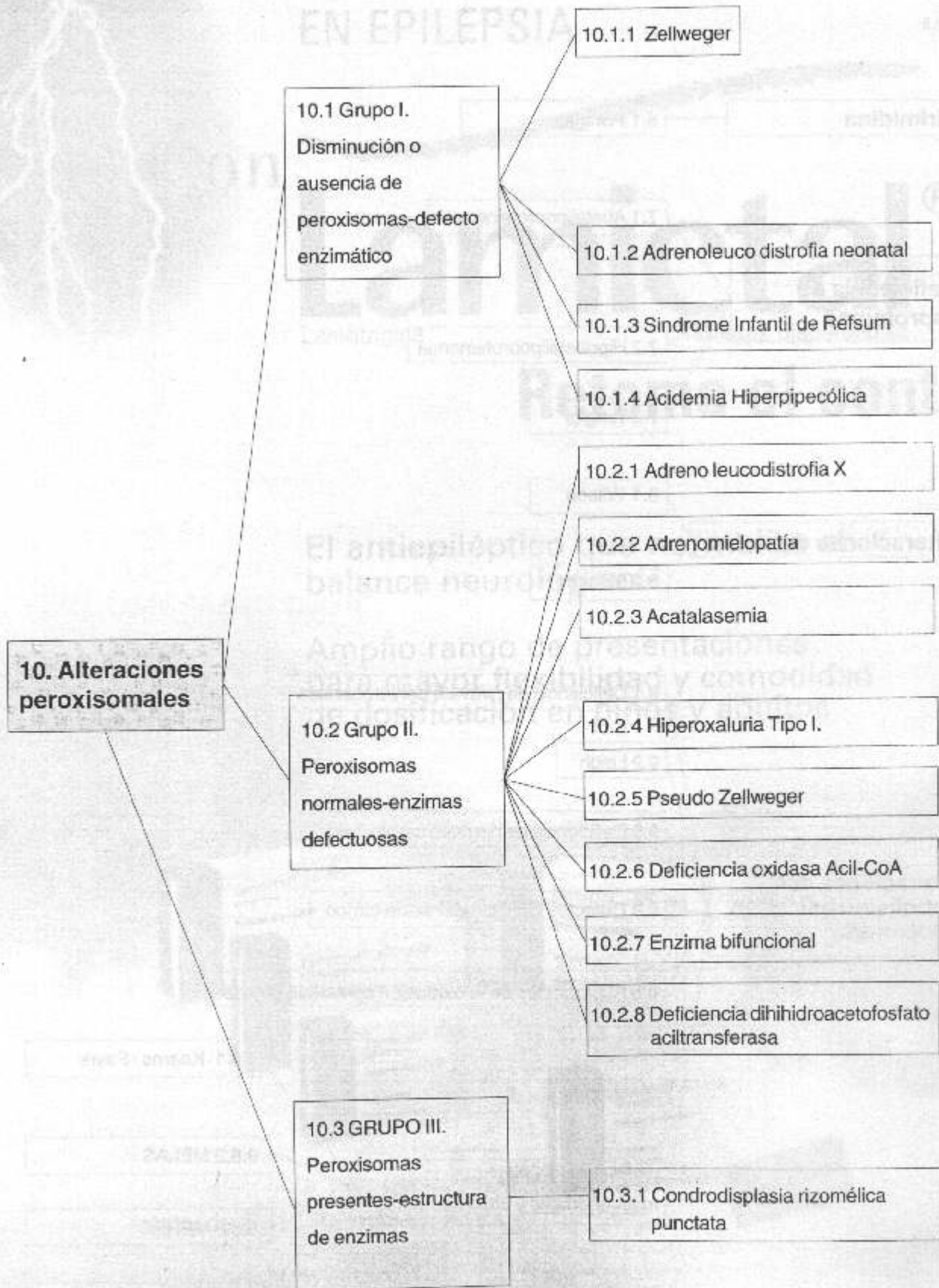
¹ Evento motor de origen central. Antes se llamaba Parálisis Cerebral

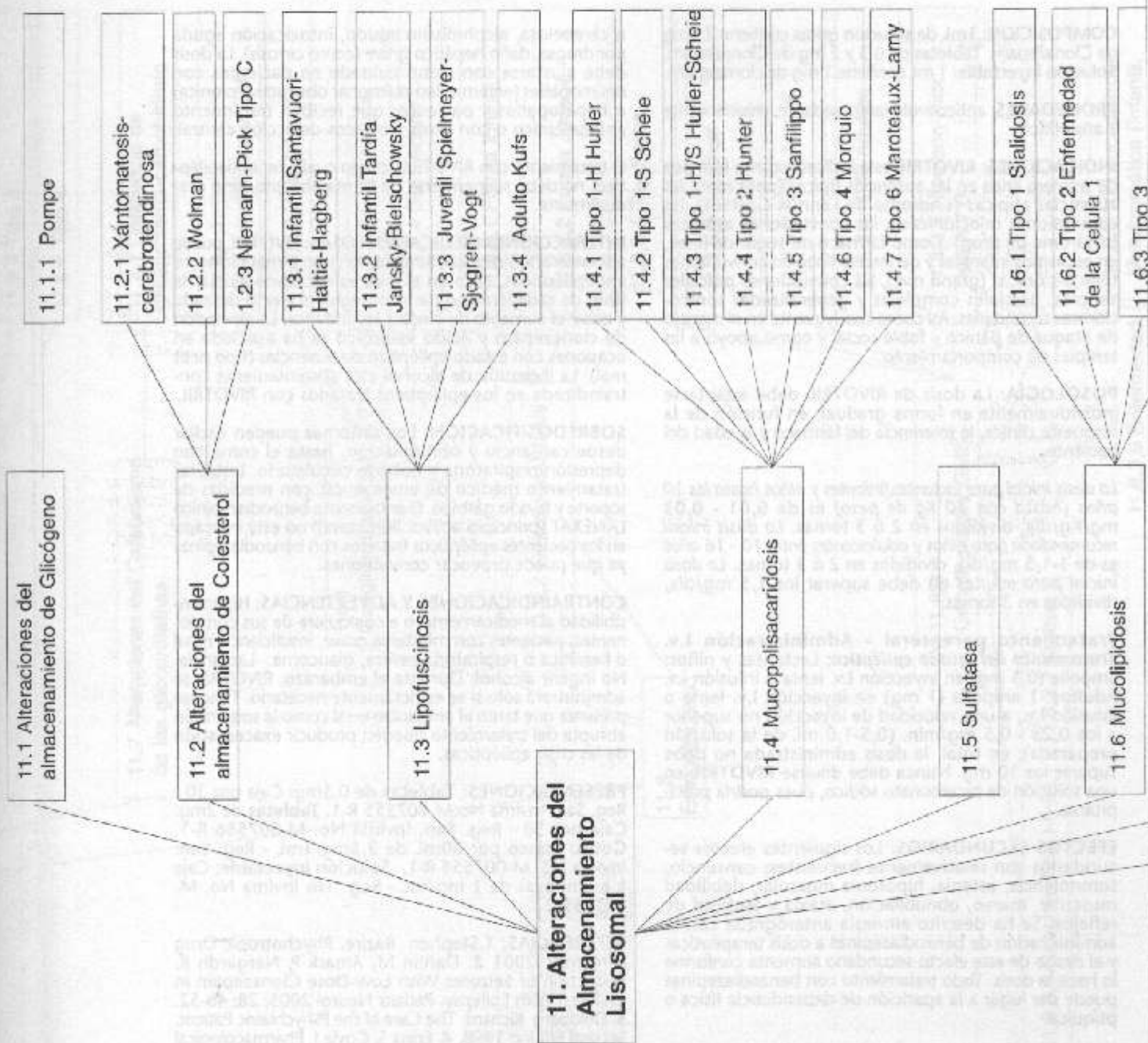
Errores innatos del metabolismo (Enfermedades metabólicas)



Vieno Pag. 8



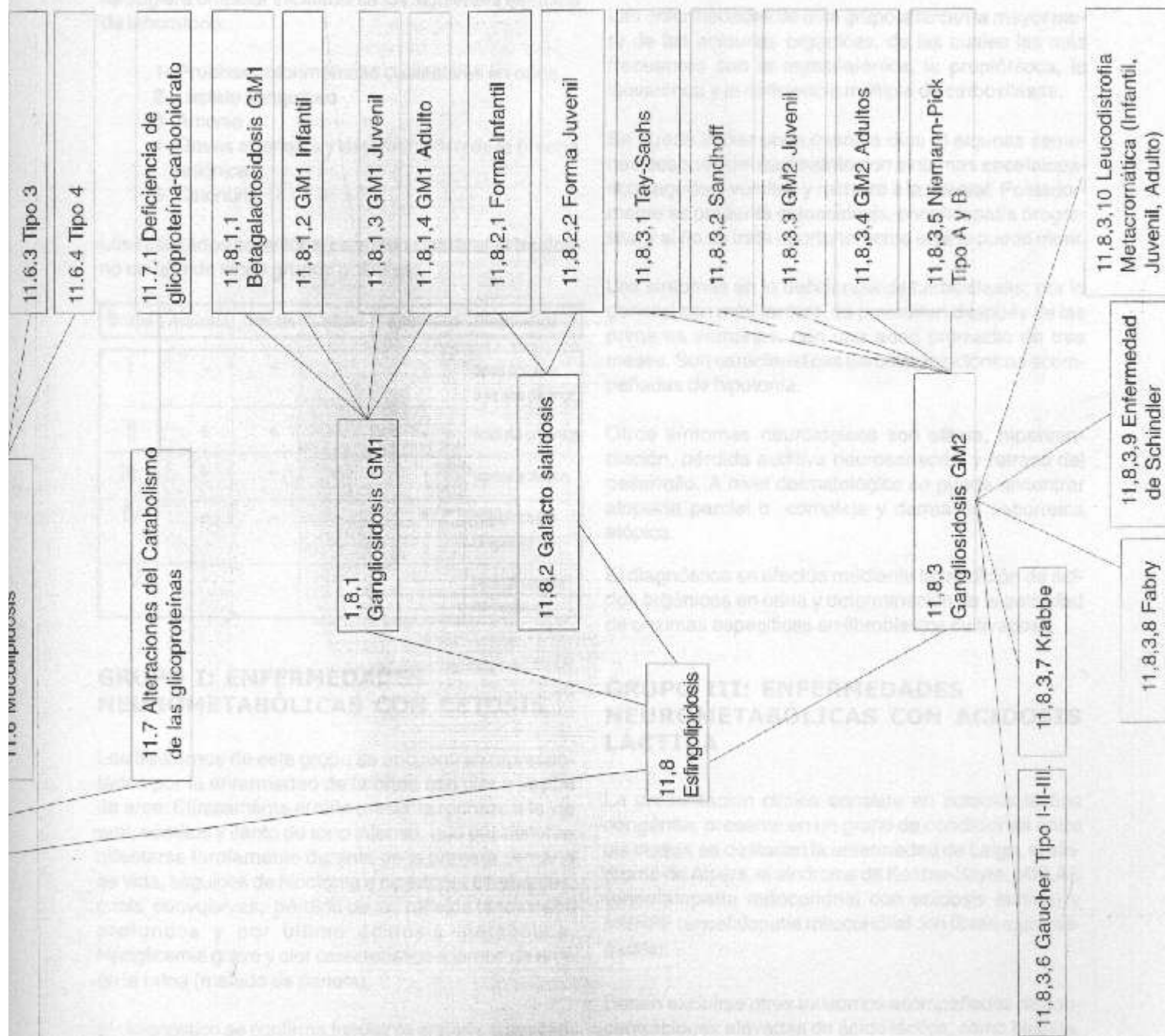




4.- IDENTIFICACION DE TRASTORNOS NEURONOMETABOLICOS EN EL RECIEN NACIDO Y EL LACTANTE

Uno de los tipos de trastornos neuronometabólicos y de los que más frecuencia tienen en la infancia son los que afectan al metabolismo de los carbohidratos o a los lípidos.

GRUPO III: ENFERMEDADES NEURONOMETABOLICAS CON CETOACIDOSIS Y ACIDOSIS



4.- IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS NEUROMETABÓLICOS EN EL RECIÉN NACIDO Y EL LACTANTE

Cuando se sospecha una enfermedad neurometabólica se sugiere emplear inicialmente los siguientes estudios de laboratorio:

- 1- Pruebas colorimétricas cualitativas en orina
- 2- Lactato sanguíneo
- 3- Amonio
- 4- Gases arteriales y determinación de la brecha aniónica
- 5- Cetonuria

Los resultados obtenidos permiten clasificar el trastorno en uno de cinco grupos posibles:

Grupo	Acidosis	Cetosis	Lactato	Amoniac	Diagnóstico
I	-	+	-	-	orina con olor a jarabe de arce
II	+	+	-	-	aciduria orgánica
III	+	+	+	-	acidosis láctica
IV	-	-	-	+	trastornos del ciclo Urea
V	-	-	-	-	hiperglicemia no cetósica

GRUPO I: ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS CON CETOSIS

Los trastornos de este grupo se encuentran representados por la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Clínicamente el niño presenta rechazo a la vía oral, vómitos y llanto de tono intenso, que pueden manifestarse tardíamente durante de la primera semana de vida, seguidos de hipotonía e hipertonia alternantes, crisis convulsivas, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y por último acidosis metabólica, hipoglicemia grave y olor característico a jarabe de arce en la orina (melado de panela).

El diagnóstico se confirma mediante análisis cuantitativo de los aminoácidos plasmáticos, los ácidos orgánicos urinarios y las enzimas específicas cuantificadas en cultivos de fibroblastos cutáneos.

Si no se identifica el trastorno oportunamente y se hace el tratamiento adecuado, la muerte sobreviene en unas cuantas semanas o en algunos meses.

GRUPO II: ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS CON CETOACIDOSIS Y ACIDOSIS

Las enfermedades de este grupo abarcan la mayor parte de las acidurias orgánicas, de las cuales las más frecuentes son la metilmalónica, la propiónica, la isovalérica y la deficiencia múltiple de carboxilasas.

