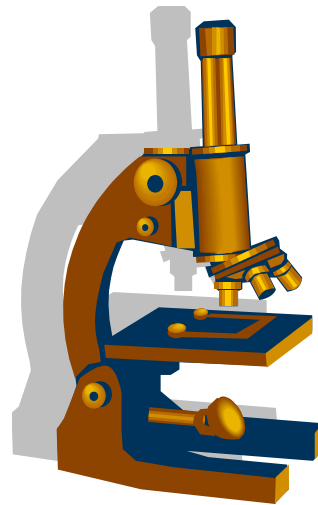


# AMINOACIDURIAS



Carmen M. Cabrera  
R1 Análisis Clínicos

**GRUPO DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS,  
CARACTERIZADAS POR LA ELIMINACIÓN  
POR ORINA DE GRANDES CANTIDADES DE  
AMINOÁCIDOS.**

**ALTERACIONES MÁS FRECUENTES**

- **EN LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS**
- **EN LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE,  
ESPECIALMENTE A NIVEL RENAL E  
INTESTINAL**

# CLASIFICACIÓN

## **A- DEFECTOS ENZIMATICOS**

- FENILCETONURIA Y VARIANTES**
- HOMOCISTINURIA**

## **B- SISTEMAS DE TRANSPORTE ALTERADOS**

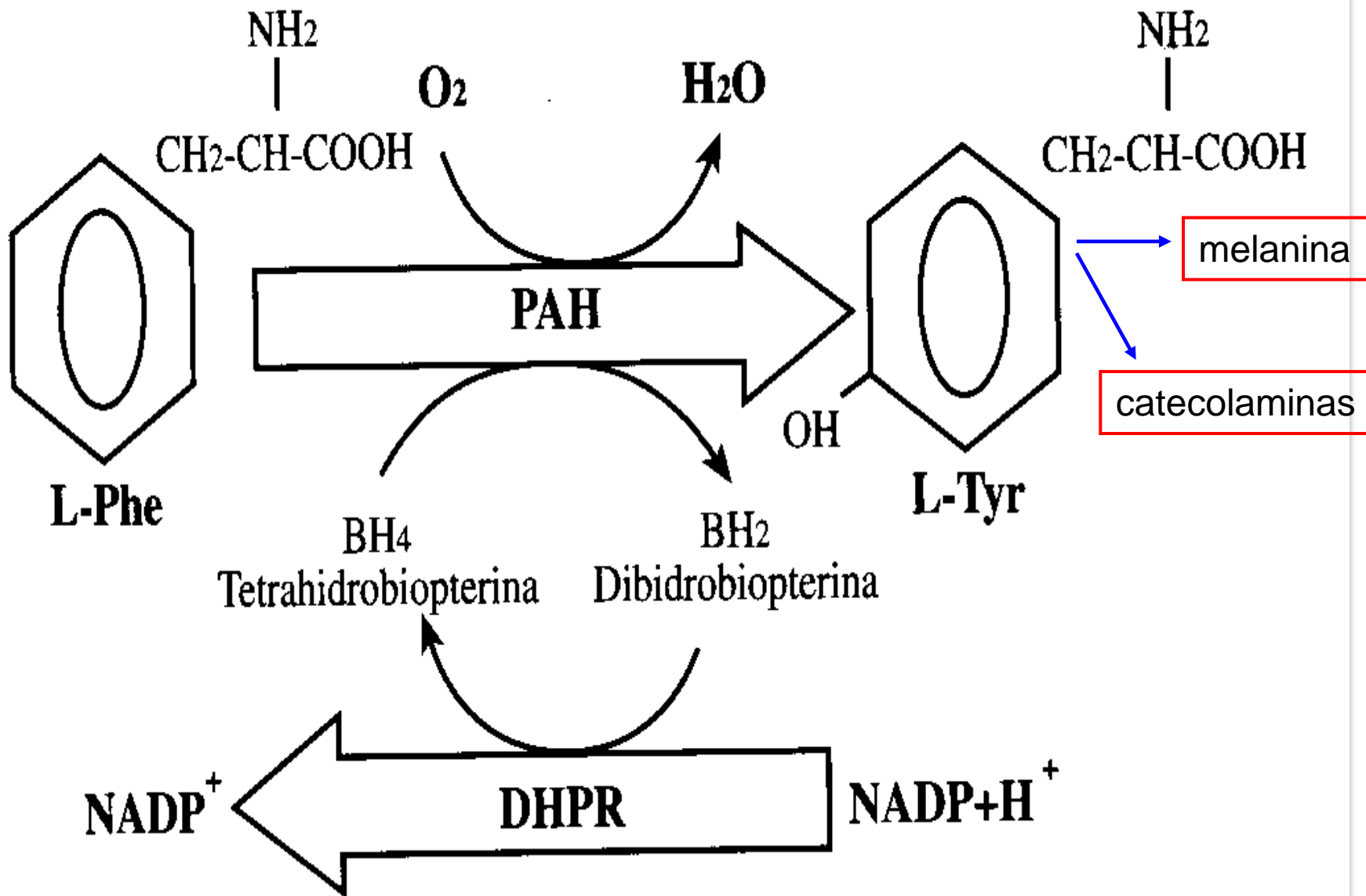
- CISTINURIA**
- HARTNUP**

## **C- ACIDEMIAS ORGANICAS**

- ALCAPTONURIA**
- DE CADENA RAMIFICADA**

# FENILCETONURIA

- Déficit de fenilalanina hidroxilasa.
- Incidencia: 1: 10.000-1:20.000.
- Herencia autosómica recesiva.
- Gen en el cromosoma 12q.
- Eliminación urinaria de:  
**ácido fenilpirúvico**



Proteína

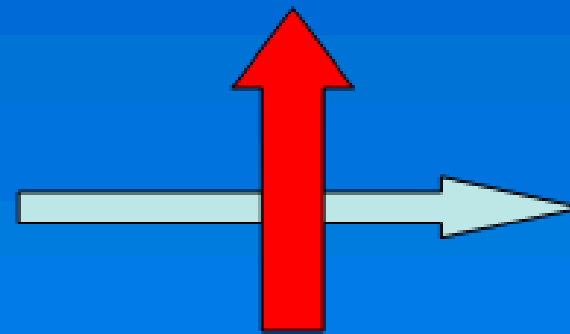
## FENILCETONURIA

FENILALANINA

Transaminación

Ácido  
fenilpirúvico

Ácido  
fenolacético



TIROSINA

Fenilalanina  
hidroxilasa

Enfermedad por error  