Se puede iniciar unos cuantos días o algunas semanas después del nacimiento con síntomas encefalopáticos agudos, vómitos y rechazo a la vía oral. Posteriormente se presenta cetoacidosis, encefalopatía progresiva y si no se trata oportunamente el niño puede morir.

Los síntomas en la deficiencia de carboxilasas, por lo general son más tardíos, se presentan después de las primeras semanas, con una edad promedio de tres meses. Son características las crisis mioclónicas acompañadas de hipotonía.

Otros síntomas neurológicos son ataxia, hiperventilación, pérdida auditiva neurosensorial y retraso del desarrollo. A nivel dermatológico se puede encontrar alopecia parcial o completa y dermatitis seborreica atópica.

El diagnóstico se efectúa mediante la medición de ácidos orgánicos en orina y determinación de la actividad de enzimas específicas en fibroblastos cultivados.

GRUPO III: ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS CON ACIDOSIS LÁCTICA

La presentación clínica consiste en acidosis láctica congénita, presente en un grupo de condiciones entre las cuales se destacan la enfermedad de Leigh, el síndrome de Alpers, el síndrome de Keams-Sayre, MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica) y MERFF (encefalopatía mitocondrial con fibras rojas rasgadas).

Deben excluirse otros trastornos acompañados de concentraciones elevadas de ácido láctico, como hipoxia, alcalosis respiratoria, insuficiencia hepática o renal, diabetes sacarina, choque, estrés, crisis epilépticas, sepsis, nutrición parenteral total, etc.

Otras alteraciones neurometabólicas como las acidurias orgánicas, defectos de la oxidación de los ácidos grasos y defectos enzimáticos dependientes de la biotina, también se acompañan de aumento del lactato. El análisis de ácidos orgánicos urinarios es de inmenso valor para definir la etiología.

La proporción entre lactato y piruvato en sangre es uno de los indicadores de mayor utilidad. Una relación menor de 25, que es la cifra normal, sugiere defectos de la piruvato deshidrogenasa o de las enzimas gluconeogénicas. Una relación sostenidamente elevada, en particular mayor de 35, se relaciona con la deficiencia de piruvato carboxilasa.

Otras mediciones utilizadas son el índice entre ácido 3-hidroxiibútrico y ácido acetoacético. Si el primero está disminuido y se encuentra aumentada la proporción entre lactato y piruvato lo más probable es que se trate de una deficiencia de piruvato carboxilasa del tipo B. El aumento mayor de 2:1 indica un defecto de la cadena respiratoria o en algunos casos una miopatía mitocondrial. El diagnóstico específico requiere análisis enzimático de tejidos (músculo) o fibroblastos cultivados.

GRUPO IV: ENFERMEDADES METABÓLICAS CON HIPERAMONEMIA SIN CETOACIDOSIS

Esta categoría incluye los trastornos del ciclo de la urea. El criterio sistemático para el diagnóstico de encefalopatías hiperamonémicas requiere:

- 1 -Identificación de la hiperamonemia
- 2 -Estado acidobásico para identificar la presencia de alcalosis respiratoria o de acidosis metabólica
- 3 -Demostración de la elevación de aminoácidos específicos, como citrulina, arginina o ácido arginosuccínico
- 4 -Medición del ácido orótico urinario que suele encontrarse aumentado en caso de deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa

La disminución o ausencia de citrulina indica deficiencia de la carbamilo fosfato sintetasa, en tanto que la citrulina normal o incrementada es compatible con hiperamonemia transitoria del neonato. En los dos trastornos más frecuentes de la degradación de la urea, la deficiencia de carbamilo fosfato sintetasa y la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, pueden estar ausentes anomalías plasmáticas o urinarias características de los aminoácidos.

Los trastornos de este grupo se identifican mediante la medición del amonio sanguíneo y el análisis cuantitativo de los aminoácidos plasmáticos y urinarios.

Laboratorio	CPSD*	OTCD*	Reyé	LPI*	Acidos Orgánica
Estado acidobásico	alcalosis respiratoria	alcalosis respiratoria	alcalosis respiratoria	alcalosis respiratoria	acidosis metabólica
Glucosa plasmática	normal	normal	normal a baja	normal	baja
Orotato urinario	normal	elevado	normal	elevado	normal
Glicina plasmática	normal	normal	normal	normal	elevada
Lisina plasmática	normal	normal	aumentada	baja o normal	
Lisina urinaria	normal	normal	normal	elevada	normal
Acidos orgánicos urinarios	inespecíficos	inespecíficos	inespecíficos	específicos	específicos

*CPSD : Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa

*OTCD : Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

*LPI : Intolerancia a la lisina

GRUPO V: ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS SIN CETOACIDOSIS Y SIN HIPERAMONEMIA

Entre los trastornos más frecuentes se encuentran:

- *Hiperglicinemia no cetósica*

Los lactantes que sufren este trastorno se encuentran en malas condiciones físicas y a menudo requieren asistencia respiratoria. Las crisis epilépticas son refractarias, por lo general de tipo mioclónicas y se observa un patrón de supresión de descargas en el EEG. Cuando avanza la enfermedad es característico encontrar espasticidad y opistótonos.

Como las concentraciones plasmáticas elevadas de glicina carecen de especificidad es necesario efectuar valoración de sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo: pueden llegar a estar incrementadas 15-30 veces de lo normal. Si el trastorno pasa inadvertido los lactantes rara vez sobreviven al año de edad.

- *Deficiencia de sulfito oxidasa*

Los pacientes afectados por este desorden progresivo presentan retraso mental y motor grave, convulsio-

nes y luxación del cristalino. El inicio puede ser temprano, desde el momento del nacimiento o manifestarse en forma tardía después de una infección viral. Puede identificarse el exceso de sulfito en la orina mediante una prueba de papelillo de sulfito.

- **Trastornos peroxisomales** (ver más adelante en este mismo artículo donde se hará la discusión de las entidades individuales).

Se han descrito casi una docena de trastornos peroxisomales que se pueden clasificar en tres grupos, según la presencia o la ausencia de peroxisomas y la existencia de defectos enzimáticos únicos o múltiples.

El reconocimiento de estos trastornos se facilita gracias a los aspectos clínicos distintivos que han resumido Naidu y Moser en el siguiente cuadro:

Trastorno	Encefalopatía	Disartria	Hipopnea	Crisis epilépticas	Sordura	Ceguera
Adrenoleucodistrofia ligada a X	+	-	-	+	-	-
Síndrome Zellweger	+	+	+	+	+	+
Adrenoleucodistrofia Neonatal	+	+	+	+	+	+
Adrenomieloneuropatía	-	-	-	-	-	-
Enfermedad Refsum del lactante	+	+	+	+	+	+
Condrosplasia rizomélica punctata	+	+	-	-	-	+

Características de los trastornos peroxisomales

En el diagnóstico de estos pacientes son muy útiles la medición de sulfitos urinarios, la cuantificación de las concentraciones de glicina en el líquido cefalorraquídeo, la tipificación y cuantificación de ácidos grasos de cadena muy larga en orina y los estudios histológicos de los peroxisomas.

5.- IDENTIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROMETABÓLICOS HEREDITARIOS EN EL NIÑO DE MAYOR EDAD

El niño en el período de lactante tardío tiene manifestaciones diferentes. La evolución suele ser la de una encefalopatía progresiva crónica y los aspectos clínicos son menos estereotipados. La afección general suele abarcar otros órganos como hígado, corazón, músculo, esqueleto y riñón. La presentación se acompaña con más frecuencia de trastornos de grandes moléculas o de almacenamiento y disfunción del tipo de deficiencia energética o de intoxicación.

Rara vez son de utilidad las pruebas en orina. Generalmente se requieren neuroimágenes y pruebas neurofisiológicas como EEG, potenciales evocados y valoración de las velocidades de conducción nerviosa para aclarar el diagnóstico.

En este grupo de edad podemos considerar tres categorías de trastornos neurometabólicos:

- Trastornos por depósito lisosomal
- Trastornos en la degradación de glucoproteínas
- Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos
- Lipofuscinosis ceroides neuronales

TRASTORNOS DE DEPÓSITO LISOSOMAL

En este grupo se encuentran las esfingolipidosis y las mucopolisacaridosis.

- Las principales esfingolipidosis son: gangliosidosis G_{M2} , gangliosidosis G_{M1} , enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, deficiencia múltiple de sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Sandhoff. Hay signos generales que pueden facilitar el diagnóstico tales como lesiones retinianas, anomalías óseas y visceromegalias que reflejan el almacenamiento de lípidos. El diagnóstico suele confirmarse mediante pruebas enzimáticas con leucocitos, fibroblastos cutáneos o de tejidos.

Trastornos	Mancha rojo cereza	Visceromegalias	Lesiones esqueléticas	Retraso mental	Signos bulbares
Gangliosidosis G_{M1}	+	+	+	+	-
Gaucher	-	+	+	+	+
Krabbe	-	-	-	+	-
Leucod. Metacromática	+	-	-	+	-
Def Múltiple Sulfatasa	+	+	+	+	-
Niemann-Pick	+	+	-	+	-
Sandhoff	+	+	+	-	-
Tay-Sachs	+	-	-	+	-

Características de los trastornos de depósito lisosomal.

- Dentro del grupo de las mucopolisacaridosis se encuentra un conjunto de trastornos que comparten diversos aspectos clínicos como facies burda, anomalías esqueléticas, hepatoesplenomegalia y evolución lentamente progresiva. En algunas de ellas hay retraso mental.

Trastorno	Retraso mental	Facies burda	Hepato-megalia	Disostosis múltiple	Empañamiento Corneal
Hurler	+	+	+	+	+
Hunter	+	+	+	+	-
Sanfilipo	+	-	-	-	-
Morquio	-	-	-	+	+
Maroteaux-Lamy	-	-	-	+	+
Scheie	-	-	-	-	+
Sly	-	-	+	+	-

Características de las mucopolisacaridosis

El diagnóstico se realiza mediante la valoración de mucopolisacáridos en orina y de enzimas lisosómicas específicas en leucocitos o fibroblastos cutáneos.

TRASTORNOS EN LA DEGRADACIÓN DE GLUCOPROTEÍNAS

Algunas de las anomalías que se incluyen actualmente en el grupo de trastornos de la degradación de glucoproteínas son: mannosidosis, fucosidosis, sialidosis y aspartilglucosaminuria.

Trastorno	Facies burda	Retraso mental	Disostosis múltiple	Hepato espleno megalia	Opacidad corneal	Linfocitos vacuolados	Sordera
Mannosidosis	+	+	+	+	+	+	+
Fucosidosis	+	+	+	+	-	+	-
Sialidosis I	-	-	-	-	-	+	-
Sialidosis II	+	+	+	-	-	+	-
Aspartilglucosaminuria	+	+	+	-	+	+	-

Características de trastornos en la degradación de glucoproteínas

El diagnóstico se realiza mediante análisis cuantitativo de los oligosacáridos en orina y el estudio de las enzimas lisosomales específicas en leucocitos o fibroblastos cultivados.

TRASTORNOS EN LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Entre estos trastornos se consideran la deficiencia general de la carnitina, deficiencia de palmitoiltransferasa de la carnitina, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa y deficiencia de la liasa de HMG-CoA.

Las manifestaciones clínicas se clasifican en dos grandes grupos:

- 1- Debilidad o dolor muscular y rabdomiolisis.
- 2- Coma e hipoglucemia desencadenados por ayuno, estrés o infecciones.

La disfunción muscular puede afectar tanto al miocardio como al músculo esquelético, con cardiomiopatía y posiblemente muerte.

De los nueve trastornos identificados el más frecuente es la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena intermedia, que se presenta con una frecuencia estimada de 1/5000-10000 y se ha relacionado con el síndrome de Reyé y con la muerte infantil súbita.

	Debilidad	Cardio-miopatía	Rabdomiolisis	Coma	Sin Reyé
Deficiencia carnitina					
General	+	-	-	+	+
Palmitoil-transferasa	+	+	+	-	-
Deshidrogenasa de la acil-coa					
De cadena corta	-	+	-	+	-
De cadena intermedia	-	-	-	+	+
De cadena larga	+	+	-	+	-
Múltiple	+	-	-	+	-
Liasa de HMG-CoA	-	-	-	+	+

Características de los trastornos de oxidación de ácidos grasos

El diagnóstico se realiza mediante la medición de los ácidos orgánicos urinarios (ácido dicarboxílico) y enzimas en leucocitos, fibroblastos o tejidos.

TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS DE CAUSA DESCONOCIDA: LIPOFUSCINOSIS CEROIDES NEURONALES

Se trata posiblemente de la causa más frecuente de enfermedad neurodegenerativa por depósito de la infancia. En la siguiente tabla, se describen las principales características de las cuatro categorías que se han descrito basándose en la edad de inicio y en el patrón clínico.

	Infantil "Santavuori-Haltia- Hagberg"	Infantil Tardía "Jansky - Bielschowsky"	Juvenil "Spielmeyer-Sjögren-Vogt"	Adulto "Kufs"
Edad de Inicio	1-2 años	2 - 4 años	5 - 10 años	Adolescencia - Adulto
Pronóstico	Muerte hacia los 10 años	Muerte hacia los 10 años	Muerte hacia los 20 años	Supervivencia prolongada
Signos neurológicos	Deterioro psicomotor	Convulsiones Demencia Ataxia Retinosis pigmentaria Degeneración macular	Pérdida visual Demencia Retinosis pigmentaria Ataxia Convulsiones	Lentamente progresiva Demencia Convulsiones Compromiso visual
Inclusiones (Depósitos)	Granulares osmofílicos	Cuerpos curvilíneos	Patrones en forma de huella digital	Los 3 tipos
Materia almacenada	Saposinas A y D	Subunidad c de la ATP sintasa Saposinas A y D	Subunidad c de la ATP sintasa Saposinas A y D	Desconocido
Defecto enzimático	Tioesterasa de la palmitoil proteína	Peptidasa de pepstatina lisosomal	Proteína lisosomal CLN3 transmembranal	Desconocido

Tabla 9. Características de las lipofuscinoses cerebrales neuronales. Modificado de Percy A.K.

6.- AMINOACIDOPATÍAS Y ACIDEMIAS ORGÁNICAS

ACIDOSIS METABÓLICA Y ENFERME- DAD METABÓLICA

La acidosis metabólica puede ser secundaria a muchas enfermedades metabólicas adquiridas o hereditarias. La acidosis tiene efecto adverso sobre varias vías metabólicas y lesiona las proteínas en forma general. Se debe a la producción excesiva de iones H⁺ o a pérdida de bicarbonato. Los trastornos causados por la producción excesiva de H⁺ como resultado de errores congénitos del metabolismo, se denominan acidemias orgánicas y se deben en gran parte, aunque no exclusivamente, a alteración del metabolismo del piruvato o de los aminoácidos.

Antes de pensar en alteración congénita se deben descartar las causas adquiridas, principalmente la acidosis láctica.

Las manifestaciones clínicas no suelen ser suficientemente específicas como para poder establecer diferencias. Sin embargo existen ciertos signos que pueden hacer sospechar al médico la presencia de esta entidad, como puede ser la historia familiar de hermanos fallecidos o enfermos, lo que sugiere un trastorno congénito del metabolismo. Las deficiencias graves se suelen manifestar en el período neonatal como acidosis fulminante y encefalopatía. Los defectos menores se

presentan muchas veces como episodios de encefalopatía recurrente, con vómito, alteración de la conciencia y signos neurológicos, en particular ataxia.

Ejemplos de trastornos causantes de acidosis metabólica episódica:

- Trastornos por deficiencia del complejo PDH
- Deficiencia múltiple de carboxilasas
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Acidemia isovalérica
- Deficiencia de beta-cetotiolasa
- Acidemia propiónica
- Acidemia metilmalónica.
- Trastornos de la acil-CoA deshidrogenasa para los ácidos grasos.

Es probable que se produzcan episodios durante las infecciones y en general en períodos de estrés.

El tratamiento está enfocado a aliviar la acidosis que pone en peligro la vida, corregir las anomalías metabólicas perjudiciales, eliminar el depósito de metabolitos tóxicos, sustituir o suplementar cofactores o vitaminas y prevenir las recidivas mediante manipulación dietética.

FENILCETONURIA

Fue la primera aminoacidopatía descrita. Folling en 1934 detectó 10 pacientes en varias familias que presenta-

ban retraso mental y excretaban ácido fenilpirúvico en la orina. Todos tenían epilepsia, el pelo rubio, la tez blanca y eczema. Se encontró que la deficiencia de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa, constituía la causa de las alteraciones metabólicas.

Estudios posteriores revelaron que el sistema hidroxilador de la fenilalanina incluye tres componentes esenciales: fenilalanina hidroxilasa, dihidrobiopterina reductasa y la coenzima tetrahidrobiopterina.

La prueba de Guthrie que detecta concentraciones elevadas de fenilalanina en sangre ha permitido la identificación de los recién nacidos afectados de fenilcetonuria y otras alteraciones asociadas con aumento de la concentración sanguínea de fenilalanina.

La hiperfenilalaninemia también puede tener como causa los trastornos de la enzima dihidropteridina reductasa o de la síntesis de dihidrobiopterina. Cuando el trastorno no está relacionado con fenilalanina hidroxilasa se debe tratar de forma diferente a la forma clásica.

Las hiperfenilalaninemias se han clasificado en:

- Hiperalaninemia por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: deficiencia intensa de la enzima, que corresponde a la forma clásica, defectos menos intensos de la enzima o hiperfenilalaninemia transitoria.
- Hiperfenilalaninemia acompañada por deficiencia de transaminasas e hidroxilasas.
- Hiperfenilalaninemia asociada con defecto de dihidropteridina reductasa.
- Hiperfenilalaninemia por alteración en la síntesis de dihidrobiopterina.

Patología

Estudios postmortem revelaron que el mayor compromiso corresponde al de la mielina: los cambios oscilan desde degeneración esponjosa, hasta múltiples focos de desmielinización. La degeneración esponjosa es más severa en los niños mayores y los adultos. Parece que la fenilcetonuria provoca vacuolización precoz, mientras que la vaina de mielina permanece intacta.

En fases tempranas del desarrollo se encuentra gliosis leve con poca degradación de lípidos. Más adelante la desmielinización progresiva va acompañada de una in-

tensa reacción glial y depósito de material lipídico. Las áreas cerebrales más severamente afectadas son la sustancia blanca de los hemisferios, los tractos ópticos, el fórnix y el cerebelo. Las alteraciones son menores en la sustancia blanca del tronco encefálico, el área subependimaria del tercer ventrículo y la sustancia gris. Existe pérdida ocasional de las neuronas en las cortezas cerebelosas y cerebral con heterotopia y disrupción laminar. Otros estudios han mostrado disminución en el número de neuronas corticales, alteración de la organización sináptica, pigmentación ausente o defectuosa del *locus coeruleus* y de la sustancia negra.

Bioquímica

El defecto o la anomalía de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa o de su sistema de cofactores impide la conversión de la fenilalanina en tirosina y conduce a excreción urinaria de ácido fenilpirúvico.

La conversión de fenilalanina en tirosina se obtiene mediante un sistema en el que participan las siguientes enzimas:

- Fenilalanina hidroxilasa
- Dihydrobiopterina
- Dihydropteridina reductasa
- Dinucleótido de nicotinamida adenina y su forma reducida

La actividad de la fenilalanina hidroxilasa se puede detectar en el hígado del feto humano a partir de las ocho semanas de gestación. El nivel de actividad hepática del adulto se alcanza a las 13 semanas (107 μmol de tirosina/g de proteína/h).

En los lactantes prematuros la actividad fenilalanina hidroxilasa oscila entre la mitad y las dos terceras partes de la del adulto, con 67 μmol de tirosina/g de proteína/h. La disminución de actividad se debe probablemente a una deficiencia parcial del sistema cofactor pteridina. La actividad enzimática madura, sin factores añadidos, se obtiene hacia el duodécimo día después del nacimiento. La actividad fenilalanina hidroxilasa está virtualmente ausente del cerebro.

La fenilalanina es un aminoácido esencial que se encuentra ampliamente distribuido en las proteínas de la dieta. Se transforma en tirosina, que se utiliza para la síntesis de proteínas y constituye el aminoácido precursor inmediato de la melanina, la tiroxina, la

noradrenalina y la adrenalina. Por consiguiente, la deficiencia enzimática produce aumento de fenilalanina y disminución de la tirosina disponible.

Cuando la actividad enzimática disminuye en forma significativa, la fenilalanina se degrada a través de vías normalmente presentes pero que poseen una tasa metabólica de funcionamiento basal muy baja, como son la transaminación de la fenilalanina para formar ácido fenilpirúvico y otras reacciones enzimáticas que forman ácido feniláctico, fenilacético y o-hidroxifenilacético.

Estas sustancias infrecuentes se encuentran en sangre u orina cuando sube la concentración sanguínea de fenilalanina. Una cifra de fenilalanina en suero mayor de 4mg/dl se debe considerar anormal, al igual que la excreción urinaria por encima de 20mg/24 horas. El ácido fenilpirúvico es un constituyente anormal de la sangre o la orina.

Existen diversas hipótesis sobre el mecanismo de la disfunción cerebral en la fenilcetonuria: el depósito de ciertas aminos tiene un efecto muy deletéreo sobre la función del cerebro y su actividad se altera por la disminución de ciertas aminos biogénicas normales.

Otras teorías se basan en que las concentraciones aumentadas de fenilalanina interfieren con la síntesis de proteínas. Los estudios del metabolismo proteínico en el cerebro durante el desarrollo han demostrado que las concentraciones altas de fenilalanina trastornan la síntesis normal.

Los metabolitos anormales de la fenilcetonuria son considerados teratogénicos. Se ha encontrado que mujeres con fenilcetonuria tratada en la infancia, con inteligencia normal, si no reciben el tratamiento durante el embarazo tienen hijos con microcefalia y retraso mental pero sin fenilcetonuria. Algunos tienen retraso del crecimiento prenatal y posnatal con incidencia aumentada de malformaciones, como cardiopatías congénitas y un aspecto peculiar de la facies.

Clínica

Los niños con fenilcetonuria tienen usualmente un aspecto normal al nacer. Se comienza a retrasar el desarrollo motor y social durante los primeros meses de vida; muchas veces se afecta el crecimiento físico y la alteración sobre el desarrollo intelectual y motor se hace evidente hacia los ocho meses de edad, con predominio del trastorno del lenguaje que es muy severo. Las puntuaciones de cociente intelectual son en el rango de retraso entrenable.

La irritabilidad y los vómitos pueden ser importantes. El eczema afecta a la tercera parte de estos niños, se manifiesta de modo habitual en la lactancia y persiste hasta el final de la niñez. Muchos pacientes presentan un olor «rancio» debido a la excreción de ácido fenilacético.

Es frecuente que los sujetos con fenilcetonuria tengan ojos azules, piel clara y pelo rubio, aunque existe un grupo que presenta coloración más oscura. Las crisis epilépticas afectan a uno de cada cuatro pacientes y suelen ser de tipo tónico-clónico, mioclónico o espasmos infantiles típicos. Un alto porcentaje de pacientes con fenilcetonuria presentan alteraciones electroencefalográficas como actividad tipo punta y onda, en ocasiones se documenta hirsarritmia con o sin espasmos asociados. Estas anomalías mejoran hacia los 12 años.

Los signos de lesión de neurona motora superior son comunes, tales como aumento del tono muscular, aumento de reflejos tendinosos profundos y signo de Babinski. Puede existir clonus del tobillo. Es frecuente encontrar un temblor de las manos irregular, rápido y de pequeña amplitud. Los pacientes pueden retorcer en forma repetida y continua los dedos de las manos y algunos mueven rítmicamente el cuerpo de lado a lado durante largos períodos.

Con frecuencia existe microcefalia y la TAC muestra atrofia cortical difusa. Algunos individuos con deficiencia enzimática parcial y que no son retrasados mentales sufren alteraciones psiquiátricas.

Laboratorio

El uso de la prueba de inhibición del crecimiento bacteriano diseñada por Guthrie en 1963 apoya el cálculo de que uno de cada 10000 lactantes padece fenilcetonuria. Para esta prueba se inhibe la beta-2-tienilalanina de gérmenes *Bacillus Subtilis* y se observa la capacidad de la sangre que contiene fenilalanina para contrarrestar la inhibición. La concentración de fenilalanina en sangre se eleva con rapidez durante las primeras 72 horas, lo que aumenta el valor de la detección precoz. Más del 10% de los lactantes con fenilcetonuria no son objeto de detección.

Los pacientes con fenilcetonuria suelen tener concentraciones sanguíneas de fenilalanina por encima de 5 mg/dl y muchas veces superiores a 20 mg/dl. Estas cifras altas dependen de la ingesta de proteínas en la dieta. La excreción de ácido fenilpirúvico con la orina se

detecta por formación de un precipitado verde cuando se añaden solución de cloruro férrico al 10%. Esta prueba no es específica.

Los criterios para el diagnóstico de fenilcetonuria son:

- La concentración sérica de fenilalanina normal o inferior a lo normal.
- Existencia de ácido fenilpirúvico y ácido o-hidroxifenilacético cuando la concentración sérica de fenilalanina supera los 15mg/dl.
- No se produce aumento de la concentración sérica de tiroxina tras una sobrecarga oral de fenilalanina (0.1g/kg de peso corporal). Esta prueba se debe posponer hasta que el lactante tiene varios meses de edad.

La dieta habitual después de los tres meses de edad conduce a una concentración sérica de fenilalanina por encima de 20mg/dl, con excreción urinaria de ácidos fenilpirúvico y o-hidroxifenilpirúvico. La sobrecarga aguda de fenilalanina no diferencia entre pacientes atípicos y con fenilcetonuria clásica. La carga de 180 mg/kg a lo largo de un período de tres días identifica más claramente a los niños con una forma variante de fenilcetonuria.

Se identifican tres grupos:

- 1) Los individuos con niveles mantenidos de fenilalanina de 20 mg/dl o más durante 72 horas sufren fenilcetonuria clásica y requieren tratamiento con dieta pobre en fenilalanina.
- 2) Sujetos con aumento inicial de 20 mg/dl o más, seguido de un descenso por debajo de 20 mg/dl durante la prueba de 72 horas sufren una forma variante y no requieren restricción de fenilalanina.
- 3) Los individuos con niveles de fenilalanina inferiores a 20mg/dl durante la sobrecarga sufren una variante leve de fenilcetonuria.

Se ha estimado que aproximadamente el 15-30% de los lactantes estudiados después de la detección neonatal no requieren tratamiento con restricción de fenilalanina.

Genética

La fenilcetonuria ha sido diagnosticada en todo el mundo, pero es infrecuente en judíos, negros y posiblemente en latinos. Los programas de detección en los Estados Unidos demuestran que la enfermedad afecta a 1/14000 recién nacidos. La fenilcetonuria se hereda con un patrón alelo tipo autosómico recesivo.

El gen de la fenilalanina hidroxilasa está situado en el cromosoma 12. Las numerosas y distintas mutaciones identificadas determinan varios niveles de gravedad de la fenilcetonuria. Desde la forma clásica hasta la hiperfenilalaninemia leve. Todas son variantes alélicas.

Tratamiento

Las dietas pobres en fenilalanina son útiles para tratar este trastorno. El aspartame, un edulcorante artificial de uso amplio, se degrada en parte en fenilalanina y por lo tanto se debe evitar.

Los estudios demuestran ausencia de efectos significativos en sujetos normales y únicamente se observa elevación ligera de la fenilalanina sanguínea en heterocigotos adultos, lo que sugiere un metabolismo fácil de la fenilalanina en ambos grupos.