congénito relacionado  
con el metabolismo de  
la fenilalanina.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL RECIEN NACIDO**

- IRRITABILIDAD, ATAQUES EPILÉPTICOS Y VÓMITOS.**
- MANIFESTACIONES EN LA PIEL: ECZEMA GENERALIZADO, DISMUNICIÓN DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL.**
- LOS BEBÉS GENERALMENTE TIENEN UN OLOR CARACTERÍSTICO A RATÓN DEBIDO A LA PRESENCIA DE ÁCIDO FENILACÉTICO EN ORINA Y SUDOR.**
- PRESENTAN MICROCEFALIA Y RETRASO EN EL DESARROLLO, CON DESCALCIFICACIÓN DE LOS HUESOS LARGOS.**
- DESMIELINIZACIÓN EN EL SNC.**

# CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN CEREBRAL



## **A) DISMINUCIÓN DE NEUROTRANSMISORES: SEROTONINA, GABA, Y CATECOLAMINAS**

-DISMINUCIÓN DE **SEROTONINA** EN CEREBRO PORQUE EL ÁC. FENILPIRÚVICO INHIBE A LA 5'-HIDROXITRIPTOFANO DESCARBOXILASA.

-LOS METABOLITOS SECUNDARIOS INHIBEN A LA GLUTÁMICO DESCARBOXILASA → DISMINUYENDO LA CONCENTRACIÓN DE **GABA**. Y A LA DOPA DESCARBOXILASA CAYENDO LOS NIVELES DE **DOPAMINA, NORADRENALINA, Y ADRENALINA.**

## **B) EL PROCESO DE MIELINIZACIÓN SE ALTERA POR MODIFICACIONES EN LA RELACIÓN DE ESFINGOLÍPIDOS Y CEREBRÓSIDOS DE LA MIELINA.**