La implementación de la dieta resulta eficaz para mejorar o conservar la inteligencia, aunque es posible que los pacientes no rindan intelectualmente igual que los controles de la misma edad. En varios estudios se encontró que el mejor predictor del cociente de inteligencia y de su mejoría fue el buen control dietético.

Existen complicaciones de la dieta y los efectos a largo plazo de la terapia dietética que son motivo de preocupación entre otros, la disminución de la talla y el peso. Entre los demás efectos indeseables del tratamiento dietético cabe citar hipoglicemia, hipoproteïnemia, anemia megaloblástica y retraso de la maduración ósea. La terapia dietética debe ser vigilada por médicos con experiencia y conocimientos sobre su utilización. Los niños tratados con la dieta especial exigen monitorización para vigilar las reservas de hierro.

OTRAS HIPERFENILALANINEMIAS

Algunos pacientes pueden tener actividad enzimática defectuosa ya sea por heterogeneidad genética, retraso en la obtención de la actividad normal por razones

inexplicadas, por deficiencias de proteínas activadoras o estabilizadoras que actúan como cofactores necesarios, por aumento de la susceptibilidad del sistema enzimático o a los inhibidores, etc.

Las condiciones asociadas con hiperfenilalaninemia son:

- Fenilcetonuria clásica
- Fenilcetonuria clásica con tolerancia a la fenilalanina
- Hiperfenilalaninemia transitoria leve
- Deficiencia de fenilalanina transaminasa
- Deficiencia de dihidropterina reductasa
- Defectos en la síntesis de dihidrobiopterina

HIPERTIROSINEMIAS

Existen varios defectos que determinan elevación de los niveles de tirosina. El déficit de tirosina aminotransferasa citoplasmática ocasiona la tirosinemia oculocutánea, caracterizada principalmente por fotofobia, lesiones corneanas dolorosas y queratosis palmoplantar. Aproximadamente el 50% presentan déficit cognitivo. El diagnóstico precoz permite iniciar oportunamente manejo con restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta.

La deficiencia de 4-hidroxifenilpiruvatodioxigenasa (4HPPD) ocasiona tres condiciones diferentes:

- **Hawkinsinuria:** entidad autosómica dominante que cursa con acidosis metabólica y retardo global del desarrollo. La tirosina se encuentra normal o levemente incrementada. El metabolito intermediario ácido 2-L-cistein-S-il-1,4-dihidroxiclohex-5-en-1-il-acético (Hawkinsina).
- **Deficiencia primaria de 4HPPD:** se conocen pocos casos, todos identificados por alteraciones neurológicas principalmente retardo mental y ataxia. En todos ellos los niveles de tirosina se encuentran incrementados y la restricción dietaria mejora las manifestaciones.
- **Hipertirosinemia transitoria del recién nacido:** generalmente es identificada como hallazgo ocasional en recién nacidos asintomáticos. Es ocasionada por la coexistencia de inmadurez de la 4HPPD, consumo elevado de fenilalanina y tirosina y deficiencia leve de ácido ascórbico. La restric-

ción dietaria transitoria de esos aminoácidos y el suplemento de vitamina C corrigen el problema. Aunque se considera asintomática, en algunos casos se ha relacionado con hipoactividad y somnolencia y puede dejar secuelas.

La tirosinemia hepatorenal, ocasionada por un déficit de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa, fue descrita con detalle en 1956 por Baber en un paciente que tenía una aminoaciduria específica, asociada con defectos tubulares renales, raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D y cirrosis hepática congénita.

Los pacientes excretan grandes cantidades de ácido p-hidroxifeniláctico en la orina y tienen actividad deficiente de la enzima ácido p-hidroxifenilpiruvato hidroxilasa. El comienzo de la enfermedad puede ser relativamente súbito y ocurrir durante el primer mes de vida. Los lactantes con comienzo temprano suelen fallecer durante el primer año de vida, aunque hay que algunos sobreviven unos pocos años más. Algunos pacientes presentan retraso mental moderado, retraso en el crecimiento y presentan vómito, diarrea hepatoesplenomegalia, queratosis plantar, palmar y queratitis dendrítica. La insuficiencia hepática crónica se acompaña de hemorragias generalizadas, edemas difusos, ascitis y disnea subsiguiente por agrandamiento abdominal. El raquitismo renal resistente a la vitamina D es un dato constante.

En los estudios de laboratorio se observa aumento en las concentraciones séricas de tirosina y muchas veces de metionina; aminoaciduria generalizada con excreción excesiva de tirosina, elevación de la excreción urinaria de ácidos p-hidroxifenólicos, en particular de p-hidroxifeniláctico. También se excretan grandes cantidades del ácido delta-aminolevulínico y catecolaminas. La hipermetioninemia encontrada en algunos pacientes puede tener origen en la disminución de la actividad cistationina sintetasa. Otros datos de laboratorio indican raquitismo y disminución de la concentración sanguínea de fósforo, debidos a descenso de la reabsorción tubular de fósforo y glucosuria, hiperaminoaciduria y proteinuria que se deben al trastorno tubular renal. La disfunción hepática conduce a hiperbilirrubinemia e hipoproteinemia. En la química sanguínea hay leucopenia, anemia y trombocitopenia.

Los lactantes con peso bajo al nacer, por lo demás normales, pueden presentar elevación transitoria de la concentración sérica de tirosina. La mayoría de los lactantes con concentración aumentada de tirosina en

sangre y orina no presentan enfermedad hepática o renal. La cirrosis hepática, las anomalías del metabolismo de la tirosina y las alteraciones de la reabsorción renal pueden deberse a un error metabólico primario, no detectado, que inicie las aberraciones metabólicas secundarias.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

Enfermedad autosómica recesiva, ocasionada por un defecto en el transporte de aminoácidos neutros a nivel de los epitelios renal e intestinal, lo que ocasiona una disminución en la absorción de triptofano, acompañada de un incremento en su eliminación. Al disminuir la biodisponibilidad de este aminoácido, se disminuye la síntesis de niacina y se ocasiona un cuadro clínico semejante al de la pelagra, caracterizado principalmente por ataxia intermitente y exantema cutáneo en las áreas de exposición a la radiación ultravioleta. En algunos casos hay retardo mental de grado variable. El tratamiento con nicotinamida mejora las alteraciones dermatológicas y parcialmente la ataxia.

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

También se conoce como cetoaciduria de cadena ramificada y es causada por defectos en el complejo enzimático denominado alfa-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada. Los síntomas y signos clínicos del tipo clásico de esta enfermedad se manifiestan con frecuencia hacia el final de la primera semana de vida y consisten en somnolencia, vómitos, crisis tónico-clónicas e hipertensión. La orina desprende olor a jarabe de arce hacia la segunda o tercera semana de vida. Si no se trata oportunamente la enfermedad puede ocasionar la muerte aproximadamente al año de edad. Existe un bloqueo en la vía catabólica de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, valina e isoleucina.

Patología

La disminución de la mielina es evidente en todas las áreas excepto en aquellas en las que la mielinización está completa antes del nacimiento como el tracto piramidal. Se altera la migración normal de los neuroblastos, por lo que se producen heterotopias de la sustancia gris con trastorno de la arquitectura de las láminas de la corteza cerebral. La degeneración ya sea esponjosa o quística de la sustancia blanca o de la gris se asocia con gliosis.

El contenido total de los lípidos se encuentra disminuido. El déficit de cerebrosidos y sulfátidos tiene relación con la disminución de la mielina. El material que se encuentra en los quistes es PAS-positivo, no contiene productos catabólicos de la mielina y puede contener péptidos de peso molecular bajo.

Las concentraciones de leucina, isoleucina y valina están aumentadas en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Hay acúmulo de cetoácidos (ácido alfa-cetoisocaproico, ácido alfa-cetobetametilvalérico y ácido alfa-cetoisovalérico). En el plasma se encuentra también un isómero inusual de la isoleucina que es la aloisoleucina.

Bajo condiciones normales se produce la descarboxilación de los cetoácidos de cadena ramificada en el hígado, el corazón, el riñón y los leucocitos mediante una relación compleja y secuencial. La enfermedad es un trastorno autosómico recesivo, genéticamente heterogéneo, que altera la descarboxilación oxidativa de los alfa cetoácidos de cadena ramificada, derivados de la leucina, la valina y la isoleucina. Este es un sistema multienzimático mitocondrial compuesto por lo menos por seis subunidades distintas.

La reacción de descarboxilación se realiza mediante tres enzimas que son: la descarboxilasa dependiente del pirofosfato de tiamina, la transacilasa que contiene ácido lipoico y la dihidrolipoildeshidrogenasa. Parece que el defecto más frecuente corresponde a la alfa-cetoácido descarboxilasa.

Clínica

Existen por lo menos cuatro tipos de enfermedades de la orina con olor a jarabe de arce. El más común es el clásico.

- Tipo clásico grave: el patrón clínico es relativamente uniforme. Los lactantes son normales al nacer, pero al final de la primera semana desarrollan dificultades para la alimentación, vómitos, crisis epilépticas y aumento generalizado del tono muscular. La muerte ocurre con frecuencia en la primera o la segunda semana; los supervivientes no tratados suelen fallecer antes del año. Algunos han sobrevivido sin tratamiento pero con espasticidad y retraso mental marcados. En conjunto se produce un déficit generalizado motor, viso-analítico y de aprendizaje. El tratamiento metódico y temprano de la enfermedad puede conducir a un desarrollo intelectual normal. En

los pacientes no tratados las complicaciones ópticas incluyen atrofia, papila gris, nistagmus, oftalmoplejia, estrabismo y ceguera cortical.

- Tipo clásica leve: en esta forma los niños muestran retardo mental moderado y aunque pueden faltar las manifestaciones neurológicas graves progresivas se observan crisis epilépticas, acidosis metabólica y coma en situaciones de estrés, como son las infecciones.
- Tipo intermitente: la cetoaciduria de cadena ramificada intermitente no existe en el período neonatal, sino que se manifiesta durante los primeros años de vida. La dieta rica en proteínas y el estrés pueden precipitar los episodios de síntomas. Este tipo se caracteriza por estupor, irritabilidad, somnolencia y ataxia.
- Con respuesta a la tiamina: en este tipo el bloqueo metabólico se alivia con la administración de tiamina.

Laboratorio

La prueba de cloruro férrico en la orina causa una reacción gris-verdosa después de los primeros días de vida. También es positiva la prueba de la 2,4-dinitrofenil hidracina. El diagnóstico se puede establecer mediante la medición de los aminoácidos en sangre y orina que indican aumento marcado en las concentraciones de leucina, valina e isoleucina.

Los metabolitos se pueden identificar erróneamente como leucina e isoleucina en la cromatografía de aminoácidos cualitativa en suero y en orina. La tomografía es típicamente normal en los primeros días de vida, después aparece edema difuso, marcado y generalizado, que se localiza y afecta más la sustancia blanca cerebelosa profunda, la parte dorsal del tronco encefálico, los pedúnculos cerebrales y la rama dorsal de la cápsula interna. El edema generalizado cede durante el segundo mes de vida y después desaparecen por completo o deja una zona de baja densidad alrededor de los ventrículos laterales y pequeñas lesiones con atenuación baja en el tallo cerebral.

El electroencefalograma es característico en algunos recién nacidos y consiste en un ritmo de ondas con forma de peine. Todas las formas de esta enfermedad son de carácter autosómico recesivo; si embargo, es evidente que pueden existir formas aún no descritas con patrones de herencia diferente. La identificación de individuos heterocigotos se dificulta por la gran variedad en la actividad de la enzima.

Tratamiento

La terapia del tipo clásico con dietas pobres en aminoácidos de cadena ramificada ha sido eficaz para mantener aceptables condiciones generales de vida y de desarrollo neurológico. El tratamiento debe comenzar durante la primera semana de vida con vigilancia periódica cuantitativa de aminoácidos en suero. La diálisis peritoneal puede tener valor en situaciones extremas cuando se han acumulado grandes cantidades de metabolitos. El tipo leve clásico no exige una terapia dietética. La omisión de la leche y la ingesta baja de proteínas son necesarias para el tipo intermitente. Los pacientes que responden a la tiamina deben recibirla en dosis de 20mg/día.

ACIDEMIA ISOVALÉRICA¹

Condición causada por deficiencia en la actividad de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa de la vía catabólica de la leucina. En el período neonatal se presenta de forma aguda. Los principales síntomas son acidosis metabólica con cetosis moderada, rechazo a la vía oral, vómito, alteración del estado de conciencia que puede evolucionar hacia el coma y muerte. También puede evolucionar hacia una forma crónica con crisis intermitentes. Con frecuencia se observa neutropenia, trombocitopenia e incluso pancitopenia. Es muy característico un olor desagradable referido como olor a pies sudados que se percibe durante los episodios. El diagnóstico se establece demostrando incrementos en las concentraciones de isovaleril glicina en orina y de isovaleril carnitina en plasma. El manejo con restricción de leucina en la dieta y suplencia de carnitina es muy efectivo.

HOMOCISTINURIA

Existen varios defectos en el proceso de transulfuración que conducen a incrementos en los niveles de homocistina. La alteración más frecuente es la deficiencia de la enzima cistationina beta-sintetasa. Hay acúmulo de metionina, homocisteína y homocistina en sangre, mientras que se excretan en grandes cantidades en orina. Se altera la formación de cistationina en el cerebro (este es un aminoácido libre en el cerebro importante en los individuos normales).

Clinicamente se han descrito dos categorías, una que responde a la piridoxina y otra que no responde. Algunos pacientes responden a la administración de piridoxina con restricción modesta de la metionina en

la dieta. Se cree que esa disminución se debe al mayor uso de la enzima para remetilizar la homocisteína en metionina. La clínica muestra lesiones en diversos sistemas:

- a nivel óseo: osteoporosis, escoliosis, vértebras de pez (bicóncavas), aracnodactilia, pie plano, dolicoestenomelia y genu valgum.
- a nivel ocular se manifiestan por ectopia del cristalino, miopía, glaucoma, cataratas, degeneración retiniana, atrofia óptica y alteraciones corneales.
- la alteración del sistema vascular se evidencia por eventos tromboembólicos (arteriales y venosos), *livedo reticularis* y enrojecimiento malar. La tendencia a eventos trombóticos se ha relacionado con adhesividad anormal de las plaquetas y anomalías en la actividad betasintetasa de las plaquetas.
- La disfunción del SNC se manifiesta por retraso intelectual leve o severo; rara vez los pacientes tienen inteligencia normal y el coeficiente de inteligencia promedio es de 80. El retraso motor es una constante. La marcha tiene con frecuencia características de marcha de pato. Se han descrito crisis epilépticas usualmente generalizadas en el 10-15% de todos los casos. Las alteraciones EEG son inespecíficas y consisten en enlentecimiento y a veces descargas de puntas y ondas generalizadas. También son frecuentes desórdenes psiquiátricos como trastornos de personalidad, del comportamiento, depresión episódica y desorden obsesivo compulsivo.

CISTATONURIA

El trastorno metabólico consiste en una deficiencia de la actividad de la enzima gamma-cistationasa. No se ha podido atribuir ninguna manifestación clínica específica a esta deficiencia enzimática. Sin embargo, como los estudios se han sesgado hacia pacientes con trastornos neurológicos se ha sugerido aún de forma no conclusiva, que podría relacionarse con eventos tales como retraso mental, trombocitopenia, acidosis metabólica, acromegalia y trastornos de conducta.

ACIDEMIA PROPIÓNICA

Se debe a la deficiencia de la propionil-CoA carboxilasa, enzima dependiente del cofactor biotina y que cataliza el paso de propionil-CoA hacia D-metilmalonil-CoA.

Propionil CoA es un metabolito intermediario en el que convergen las vías metabólicas de múltiples moléculas, como son timina, uracilo, valina, isoleucina, metionina, treonina, colesterol y varios ácidos grasos.

Usualmente las manifestaciones clínicas son muy tempranas, aparecen en el período neonatal, casi siempre en los cuatro primeros días y consisten en acidosis metabólica muy severa, rechazo a la vía oral, vómito, letargia e hipotonía. Con menor frecuencia ocurren deshidratación, convulsiones y hepatomegalia.

Algunos casos se presentan más tardíamente, en forma de episodios de encefalopatía aguda o de cetoacidosis, con retardo en el desarrollo psicomotor. Las crisis suelen ser precipitadas por estreñimiento, infecciones o incremento en el consumo de proteínas.

El tratamiento no es sencillo y a pesar de éste, se instauran secuelas neurológicas, del tipo crisis generalizadas o focales y retardo mental. Entre quienes sobreviven más tiempo, se observan además distonía, corea muy severa y signos piramidales. Es frecuente encontrar alteraciones en la producción medular de las diferentes líneas o incluso, pancitopenia.

Desde el punto bioquímico, los datos principales consisten en cetoacidosis, incremento en las concentraciones séricas y urinarias de ácido propiónico e incremento en orina de sus derivados metilcitrato, propionilglicina, beta-hidroxipropionato y ácido glicólico. Adicionalmente, en varios pacientes se ha documentado hiperglicinemia, hiperglicinuria e hiperamonemia.

El manejo se centra en la restricción de proteínas y selectivamente de los aminoácidos precursores del propionil-CoA. Se ha planteado el empleo de camitina para reducir los episodios de cetosis y la administración de agentes antimicrobianos para disminuir las bacterias intestinales que normalmente producen propionato.

ACIDEMIA METILMALÓNICA

Trastorno en la conversión enzimática de la L-metilmalonil-CoA en succinil CoA, como consecuencia de defectos en la actividad de la enzima metilmalonil-CoA mutasa, que pueden ser causados por mutaciones en diferentes *loci*. La deficiencia aislada es producida por mutaciones en el gen de la enzima o por mutaciones en alguno de los dos genes responsables de la biosíntesis de su cofactor adenosilcobalamina. En la deficiencia combinada también se afecta la activi-

dad de la enzima metionina sintetasa, que al igual que la mutasa, es dependiente del cofactor cobalamina. En este caso las mutaciones afectan los mecanismos de transporte o de síntesis de la cobalamina, con lo cual se afecta conjuntamente la síntesis de adenosilcobalamina y del cofactor de la metionina sintetasa, la metilcobalamina.

La edad de inicio es variable, depende del tipo de defecto y puede ser tan temprana como las primeras horas de vida. La mayoría de pacientes presentan manifestaciones antes del primer mes. La manifestación más importante es la cetoacidosis metabólica del recién nacido o del lactante. Clínicamente hay letargia, retardo del desarrollo global, vómito recurrente, deshidratación, dificultad respiratoria e hipotonía. Menos frecuentemente hay hepatomegalia y coma. Los principales hallazgos del laboratorio son acidemia y aciduria metilmalonica, cetosis, hiperglicinemia, hiperamonemia, hipoglicemia y alteraciones en la hematopoyesis. El tratamiento se basa en la restricción de proteínas en la dieta, restricción de los precursores del metilmalonato, el empleo de carnitina y de antimicrobianos. La respuesta a la cobalamina solamente se observará en algunos casos con defectos en la síntesis de adenosilcobalamina. Por intercambio aumentado del metilmalonato con carnitina, ésta se depleta y debe ser restituida con suplementos. La disminución de la flora bacteriana también puede ser de utilidad.

ACIDEMIAS GLUTÁRICAS

Se conocen dos tipos:

Tipo I: originada por una deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa. El trastorno suele presentarse entre los 3 y 14 meses. El primer evento puede consistir en un episodio de encefalopatía aguda con distonía y coreoatetosis residuales. Las principales características son irritabilidad, hipotonía y convulsiones. Hay macrocefalia que se puede presentar desde el nacimiento o que se desarrolla rápidamente. Los metabolitos que permiten establecer el diagnóstico son ácido glutárico y ácido 3-OH glutárico, identificables en orina mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas. Las neuroimágenes suelen mostrar atrofia cortical de predominio frontotemporal, observable antes de las manifestaciones clínicas e incluso desde el nacimiento. Se ha propuesto que cuando esos hallazgos se asocian con hipodensidades en los ganglios basales, el diagnóstico es altamente probable.

El tratamiento se basa en la suplencia de carnitina y en el manejo rápido y agresivo de las crisis con líquidos, glucosa e insulina. Este manejo es altamente efectivo y previene las distonías incapacitantes en más del 80% de los casos.

Tipo II: el cuadro clínico es variable y los pacientes se han clasificado en tres grupos:

- 1.- Inicio neonatal con dismorfia
- 2.- Inicio neonatal sin dismorfia
- 3.- Forma leve o de inicio tardío.

La presentación más común se inicia en la infancia con dismorfismo, que consiste en macrocefalia, criptorquidia e hipospadia.

Los pacientes del grupo 1 presentan sus primeras manifestaciones antes de 48 horas de nacidos, con hipotonía, acidosis metabólica, dificultad respiratoria e hipoglicemia sin cetosis. En algunos casos se aprecia un olor desagradable, semejante al de los pies sudados y convulsiones. La mayoría mueren durante la primera semana. Algunas veces los riñones son palpables. La muerte suele asociarse con un cuadro agudo de falla hepática y daño muscular, que condicionan falla respiratoria y coma.

Los pacientes del grupo 2 casi siempre inician sus manifestaciones dentro de las primeras 24 horas. Presentan hipotonía, acidosis metabólica, olor a "pies sudados", hipoglicemia y taquipnea. Cuando sobreviven más allá de la primera semana gracias al tratamiento, desarrollan cardiomiopatía que ocasiona la muerte en los primeros meses. Unos pocos pacientes solamente presentan hipoglicemia durante el período neonatal y posteriormente desarrollan episodios de pseudo Reyé.

Los pacientes del grupo 3 tienen manifestaciones muy variables. Generalmente llegan con episodios intermitentes de hipoglicemia y vómito. En algunos casos hay signos de miopatía y hepatomegalia.

El defecto molecular consiste en una función alterada de la flavoproteína de transferencia de electrones o de la flavoproteína transportadora de electrones, ubiquinona oxidoreductasa.

Los hallazgos bioquímicos consisten en acidosis metabólica con brecha aniónica amplia, hiperamonemia leve a moderada, hipoglicemia sin cetosis, elevación del ácido láctico. Algunas veces la cromatografía de capa fina en orina muestra aminoaciduria generalizada

con incremento de las bandas de prolina e hidroxiprolina. El estudio de ácidos orgánicos en orina revela diferentes combinaciones de ácidos de cadena corta, tales como isovalérico, isobutírico, 2-metilbutírico, glutárico, etilmalónico, 3-hidroxisovalérico entre otros; y los ácidos dodecanediólicos isovalerilglicina, isobutirilglicina y 2-metilbutirilglicina.

El tratamiento ofrece alguna utilidad en aquellos casos con manifestaciones más leves y casi ninguna en los más graves. Se basa en una dieta con restricción de lípidos y de proteínas y suplencia de riboflavina y carnitina.

7.- ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

GALACTOSEMIA

En el metabolismo de la galactosa participan 3 enzimas:

- Galactoquinasa que convierte la galactosa a galactosa 1 fosfato.
- Galactosa -1- fosfato uridil transferasa que convierte galactosa - 1 - fosfato en UDP galactosa.
- Epimerasa que transforma este compuesto en UDP glucosa.

La deficiencia de alguna de estas enzimas ocasiona galactosemia. Como en el caso de otras enfermedades hereditarias hay numerosas variantes alélicas de cada deficiencia enzimática.

La deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa es la causa más común de galactosemia y se denomina galactosemia clásica. Su deficiencia se manifiesta en las primeras semanas de vida, con rechazo a la vía oral, vómito, letargia, edema cerebral (*pseudotumor cerebri*), hipotonía, pérdida de peso y diarrea. Se produce disfunción hepática con ictericia, hepatomegalia, hipoglicemia, hipoprotobinemia y adicionalmente disfunción renal con edema, aminoaciduria generalizada, proteinuria y acidosis. Si no se inicia temprano el tratamiento el paciente muere y si sobrevive presenta retardo mental, cirrosis y cataratas. Existe gran susceptibilidad a la sepsis por *E. Coli*. El tratamiento consiste en retirar la galactosa de la dieta con lo cual se

logra el control de las manifestaciones agudas, pero no de varios de los efectos adversos de largo plazo. Se desconoce la relación entre la anormalidad metabólica y la condición neuropatológica. La enzima está presente en el cerebro en bajas concentraciones. Los estudios realizados en cerebros de ratas no muestran un sitio específico de actividad. No hay explicación para los efectos tóxicos de la acumulación de galactitol. Hay una gran variedad y amplia distribución de las lesiones acompañantes.

Se ha demostrado degeneración de las neuronas corticales, con despoblación neuronal y degeneración espongiiforme en grado variable en diferentes áreas. Hay cambios pigmentarios leves en las neuronas supervivientes, satelitosis perineuronal e hipertrofia leve y difusa de las células microgliales, así como esclerosis y atrofia de la sustancia blanca. Los cambios de los ganglios basales son severos y se manifiestan por acumulación densa de material que contiene hierro y pigmento que no contiene hierro en la zona reticular de la sustancia *nigra* y el *globus pallidus*. La histoquímica demuestra la presencia de lipoproteínas y polisacáridos en el pigmento. El pigmento acumulado se acompaña de degeneración neuronal en la sustancia *nigra* y desmielinización del *globus pallidus*. Hay cuerpos eosinofílicos en el tálamo, rosados brillantes y hialinos que miden de 30 a 150 micrómetros de diámetro, que son muy similares a los cuerpos esferoides que se presentan en la distrofia neuroaxonal infantil y en algunas condiciones de deficiencia inducida de vitamina E.

La fibrosis de astrocitos es pronunciada en los núcleos dentados con degeneración de las células de Purkinje de la corteza cerebelar. Hay una reacción neuroglial tipo II Alzheimer, reacción que ocurre en muchas áreas de la médula, sustancia gris cerebral y cerebelo.

El déficit de epimerasa es muy poco frecuente y la sintomatología es similar a la de la forma clásica.

En la galactosemia por deficiencia de galactoquinasa el síntoma sobresaliente son las cataratas y puede ser la única manifestación. En algunos casos se ha documentado edema cerebral (*pseudotumor cerebri*).

En la galactosemia severa es posible hacer el diagnóstico temprano y comenzar el tratamiento oportunamente, mejorando el pronóstico neurológico en la mayoría de sus aspectos, pero no el pronóstico a largo plazo para problemas como la falla ovárica y los problemas en el lenguaje.

Para detectar la presencia de azúcares como fructosa, galactosa, pentosa o glucosa se utiliza la prueba de Benedict o de azúcares reductores en la orina, que es positiva con cualquiera de esos azúcares.

La galactosa se identifica mediante pruebas cuantitativas y semicuantitativas ampliamente difundidas como son la cromatografía de capa fina y el inmunoanálisis.

El diagnóstico se confirma mediante los ensayos de actividad enzimática.

La base del tratamiento consiste en evitar el consumo de leche y productos lácteos. La restricción de lactosa en el paciente y la madre embarazada se extiende al tomate, papaya, sandía, dátiles. Muchos productos con frecuencia contienen leche en polvo, como salchichas, pan, pastas, preservativos y colorantes alimenticios. La lactosa se usa como relleno en medicamentos y endulzantes artificiales. Algunos vegetales contienen fuentes potenciales de galactosa como la refinosa y estaquinoso. Aunque estas dos sustancias están presentes en la leche de soya, no liberan galactosa.