**Diagnóstico Precoz: "screening neonatal".  
Se inició en España en 1968. Cobertura  
nacional 99 % de los r.n.**

- **Test del Cloruro Férrico (1º que se utilizó).**
- **Test de Guthrie: inhibición competitiva del crecimiento bacteriano (Bacilo subtilis +  $\beta$ -tienilalanina).**
- **Determinación por fluorimetría en papel de filtro con sangre de talón (5º día de vida).**
- **Comprobación de los resultados anómalos por cuantificación de la Phe plasmática: cromatografía de intercambio iónico, HPLC, o espectrometría de masas en tandem.**

## FORMAS DE EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LA PKU CLÁSICA

- Déficit de fenilalanina-4 hidroxilasa :

**Gen PAH, Locus 12q24.1**

- Existen diferentes formas de expresión:

- Forma grave de PKU o clásica:  
**niveles de Phe en plasma > 30 mg/dl**
- Forma moderada de PKU:  
**niveles de Phe plasmáticos 10-20 mg/dl**
- Forma leve o Hiperfenilalaninemia **2.5-6 mg/dl**

Niveles de Phe en plasma dentro de la normalidad  
< 2.5 mg/dl

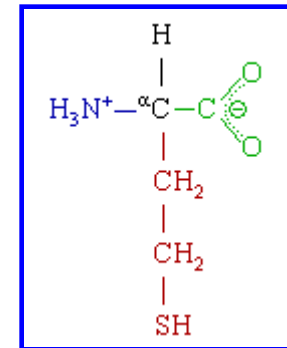
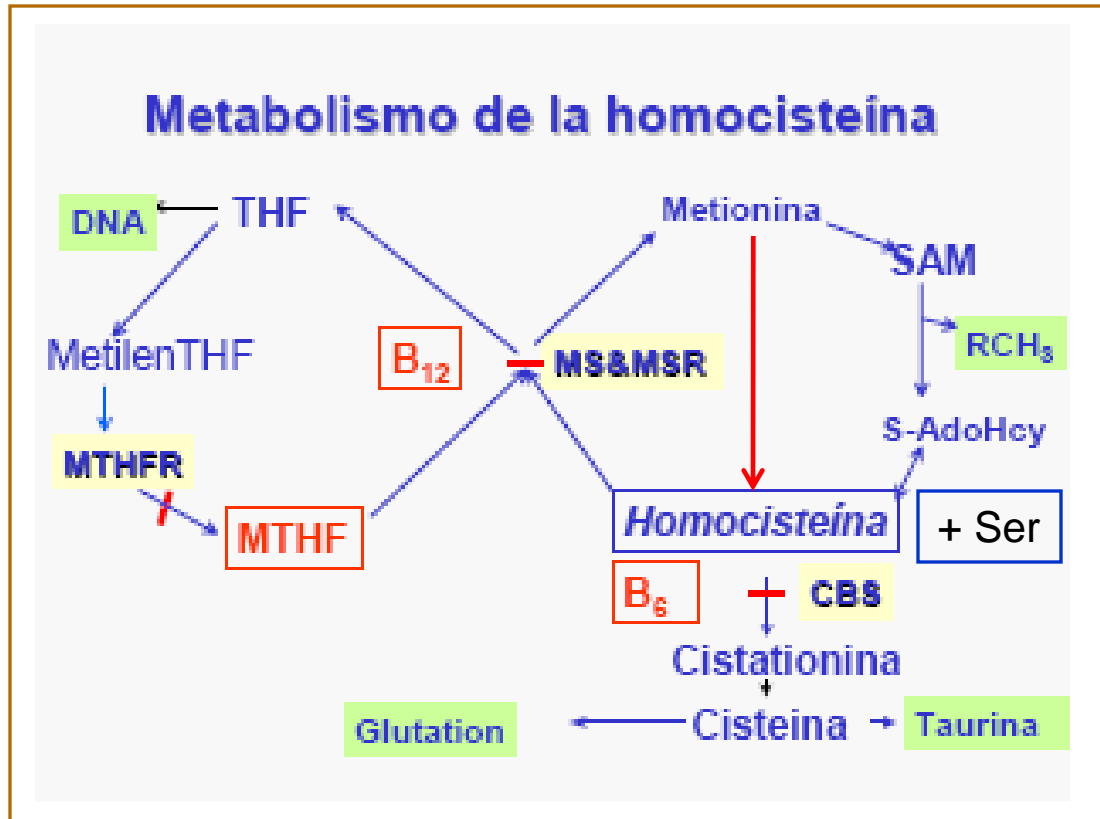
## VARIANTES RARAS DE PKU

- Por defecto de la síntesis del cofactor BH4:
  - Se han implicado tres genes diferentes, son enzimas que intervienen en la ruta de síntesis del cofactor BH4 a partir de GTP:
    - GTPCH, crom. 14q
    - PTPS, crom. 11q
    - SR, crom. 2p
  - Incidencia muy baja 1/1.000.000. Autosómica recesiva. Se han descrito tanto formas leves como severas. Fenotipo idéntico que la PKU.
- Por defecto en la regeneración de la Tetra-hidrobiopterina (BH4):
  - Dos genes implicados: DHPR (Dihidropterina reductasa), crom. 4p; PCD, crom. 10q; 1/1.000.000 casos. Idéntico fenotipo.

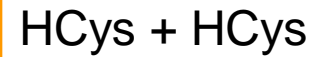
# TRATAMIENTO

- ◆ **Dietético: Reducción del aporte de alimentos que contienen fenilalanina.**
  - \* **Fórmula proteica exenta de fenilalanina.**
  - \* **Se puede mantener Lactancia materna.**
  - \* **Dieta a base de proteínas vegetales (ni frutos secos ni soja).**
  - \* **Suplementos de tirosina.**
  - \* **Mantener concentración de fenilalanina plasmática < 10mg/dl.**
  
- ◆ **SE PUEDE SUSPENDER LA DIETA A PARTIR DE LOS 10 AÑOS, tomando suplementos de Tyr.**
  
- ◆ **En los casos con deficiencia del cofactor BH4, además de la dieta se les suministra BH4 exógena (KUVAN, 1º medicamento para la PKU aprobado por la FDA en diciembre de 2007).**

# HOMOCISTINURIA/HOMOCISTEINEMIA



Homocisteína



oxidación



Homocistina

## • Homocistinura clásica o 1ª:

- Enfermedad Autosómica recesiva; 1/200.000.
- Gen CBS (Cistationina-Sintasa); Locus 21q22.3
- **Aumento de Homocisteína provoca una conversión en Homocistina y Metionina en plasma.** La Homocistina es poco soluble y se excreta en orina en grandes cantidades → Homocistinuria

Aumento de **Homocistina en suero de hasta 250mg/día** (Normal, indicios o indetectable). Aumento de **Metionina en suero de hasta 2.000 mg/día** (Normal < 30 mg/día).

• Manifestaciones clínicas: se presentan a partir de los 2 años de edad. Los niños presentan características del Síndrome de Marfan, osteoporosis, retraso mental, retraso en el desarrollo, y tromboembolismo.

Diagnóstico precoz de la enfermedad: perfil de AAs en sangre impregnada en papel (aminograma), **detección de aumento de Met.**

Tratamiento: instaurar antes de que se produzcan daños cerebrales irreversibles. Digerido de proteínas sin Met, suplemento de vit. B6, vit B9, vit. B12 y de betaina.

## Homocistinuria/homocistinemia 2ª:

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para la aterogénesis y la trombofilia y se asocia a una mayor propensión a padecer accidentes cerebrovasculares y TVP.

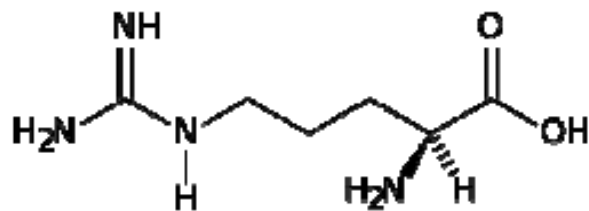
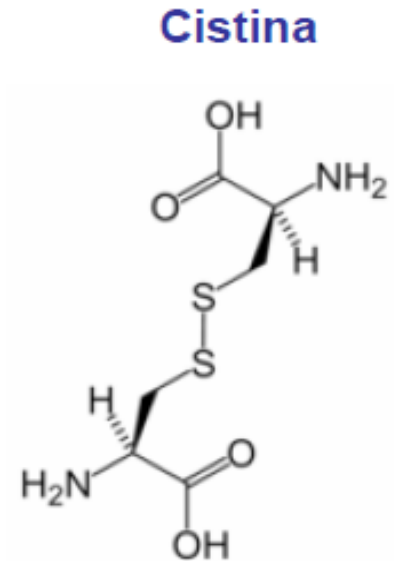
**> 10  $\mu\text{mol/L}$  de homocisteína relación lineal con riesgo aterogénico.**