Se ha utilizado un inhibidor de aldosa reductasa para prevenir las cataratas. El ácido fólico aumenta la actividad transferasa y la uridina aumenta la transformación de galactosa. El tratamiento es de por vida.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

Déficit de fructosa 1,6 difosfatasa

Se trata de una condición grave cuyas manifestaciones aparecen casi siempre antes de los seis meses y en más de la mitad de los casos, entre el primero y el cuarto días de vida. Se producen crisis de hiperventilación, apnea, hipoglicemia, cetosis y acidosis láctica precipitadas por el consumo de fructosa o de sucrosa. Estas crisis suelen ser letales para el neonato. En pacientes controlados con dieta, los episodios tardíos se desencadenan por el ayuno y por infecciones intercurrentes. La ingesta de sucrosa o fructosa ocasionan hipoglicemia, convulsiones y choque. La fructosa se identifica mediante la reacción de Selliwanoff y azúcares reductores en orina. Se debe eliminar la fructosa de la dieta.

Déficit de fructosa 1 fosfato aldolasa

La deficiencia de la enzima hepática, fructosa-1-fosfato-aldolasa produce la intolerancia hereditaria a la fructosa,

con acumulación de fructosa-1 en el hígado y riñones. Los fibroblastos de estos pacientes consumen menos glucosa, producen menos lactato y contienen menos glucógeno. Se hereda en forma autosómica recesiva. Los pacientes presentan actividad muy reducida de la aldolasa B que cataboliza la fructosa-1-fosfato. La aldolasa C y la A son normales. El defecto se hace evidente en hígado pero también está presente en mucosa de yeyuno y corteza de riñón.

Los síntomas y signos aparecen después de 30 a 60 minutos de la ingestión de fructosa, leche endulzada con azúcar o de frutas y vegetales. Se presentan náuseas, vómito, diaforesis, palidez, temblor, letargia y eventualmente espasmos o crisis epilépticas.

Si no se realiza la exclusión de fructosa y sucrosa de la dieta, se presenta pobre ganancia de peso, ictericia, hepatomegalia, tendencia al sangrado, edemas, ascitis y falla tubular renal proximal.

El hallazgo principal es la presencia de fructosuria. Puede comprobarse el diagnóstico con el Test de fructosa, que consiste en la administración intravenosa de fructosa 0,1 a 0,2 mg/kg, con precaución de hipoglicemia.

El diagnóstico definitivo se hace con biopsia hepática para identificar la deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa.

Tan pronto se sospeche la enfermedad se deben eliminar todas las fuentes de fructosa, incluyendo los alimentos que contengan sucrosa y sorbitol. Las fuentes principales de fructosa son las frutas como manzanas, peras, uvas y algunos vegetales como zanahorias y remolachas. Debe verificarse la presencia de fructosa en medicamentos y fórmulas alimenticias.

Aún con adecuado tratamiento, los niños pequeños, por razones no claras, muestran hepatomegalia durante meses o años.

8. ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO

El glucógeno es la forma de almacenamiento de glucosa en tejidos como hígado, músculo y riñón donde es usado como fuente de energía. La cantidad de glucógeno almacenado en el hígado de una persona normal es del 6% de peso, mientras que en el músculo

podemos encontrar un 2% por peso de tejido húmedo. En una enfermedad de depósito la cantidad de glucógeno almacenado puede ser tres o cuatro veces la normal, lo que hace que la célula donde se almacena se dañe y el órgano se aumente de tamaño.

El glucógeno se sintetiza y degrada principalmente en el citoplasma de la célula por acción de varias enzimas. El glucógeno que se acumula en los lisosomas es degradado por la enzima maltasa ácida. La deficiencia de cualquiera de estas enzimas ocasiona enfermedades por depósito de glucógeno o glucogenosis; algunas son de predominio hepático y otras de predominio muscular.

Cualquiera de las enzimas involucradas en el metabolismo del glucógeno, puede ser mutante y ocasionar

enfermedades caracterizadas bioquímicamente por glucógeno alterado en cantidad o en calidad.

Las manifestaciones clínicas varían con el tipo de glucogenosis, las cuales se han clasificado numéricamente de acuerdo con el orden cronológico en que han sido documentadas.

Cuando el compromiso es de predominio hepático las manifestaciones más relevantes son hipoglucemia y hepatomegalia. Cuando predomina la alteración a nivel muscular las manifestaciones más importantes son calambres, intolerancia al ejercicio, fatigabilidad muscular y debilidad progresiva.

TIPO	NOMBRE COMUN	EPÓNIMO	PRINCIPALES TEJIDOS AFECTADOS	DEFECTO ENZIMÁTICO	HERENCIA
I	Hepatorrenal	Enfermedad de Von Gierke	Hígado, riñón, intestino, eritrocitos y leucocitos	Glucosa-6-fosfatasa	Autosómica recesiva
II	Glucogenosis generalizada	Enfermedad de Pompe	Todos los tejidos, principalmente corazón y músculo (hígado, SNC, leucocitos)	Maltasa ácida alfa 1,4 glucosidasa	Autosómica recesiva
III	Dextrinosis límite	Enfermedad de Cori	Generalizada, o hígado, hígado y músculo, hematíes y leucocitos	Amilo-1,6-glucosidasa desramificante	Autosómica recesiva
IV	Amilopectinosis	Enfermedad de Andersen	Principalmente hígado, también bazo, corazón y músculo	Enzima ramificante	Autosómica recesiva
V	Deficiencia de fosforilasa muscular	Síndrome de McArdle	Músculo	Fosforilasa muscular	Autosómica recesiva
VI	Deficiencia de fosforilasa hepática	Enfermedad de Hers	Hígado	Fosforilasa A hepática	Autosómica recesiva
VII	Fosfofructoquinasa muscular	Enfermedad de Tarui	Músculo y eritrocitos	Fosfofructoquinasa muscular	Autosómica recesiva
VIII	Deficiencia de fosforilasa quinasa hepática		Hígado	Fosforilasa B quinasa	Ligada al sexo

Características de las enfermedades por almacenamiento de glucógeno.

En www.neuropeditria.net, usted encuentra los temas de las ediciones anteriores:

- MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS
- EVENTO CEREBRO VASCULAR EN NIÑOS
- ATAXIA
- ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL NIÑO HIPOTÓNICO
- MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

9. OTRAS ENTIDADES

(I.) TRASTORNOS MITOCONDRIALES

El genoma mitocondrial humano es una doble cadena de 16569 pares de bases, circular, sin histonas ni intrones. Está encargado de codificar la mayoría de las proteínas de cadena respiratoria, lo restante es codificado por el DNA nuclear.

Las 2 cadenas de mtDNA son una pesada (H-cadena) que codifica 12 de los 13 polipéptidos mitocondriales y 14 de los 22 tRNA, así como los 2 rRNA; y una liviana (L-cadena).

Todo el DNA codifica para proteínas. Las únicas zonas no codificadoras son el asa de desplazamiento (asa-D) que origina la replicación de la cadena H y los promotores para la transcripción de ambas cadenas.

El genoma mitocondrial tiene características únicas :

- **Trasmisión materna :** el óvulo trasmite las mitocondrias al oocito y la parte media del espermatozoide no entra durante la ovulación.
- **Poliploidia :** cada célula humana tiene millones de mitocondrias, las cuales, durante la división son distribuidas aleatoriamente a las células hijas. Cuando las células contienen un solo mtDNA se denomina homoplasma, pero debido a la alta tasa de mutación, la composición del mtDNA varía formando la heteroplasma.
- **Alta tasa de mutación :** debido a la falta de histonas y la cercanía del mtDNA con la pared donde se realiza la fosforilación oxidativa, está expuesto a gran cantidad de radicales de oxígeno que causan mutaciones. El número de pares de bases estimado de diferencia entre 2 mtDNA es de 9.5 a 66. La herencia materna, la segregación mitótica y la ausencia de recombinación hacen que el periodo inicial de heteroplasma se pierda y se genere una homoplasma en el linaje materno.

OXPHOS (Fosforilación oxidativa) consta de 5 complejos enzimáticos lípido-proteicos localizados en la membrana interna de la mitocondria. Contienen coenzima Q10, hem, hierro, sulfuro y cobre ligados a las proteínas.

Los complejos I y II transportan los electrones del metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos a la coenzima Q10. El I, III y IV usan la energía de la transferencia de electrones produciendo un gradiente de protones que usa el complejo V para transformar el ADP en ATP, que sale al citoplasma por medio de la traslocasa de nucleótidos de adenina.

Teniendo en cuenta estos principios, las enfermedades mitocondriales son de trasmisión materna y por su implicación en el metabolismo, las manifestaciones clínicas generales son diversas :

Neurológicas

- Ptosis, oftalmoplejia
- Intolerancia al ejercicio, fatiga, miopatía
- Ataxia, convulsiones, mioclonías
- Neuropatía óptica, ACV
- Sordera neurosensorial
- Demencia, neuropatía periférica
- Cefalea, distonía, mielopatía
- EEG : Irritación focal, actividad punta-onda, hipsarritmia.

Manifestaciones sistémicas

- Cardiomiopatía, defectos de conducción cardíaca
- Talla baja
- Catarata, retinopatía pigmentaria
- Acidosis metabólica
- Náuseas, vómito
- Hepatopatía, nefropatía
- Pseudo-obstrucción intestinal
- Pancitopenia, anemia sideroblástica
- Diabetes Mellitus, disfunción pancreática exocrina
- Hipoparatiroidismo

Aproximación

El enfoque inicial de las enfermedades mitocondriales se inicia con :

1. Historia familiar : patrón de trasmisión mendeliano o materno
2. Valoración del fenotipo y examen físico
3. Pruebas metabólicas : aminoácidos en orina y ácidos grasos en sangre y orina, carnitina, acilcarnitina (incluyendo tamizaje inicial de glucosa, gases, amonio, urea, transaminasas,

electrolitos) y estudio en LCR, relación lactato/ piruvato >20. La recolección en orina se hace en 24 horas y las muestras de sangre tomadas después del ayuno nocturno

4. Biopsia de músculo esquelético: histoquímica o microscopia electrónica, enzimas OXPHOS: alteraciones en tamaño y forma de las mitocondrias.
5. Estudio de fibroblastos (oxidación de palmitato y miristato que disminuye)
6. Estudio genético para mutaciones específicas mtDNA

Clasificación

Según el patrón de mutación se pueden clasificar en:

- Rearreglos del mtDNA: una simple delección o duplicación se amplifica durante la segregación y replicación posterior. Generalmente se localizan al terminar el asa-D generando especies traslacionalmente incompetentes.
- Mutaciones puntuales: mutaciones *de novo* con alta conservación, segregación, correlación con la heteroplasmia y fenotipo, patrón familiar. Se pierde el 80-90% de la función.
- Defectos en la señalización núcleo-mitocondrial: se altera el DNA nuclear y los genes responsables de la eliminación de las especies anormales de mtDNA, así como alteraciones en las otras proteínas de la OXPHOS.

A continuación se describen algunas características de las entidades específicas:

REARREGLOS DEL MTDNA

- Síndrome de Keams-Sayre: ptosis, oftalmoplejia y fibras rasgadas. Manifestaciones clínicas desde la lactancia con cardiomiopatía, defectos de conducción, diabetes mellitus, ataxia, ceguera y neurodegeneración. 70% de rearreglo. Hallazgos histológicos de espongirosis en sustancia blanca de cerebro, cerebelo y sustancia gris del tallo con calcificaciones del globus pallidus
- Síndrome de Pearson: variante atípica del Síndrome Keams-Sayre con anemia, leucopenia y trombocitopenia, así como disfunción exocrina pancreática.

- Oftalmoplejia Progresiva Externa Crónica: ptosis, oftalmoplejia y fibras rasgadas asociado a debilidad y fatiga en músculos proximales e intolerancia al ejercicio. Se presenta con un 40% de rearreglos y algunas mutaciones puntuales como 3243 A-G, 3256 C-T, 5692 A-G y 5703 A-G. Inicio en la adolescencia.

MUTACIONES PUNTUALES

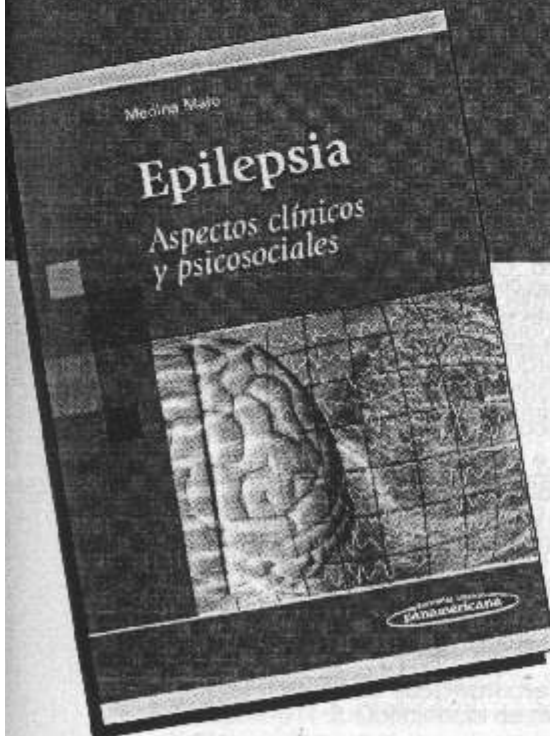
- MERRF: Epilepsia mioclónica y enfermedad de fibras rojas rasgadas (aumento en el número de mitocondrias en el sarcolema). Inicio desde la infancia, asociado a ataxia y ocasionalmente convulsiones generalizadas, demencia, degeneración corticoespinal, neuropatía periférica, atrofia óptica, miopatía, disfunción tubular renal, cardiomiopatía, acidemia láctica más hiperalaninemia. Mioclonías en reposo que aumentan con el movimiento. Asociado en un 80-90% a mutación 8344 A-G, otra es 8356 T-C.
- MELAS: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares ECV. Aparición a cualquier edad. Miopatía, ataxia, cardiomiopatía, diabetes mellitus, alteraciones túbulo renal proximal, acidosis láctica mas hiperalaninemia. Mutación 3243 A-G, 3252 A-G, 3271 T-C. Generalmente las lesiones cerebrales son focales localizadas en los lóbulos parieto-occipitales manifestándose con cefalea recurrente y vómito. Se cree que es secundario a aumento de la actividad de la succinato deshidrogenasa en la pared de las arterias intramusculares o a la marcada proliferación de mitocondrias mutantes.
- LEIGH: Encefalopatía necrotizante con compromiso de pares craneanos, alteraciones respiratorias y ataxia. RNM con señales hiperintensas bilaterales en el T2 en ganglios basales, cerebelo y tallo. Compromete complejos I, IV y V. Puede asociarse a retinopatía pigmentaria (70-90% mtDNA mutante) con atrofia olivopontocerebelosa, neuropatías motoras y sensitivas, parálisis y lactacidemia. Mutación 8993 T-G y 8993 T-C
- NARP: parálisis neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa. Inicio en la edad adulta. Mutación 8993 T-G. Cuando el porcentaje mutado es mayor del 95% se manifiesta como LEIGH.