### Factores y causas de hiperhomocisteinemia

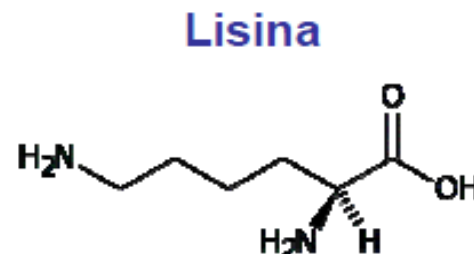
- Incremento de la edad
- Sexo masculino
- Tabaquismo y consumo excesivo de alcohol y café
- Menopausia
- Medicamentos (metformina; metotrexato; ciclosporina, etc)
- Trastornos nutricionales (déficit de vitaminas B9, B12, y B6)
- Enfermedades adquiridas: Hipotiroidismo; Insuficiencia renal; Tumores (mama, ovario; LLA, etc)

# CISTINURIA

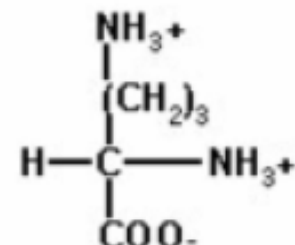
- Descrita a principios del s. XIX e incluida entre los primeros errores congénitos del metabolismo conocidos.
- Enfermedad AR con incidencia en neonatos 1/7000.
- Defecto en el transporte de cistina y de los aa dibásicos ( $aa^+$ ) que afecta a su reabsorción en túbulo renal y tracto gastrointestinal.



Arginina



Lisina



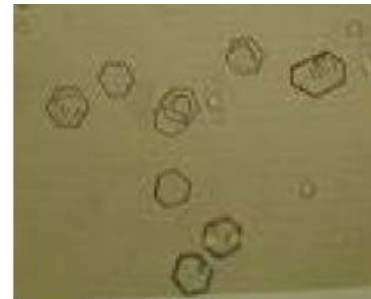
Ornitina



## PRESENTACIÓN CLÍNICA

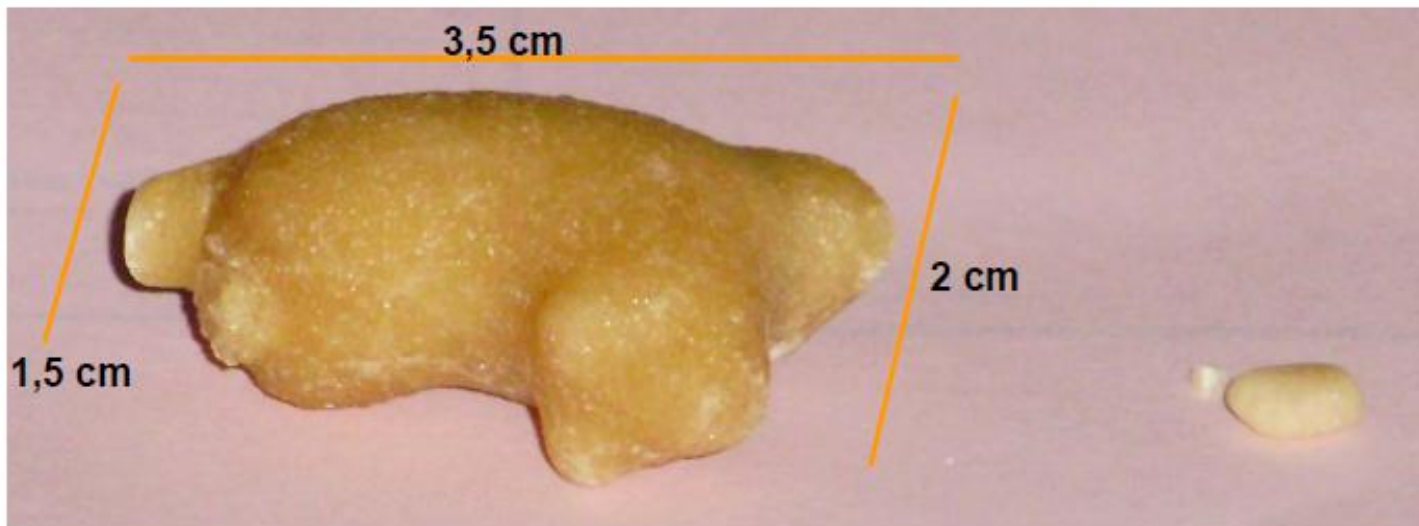
- ✚ **Única manifestación clínica conocida es la litiasis renal de cistina.** Debuta en los primeros años de vida, adolescencia o adultos.
- ✚ **Autosómica recesiva, afecta a ambos sexos por igual.** Pero los varones presentan una mayor morbilidad, con una mayor tasa de obstrucción por cálculos. **Litiasis más precoz en los Homocigotos-I.**
- ✚ Niveles de Cistina en orina **de 20-30 veces superiores** a los normales; dada la alta insolubilidad de la misma **a pH ácido** precipita formando cálculos.
- ✚ Cálculos radio-opacos con tamaño y morfología variables.

→ **Cristales característicos hexagonales y planos en sedimento urinario.**



- ✚ **Debut de la enfermedad: hematuria micro o macroscópica; cólico nefrítico; dolor lumbar; infección urinaria (piuria); y obstrucción de las vías urinarias.**
- ✚ **La enfermedad progresa hacia un fallo renal** con necesidad de hemodiálisis.
- ✚ **Niveles de Lys, Arg, y Ornitina aumentados en orina** después de los 6 meses de vida; **aunque sin sintomatología relacionada.**
- ✚ **No se ha descrito patología digestiva**, se cree que a nivel del enterocito existen otros sistemas de transporte de AAs que suplen la función del transportador alterado a nivel renal.

## CALCULO DE CISTINA DE UN PACIENTE CON 5 AÑOS DE EDAD

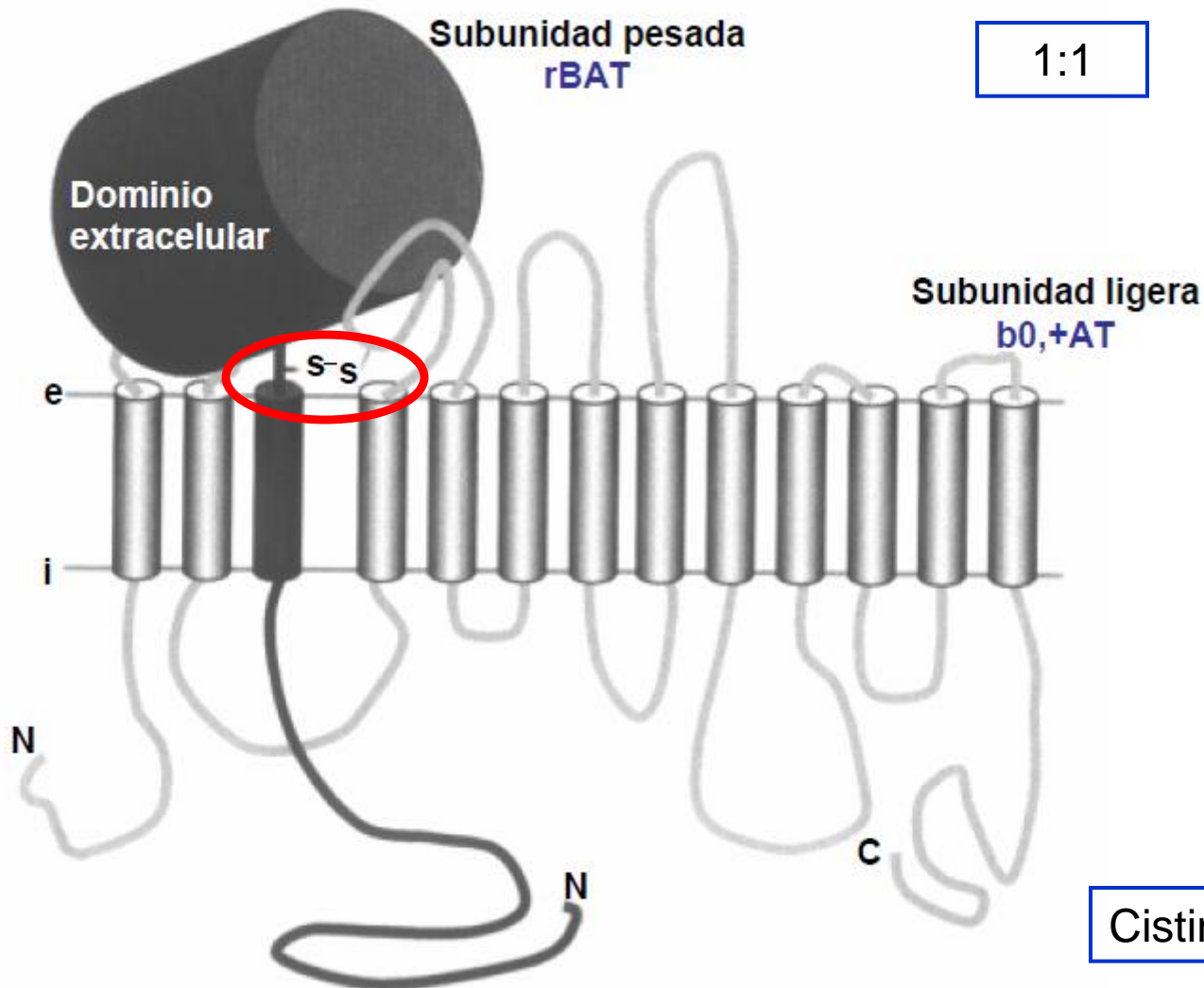


CALCULO CORALIFORME DE COLOR AMARILLO CÉREO DE  
CONSISTENCIA COMPACTA

# Transportador $b^{0,+}$

- Se expresa en el borde en cepillo de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal y también de las células intestinales.
- Pertenece a la familia **HAT**: Heteroméric Aminoacid Transporters.
- Formado por dos subunidades:
  - $b^{0,+}$ AT (Ligera): Responsable del transporte. Proteína integral de membrana, no glicosilada, 12 dominios transmembrana.
  - rBAT (Pesada): Facilita el tráfico del HAT a la membrana plasmática. Glicoproteína tipo II, un dominio transmembrana.

# TRANSPORTADOR b<sub>0</sub>,+



1:1

Aas neutros

Cistina, Aas ++