- LHON : neuropatía óptica hereditaria de Leber. Atrofia óptica bilateral central con pérdida aguda o subaguda de la vision, síndrome de preexcitación cardíaca. Mayor penetrancia en hombres que en mujeres e inicio a los 20-30 años. Mutación 3460 G-A, 11778 G-A y 14484 T-C.
- MNGIE: desorden mioneurogastrointestinal y encefalopatía. Autosómico recesivo caracterizado por oftalmoplejia progresiva externa, demencia con leucodistrofia, miopatía, neuropatía periférica y compromiso del tracto gastrointestinal (diarrea, malabsorción y pérdida de peso con función pancreática normal). A la histología se observa engrosamiento de la pared intestinal con fibrosis de la serosa y submucosa. Lactato elevado. Mutación en el cromosoma 22q13.32qter con pérdida de la función de la timidina fosforilasa.

- Acidosis Láctica Congénita: Se presenta acidosis láctica desde el nacimiento con vómito, letargia, taquipnea, hipotonía. Se encuentran niveles elevados en LCR con hiperintensidades frontales en la RNM. La piruvato deshidrogenasa y la gluconeogénesis se alteran. Responde al tratamiento con dicloroacetato el cual bloquea la piruvato deshidrogenasa carboxikinasa.

ALTERACIONES EN LA SEÑALIZACIÓN NÚCLEO-MITOCONDRIAL

- Alteraciones cualitativas : Múltiples deleciones familiares mtDNA. Pueden ser autosómicas dominantes o recesivas, se manifiestan como oftalmoplejia o cardiomiopatía severa. Cromosoma 10q y 3p.



Medina Malo

Epilepsia

*Aspectos clínicos
y psicosociales*

**La salud,
nuestro proyecto
editorial**

Editorial Médica Internacional Ltda.

La epilepsia vista desde un aspecto no solamente biológico sino psicológico y social nos ofrece un panorama completamente diferente a lo que estamos acostumbrados a encontrar en los textos de medicina.

El hecho de considerar a un paciente de una forma integral, como una persona y una familia que hacen parte de un grupo social, con su carga de angustia, sus necesidades, sus expectativas, es decir su problemática individual y única, hacen que este libro se constituya en un referente obligado para todas las personas que en algún momento de su vida se ven enfrentadas al manejo de esta patología ya sea por su profesión o por circunstancias personales.

El mensaje que este libro pretende llevar, a través de los aportes de un selecto grupo de colaboradores coordinados por el doctor Medina Malo, es que la epilepsia es un síntoma de una alteración, que se puede controlar y que el paciente bien manejado puede llegar a tener una buena calidad de vida.

1ª. Edición 2004

17 x 24 cm. - 520 páginas

Tapa dura - Ilustraciones a color

Cra. 7ªA #69-19 Tel. 3145014 - 3454508 - ventasmp@medicapanamericana.com.co

www.medicapanamericana.com

- Alteraciones cuantitativas: depleciones mendelianas del mtDNA con las siguientes manifestaciones:

1. Hepatopatía infantil fatal
2. Miopatía congénita fatal (con o sin Fanconi)
3. Miopatía tardía infantil de inicio al año de edad (fallecen a los tres años)

(II.) ENFERMEDADES PEROXISOMALES

Los peroxisomas son organelos encargados de la oxidación independiente de camitina de los ácidos grasos de cadena muy larga. En la incorporación de estos al organelo se emplean por lo menos 13 proteínas que interactúan con receptores específicos, para luego ser metabolizados por un complejo enzimático. Las alteraciones se clasifican en dos grupos principales:

- Alteraciones en la biogénesis: alteraciones en la proteína que interactúa con el receptor (tripéptido C terminal: PTS-1 o señal 9 aminoácido: PTS-2). Esto genera espacios en la membrana peroxisomal por déficit proteico o fantasmas peroxisomales.
- Alteraciones en el complejo enzimático bien sean simples o múltiples.

ALTERACIONES EN LA BIOGÉNESIS

- Enfermedad de Zellweger: síndrome cerebrohepatorrenal. Localización en mapeo: 2p15, Cromosoma 1, 7q21-q22, 6q23-q24. Los defectos enzimáticos son: alteración de la dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa, beta oxidación de ácidos grasos, oxidasa de ácido fitánico, degradación de ácido piperólico y procesamiento de intermediarios de los ácidos biliares. En los paraclínicos se refleja elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga C:26, elevación en LCR y suero de ácido piperólico, aumento en orina de p-hidroxi-fenil lactato, incremento de los plasmalógenos, ácido fitánico y pristánico. Es una entidad autosómica recesiva con una incidencia 1:100000, el complejo alterado es codificado por los genes PEX1 y 6.

Clínicamente su fenotipo presenta hipertelorismo, frente prominente, epicanto con alteración en el desarrollo de cara, cráneo, ojos y oídos. Hipotonía, retardo mental, arreflexia, degeneración tapetoretinal, sordera neurosensorial, hepatomegalia, miopatía, RCIU, retardo en el desarrollo psicomotor y quistes renales. En la RNM se observa alteración en la mielinización, paquigiria y polimicrogria de predominio en zonas prerolándicas y presilvianas.

- Enfermedad de Refsum-Infantil: enfermedad por depósito de ácido fitánico. Mapeo genético: 8q21.1, 7q21-q22. Complejo PEX 1 y 2. Hay déficit en la actividad de acil-CoAdihidroxiacetona fosfato aciltransferasa, con ausencia de peroxisomas en los tejidos. En los paraclínicos se documenta elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga, ácido di y trihidroxicolestanoico y ácido piperólico. Clínicamente se manifiesta como retardo en el desarrollo, retardo mental, hepatomegalia, cambios esqueléticos con dismorfismo facial, retinitis pigmentosa, sordera neurosensorial, osteoporosis e hipercolesterolemia.
- Adrenoleucodistrofia neonatal: mapeo genético: 2p15, Cromosoma 1, 12p13.3, 7q21-q22. Causado por mutaciones en el receptor PTS1, PEX1, y peroxinas 10 y 13. Trasmisión autosómica recesiva y ocasionalmente ligado al X. En laboratorio se detecta aumento de ácidos grasos de cadena muy larga y de ácido piperólico. Clínicamente se manifiesta como dolicocefalia, frente prominente, exotropía, catarata bipolar, epicanto, puente nasal amplio, paladar arqueado, implantación baja de las orejas, convulsiones, retardo en el desarrollo neurológico con regresión al año de edad, muerte súbita e infecciones respiratorias. A diferencia del Zellweger no presenta quistes renales, fontanela muy amplia, ni calcificaciones cartilaginosas. En esta entidad no se encuentran peroxisomas hepáticos los cuales son patognomónicos del Zellweger.

1. Desórdenes enzimáticos simples

- Adrenoleucodistrofia: enfermedad de Addison y esclerosis cerebral. Mapeo genético: Xq28. Patrón de trasmisión recesivo ligado al X. Alteración en la proteína de la adrenoleucodistrofia,

que es un transportador peroxisomal unido a ATP que introduce la sintetasa CoA de ácidos grasos de cadena muy larga. Se asocia a mutaciones *missense* (proteína hipofuncional), *nonsense* (codón de terminación prematuro), deleciones e inserciones. Algunas son 1258 G-A, 1451 C-G, 1551 C-G, 1776 C-T y 1638 C-T. Esto lleva a acumulación de ácidos grasos saturados de cadena larga 24-30, carbonos en la sustancia blanca cerebral y adrenales, lo cual interfiere con la mielinización y esteroidogénesis respectivamente. En laboratorio se detectan altos niveles de ácidos grasos saturados no ramificados C:26, ésteres de colesterol, alteración C26/C22 y depósitos en cultivos de fibroblastos. Su detección en familias se puede hacer prenatalmente en cultivo de vellosidades coriónicas o amniocitos. La severidad de la enfermedad, no depende de los niveles séricos de lípidos, sino de la heteropicnosis (inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en las mujeres). Mediante estudios de la monocromacia de conos azules de la entidad, se localizó la mutación en la región pericentromérica, donde se encuentra el gen del color, encontrando rearrreglos en banda.

Clinicamente se manifiesta con insuficiencia adrenal, paraparesia espástica progresiva secundaria a compromiso autoinmune degenerativo, ataxia troncular, hipogonadismo, ausencia de control de esfínteres e impotencia. Por los hallazgos de anticuerpos antitiroideos, antimucosa gástrica y músculo liso asociado a estos pacientes se consideró que la terapia con inmunoglobulinas podría ser efectiva, sin lograr resultados. Lo mismo se intento con el "aceite de Lorenzo" (gliceriltrierucato y aceite de trioleato) sin efectividad demostrada.

- Adrenomieloneuropatía: adrenoleucodistrofia de inicio en la edad adulta. Cuadro desmielinizante que se detecta con insuficiencia adrenal en momentos de stress.
- Enfermedad de Refsum-Adulto: Neuropatía hereditaria motora y sensorial IV. Mapeo genético 10pter-p11.2. Deficiencia de oxidasa de ácido fitánico (fitanoil CoA hidroxilasa). Inicia de los cuatro a siete años. Se detectan niveles altos de ácido fitánico (resultado del metabolismo del fitol el cual se encuentra extracorporalmente y se ingiere con el café, espinaca o nueces) y ácido pristánico, así como albúmina de 100 a 600 mg/dl en LCR.

Clinicamente se manifiesta como retinitis pigmentosa, polineuropatía crónica intermitente y signos cerebelosos. También ceguera, ictiosis, displasia epifisiaria, falla cardíaca, miosis, anosmia y acortamiento de metatarsianos. Histológicamente se observa polineuritis hipertrofica intersticial (en cebolla) y degeneración de núcleos y tractos fibrosos en el tallo cerebral.

Se ha intentado tratamiento con dietas libres de clorofila, ácido fitánico y fitol, así como plasmaféresis con mejoría clínica.

2. DEFECTOS ENZIMÁTICOS MÚLTIPLES

- Condrosplasia Rizomiélica Punctata Tipo I: Mapeo Genético : 6q22-q24. Es una alteración en el receptor PTS-2, que se manifiesta con reducción en la actividad oxidativa del ácido fitánico con elevación en los niveles séricos, defecto en la síntesis de plasmalógenos, presencia de una forma no procesada de tiolasa peroxisomal, deficiencia en la acil-dihidroxiacetonafofato sintetasa y trasferasa. Desorden ligado a X que clínicamente se muestra con calcificaciones puntiformes en el cartílago hialino, acortamiento rizomélico de las extremidades (húmero y fémur), fusión coronal de las vértebras, contracturas articulares, catarata congénita, ictiosis y retardo mental severo. Los niveles de ácido fitánico son 10 veces mayores de lo normal al año de edad. La nariz en sable, secundaria al compromiso de huesos faciales se observa en el 40% de los casos. A nivel cerebral produce microencefalia con mielinización normal, polimicrogiria, disminución de tamaño del tálamo y ganglios basales con pérdida severa de las células de purkinje en cerebelo. Así mismo, se puede acompañar de hipoplasia pulmonar y poliesplenía. Generalmente fallecen en los primeros meses según el grado de compromiso enzimático.
- Condrosplasia Rizomiélica Punctata Tipo II: Déficit selectivo de dihidroxiacetonafofato aciltrasferasa. Clínicamente similar al tipo I con depresión del puente nasal, acortamiento rizomélico, infecciones recurrentes, hipotonía y microcataratas.
- Condrosplasia Rizomiélica Punctata Tipo III: Mapeo Genético: 2q31. Déficit selectivo de

acildihidroxiacetona fosfato sintetasa. Generalmente es autosómica recesiva, pero en ocasiones puede ser recesiva ligada a X. Bioquímicamente muestra una reducción del 90% en los niveles de plasmalógenos conservando el resto de funciones peroxisomales incluyendo la ruptura de ácidos grasos de cadena muy larga, oxidación de ácido fitánico y acilación de dihidroxiacetona fosfato normales. Fenotípicamente es similar al tipo I con desarrollo psicomotor temprano normal y posterior regresión.

(III) TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE PURINAS Y PIRIMIDINAS

El metabolismo de las bases que componen el DNA Y RNA genera una serie de metabolitos cuya acumulación anormal se manifiesta clínicamente en forma severa. El principal trastorno es el Síndrome de Lesch-Nyhan, sin embargo se presentan otras manifestaciones que se describen a continuación.

- Síndrome de Lesch-Nyhan : Mapeo Genético : Xq26-q27.2. Mutación en el gen que codifica la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, con una actividad residual menor del 1.5%. Herencia ligada al X. Bioquímicamente se manifiesta con aumento en la conversión de metabolitos a ácido úrico. A nivel cerebral se ha demostrado función anormal de la dopamina, con reducción, tanto de los niveles por déficit de la tirosina hidroxilasa, como de su unión a los transportadores, en los núcleos estriado, caudado y putamen, así como en las terminales nerviosas y cuerpos celulares. Esto se manifiesta clínicamente con coreoatetosis, espasticidad, disartria, retardo mental, automutilación y alteraciones psiquiátricas. Así mismo, se presenta con cálculos renales. Se puede realizar detección prenatal con pruebas autoradiográficas para actividad de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa en células obtenidas por amniocentesis.
- Síndrome de Kelley-Seegmiller : deficiencia parcial de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa con actividad mínima enzimática del 8%. Se manifiesta clínicamente con cuadro secundario a sobreproducción de ácido úrico, con cálculos renales, nefropatía y obstrucción renal. Después de la pubertad se puede asociar a gota.

- Actividad de Hipoxantina Guanina Fosforribosiltransferasa entre 1.5-8 % : Se manifiesta clínicamente con sobreproducción de ácido úrico y disfunción piramidal y extrapiramidal.

(IV) TRASTORNOS EN EL CICLO DE LA ÚREA

El más importante hallazgo de laboratorio es la hiperamonemia, asociado con vómito inexplicable, letargia y encefalopatía. A diferencia de las otras enfermedades metabólicas no se asocia con acidosis metabólica. En neonatos es importante hacer diagnóstico diferencial de la Hiperamonemia Transitoria del Recién Nacido, en la cual, generalmente, los niveles superan los 1000umol/lit en las primeras 24 horas de vida en prematuros. Se asocia con patología pulmonar y coma hiperamonémico.

El tamizaje inicial en el cual se excluye acidosis metabólica. Se realizan aminoácidos plasmáticos así :

- Citrulina (-) y ácido orótico urinario bajo: déficit de carbamil fosfato sintetasa.
- Citrulina (-) y ácido orótico urinario elevado: déficit de ornitina tras carbamilasa.
- Citrulina (aum) y ácido arginosuccínico (+): aciduria arginosuccínica
- Citrulina (+) y ácido arginosuccínico (-) : citrulinemia

ACIDURIA ARGINOSUCCÍNICA

Déficit en la arginosuccinilcoilisasa. Se encuentra en el cromosoma 7. Se aumentan los niveles de amonio, ácido arginosuccínico y citrulina. En patología se encuentra esteatosis hepática, con alteración en la mielinización y vacuolización.

Clínica

Neonato: pobre succión, letargia, convulsiones, muerte

Lactante: retardo mental, ataxia, convulsiones, tricornexis nodosa, hepatomegalia.

Escolar: ataxia sin retardo mental ni convulsiones.

Tratamiento

Se ha observado efectividad con la hemodiálisis en casos de aumentos marcados de la úrea con com-

promiso del estado mental. A largo plazo se disminuye la ingesta de proteínas a 1.2-2 gr/kg/d, se puede administrar L-arginina a 0.4-0.7gr/kg/d. Se contraindica el uso de ácido valproico por sus efectos hiperamonémicos.

CITRULINEMIA CLÁSICA TIPO I

I: Mapeo genético : 9q34. Déficit de arginosuccinico sintetasa. Trasmisión autosómico recesiva. Se manifiesta con insomnio, enuresis, alteraciones en el sueño, diaforesis y terrores nocturnos, vómito recurrente (nocturno), diarrea, temores, confusión postprandial, letargia, convulsiones, delusiones, alucinaciones y coma. Los pacientes ingieren comidas ricas en arginina como maní, frijol y arveja, reflejando el déficit de este aminoácido. Manifestación en el primer año de vida.

Laboratorio

Aumento de citrulina en orina, suero y LCR, elevación de ácido orótico.

Disminución de la actividad de ASS en hígado, riñón y fibroblastos cultivados.

Tratamiento

Se ha postulado el fenilbutirato de Na con respuesta adecuada. El haloperidol esta contraindicado en estos pacientes, así como el ácido valproico por producir hiperamonemia.

CITRULINEMIA INICIO-ADULTO TIPO II

Mapeo genético 7q21.3. Mutación en el gen SLC25A13. Manifestaciones clínicas iguales al tipo I, asociado a alteraciones en el comportamiento, desorientación y coma. Fallecen por edema cerebral después del inicio de las manifestaciones clínicas. Se origina degeneración hepatocerebral crónica recurrente.

CITRULINEMIA NEONATAL TIPO II

Mapeo genético: 7q21.3. Mutación en el gen SLC25A13. Origina colestasis intrahepática severa, cohrmetioninemia o hipergalactosemia. Los niveles de tronina, lisina, tirosina y arginina son 2 a 4 veces los normales. Fallecen por falla hepática o encefalopatía en el período neonatal sin tratamiento.

Se ha encontrado respuesta clínica con fórmulas sin lactosa o con triglicéridos de cadena media.

DÉFICIT DE ORNITINA TRASCARBAMILASA

Mapeo genético : Xp21.1. Error del metabolismo ligado al X. La mayoría de los casos presentan un déficit completo de ornitina trascarbamilasa. El grado de penetrancia depende de la heteropicnosis. Se puede manifestar en el período neonatal cuando se producen alteraciones estructurales en los dominios funcionales en el interior de la proteína, o iniciar de forma mas tardía cuando se producen mutaciones en la superficie de la proteína. Se han detectado mutaciones *missense*, *nonsense* o en el marco de lectura.

Su incidencia es de 1 a 80000 nacimientos en Japón. La ornitina trascarbamilasa es una enzima de la matriz mitocondrial, homotrimérica, la cual se expresa únicamente en el hígado. Se sintetiza en el citoplasma como preproteína la cual es clivada para su ingreso a la mitocondria.

Clínica

Se manifiesta con encefalopatía, degeneración grasa visceral, transformación de los astrocitos secundaria a la hiperamonemia. Los neonatos son normales pero con las horas manifiestan irritabilidad, vómito y letargia. La clínica puede aparecer desde la semana hasta los 6 años con irritabilidad extrema, vómito episódico y letargia, rechazo a la ingesta de proteínas, ataxia, coma, retardo en el crecimiento y convulsiones. Inician generalmente con la introducción de la alimentación complementaria.

El acido valproico en estos pacientes causa falla hepática aguda.

Laboratorio

Aumento ácido orótico, 5-(15)N-glutamina y amonio.

Tratamiento

Dietas bajas en proteínas, suplementos de arginina.

DÉFICIT DE CARBAMIL FOSFATO SINTETASA

Se manifiesta desde el período neonatal con hipo o hipertonia, letargia, vómito y convulsiones. Origina alteraciones en el SNC con ulegiria, e hipomielinización de núcleos semiovais y del tallo.

Se detecta con amonio elevado, sin alteración de las otras enzimas o productos.

Se trata con disminución de la ingesta proteica.

BIBLIOGRAFIA

- Sinclair, L. Enfermedades metabólicas de la infancia. Editorial Sparsa S.A. Barcelona, España, 1981.
- Chaves-Caraballo, E. Identificación de los trastornos neurometabólicos hereditarios. Clin Ped N Am, Vol 4, 1992.
- Barrera LA, Espinoza E. Errores innatos del metabolismo. En Correa JA, Gómez JF, Posada R, editores. Fundamentos de Pediatría. Tomo IV, segunda edición, 1999. Págs 1990-2022.
- Rezvani I, Rosenblatt D. An approach to inborn errors. En: Behrman R, Kliegman R, Jenson J, editors. Nelson Textbook of pediatrics, edición 16, W. Saunders, 2000. Pag 343-450.
- Fong C. Principles of Inborn errors of metabolism: an exercise. Pediatrics in Review, 1995; 16: 300-95.
- Gallegos MP, Gonzalez A, Flores S et al. Mucopolisacaridosis tipo I, III y VI. Actividad enzimática y determinación cualitativa y cuantitativa de glucosaminoglicanos urinarios. Bol Med Hosp. Infant Mex. 2000; 57: 697-703.
- Selak M, Chadaverian JP, Melvin JJ, Grover W, Salganicoff L, Kaye E. Mitochondrial activity in Pompe's disease. Pediatric Neurology, 2000; 23: 54-57.
- Darras D, Friedman N. Metabolic myopathies: a clinical approach, part I and II; Pediatric Neurology, 2000, 22: 87-97 y 171-181.
- Macaulay RJB, Lowry NJ, Casey RE. Pathologic findings of multiple sulfatase deficiency reflect the pattern of enzyme deficiencies. Pediatric Neurology, 1998; 19: 372-76.
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller G, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001; 344: 182-86.
- Zeviani M, Tiranti V. Reviews in Mitochondrial disorders. Medicine 1998, 77: 59-74.
- Shiffler J. Mitochondrial myopathy diagnosis. Neurologic Clinics 2000, 18:105-121.
- Uusimaa J. Childhood encephalopathies and myopathies : a prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. Pediatrics 2000, 105:No 3 ePages.
- Vladutiu G. Metabolic myopathies. Neurologic Clinics 2000, 18:53-99.
- Burton B. Inborn errors of metabolism in infancy : a guide to diagnosis. Pediatrics 1998, 102 p e69.
- OMIM # 601539 Peroxisome biogenesis disorders
- OMIM # 266510 Refsum disease, infantile form
- OMIM # 214100 Zellweger syndrome
- OMIM # 202370 Adrenoleukodystrophy, autosomal neonatal form
- OMIM # 300100 Adrenoleukodystrophy
- OMIM # 268500 Refsum disease
- OMIM # 215100 Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type I
- OMIM # 222765 Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type II
- OMIM # 600121 Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type III
- OMIM # 300322 Lesch-Nyhan syndrome
- OMIM # 215700 Citrullinemia, Classic
- OMIM # 603471 Citrullinemia, Type II, Adult-onset
- OMIM # 605814 Citrullinemia, Type II, Neonatal-onset
- OMIM # 311250 Ornithine transcarbamylase deficiency

Con Lamictal®

Lamotrigina Tabletas dispersables

Retoma el control

COMPOSICIÓN: LAMICTAL® Tabletas 50 mg: Tabletas de color amarillo pálido, cuadrado redondeadas, grabadas en un lado y planas en el otro. Cada tableta contiene 50 mg de Lamotrigina. LAMICTAL® Tabletas Dispersables 5 mg: Tabletas biconvexas, de color blanco, alargadas, grabadas con LAMICTAL® 5 en una de las caras y marcadas por la otra cara. Cada tableta contiene 5 mg de Lamotrigina. LAMICTAL® Tabletas Dispersables 25 mg: Tabletas biconvexas, de color blanco, cuadrado redondeadas, grabadas con LAMICTAL® 25 en una de las caras y no marcadas por la otra cara. Cada tableta contiene 25 mg de Lamotrigina. LAMICTAL® Tabletas Dispersables 100 mg: Tabletas biconvexas, de color blanco, cuadrado redondeadas, grabadas con LAMICTAL® 100 en una de las caras y no marcadas por la otra cara. Cada tableta contiene 100 mg de Lamotrigina. LAMICTAL® Tabletas Dispersables 200 mg: Tabletas biconvexas, de color blanco, cuadrado redondeadas, grabadas con LAMICTAL® 200 en una de las caras y no marcadas por la otra cara. Cada tableta contiene 200 mg de Lamotrigina. **INDICACIONES:** Adosados LAMICTAL® está indicado para el tratamiento de la epilepsia, en crisis parciales, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut. Niños LAMICTAL® está indicado como terapia combinada en el tratamiento de la epilepsia, como un crisis parciales, crisis generalizadas, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut. Síndrome de Lambert-Eaton. Tratamiento local como convulsiones en epilepsia pediátrica con diagnóstico Síndrome de Lambert-Eaton. Después de alcanzado el control de la epilepsia durante la terapia combinada, la reducción antiepiléptica concomitante puede retirarse y continuar con la monoterapia con LAMICTAL®. **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:** Antiepiléptico: Las tablas de LAMICTAL® Dispersables pueden ser masticadas o disueltas o disueltas en un pequeño volumen de agua tal como se indica en el prospecto para cada presentación. La recomendación de dosis del niño y la dosis debe mantenerse hasta que ocurran cambios en el peso. Si una dosis tableta de Lamotrigina (L) Para uso en niños y adultos con una dosis no enmendada en el prospecto de esta tableta, la dosis a suministrar debe ser igual a la concentración antiepiléptica aconsejada en los prospectos para cada presentación con LAMICTAL® u otros medicamentos antiepilépticos aconsejados en los prospectos de cada presentación. **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO DEL PRODUCTO:** Los datos de seguridad de monoterapia a dosis terapéuticas en niños ocurren en los primeros ocho semanas después de inicio de tratamiento con Lamotrigina. La mayoría de los efectos adversos ocurren en los 10 días y generalmente, sin embargo, también han sido reportados casos de reacciones cutáneas graves que requieren hospitalización o suspensión del tratamiento de Lamotrigina. Estas reacciones cutáneas graves que requieren hospitalización o suspensión del tratamiento de Lamotrigina (LES) y Necrosis Epidérmica Tóxica (TEN) (Ver Efectos Secundarios). En adultos reduciendo el estudio se utilizaron las recomendaciones actuales de dosificación, la incidencia de erupciones cutáneas graves fue de 1 en 300 a 1 en 1000. En niños, la presentación inicial de erupciones cutáneas graves puede ser diferente a la de los adultos. Los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción cutánea grave cuando se prescribe un niño que está recibiendo Lamotrigina. **Embarazo y lactancia:** El uso de Lamotrigina durante el embarazo y la lactancia debe ser discutido con el médico. En estudios de Lamotrigina en mujeres embarazadas se han reportado casos de reacciones cutáneas graves que requieren hospitalización o suspensión del tratamiento de Lamotrigina. En estudios de Lamotrigina en mujeres embarazadas se han reportado casos de reacciones cutáneas graves que requieren hospitalización o suspensión del tratamiento de Lamotrigina. **Interacciones:** Lamotrigina puede interactuar con otros medicamentos que afectan la actividad de las enzimas hepáticas. Lamotrigina puede interactuar con otros medicamentos que afectan la actividad de las enzimas hepáticas. Lamotrigina puede interactuar con otros medicamentos que afectan la actividad de las enzimas hepáticas. Lamotrigina puede interactuar con otros medicamentos que afectan la actividad de las enzimas hepáticas.

... (text continues with detailed medical information, partially obscured by the large logo)

REFERENCIAS: 1. Glog, Chm, Lamictal Training Manual, Module 5, The product GSK, UK. 2. Información para prescriptor, GSK, Agosto 2002.