# Clasificación

- **Tipo I:** Forma recesiva completa, con los padres y familiares (“heterocigotos recesivos completos”) con aminoaciduria dentro normalidad (<420mmol/24h)
- **Tipo no I:** forma recesiva “incompleta” (co-dominantes), con padres y familiares con alguno de los aa implicados con excreción por encima del límite superior del rango (>420 mmol/ 24 h).

# GENES IMPLICADOS

- **SLC 3A1**: codifica cadena pesada **rBAT**. Responsable exclusivamente de la **Tipo I**.
- **SLC 7A9**: codifica cadena ligera **b<sup>0,+</sup>AT**. Responsable de la **Tipo no I** pero también de la **Tipo I**, en menor medida.

## PROFILAXIS:

- ▶ **Abundante hidratación (4 Litros /día):** mantener concentración urinaria de Cis < 1mM.
- ▶ **Alcalinización de la orina:** con citrato de potásico (60-80 mEq/día) y/o dieta rica en zumos cítricos. Para mantener un pH <8 para evitar que precipiten fosfatos.
- ▶ **Fármacos derivados del tiol:**
  - D-penicilamina,  $\alpha$ -mercaptopropionilglicina (MPG), captopril (IECA):** rompen puentes disulfuro por reducción dando compuestos más solubles.
  - N-acetil-cisteína:** compite con la Cistina a nivel tubular.
- ▶ Alto riesgo de litogénesis recidivantes si no se cumple.
- ▶ Dieta baja en Met (precursora de Cys y Cistina) no ha demostrado eficacia.



# ENFERMEDAD DE HARTNUP

## ▣ Autosómica Recesiva, 1/24.000.

Locus 5p15; **transportador de AAs neutros B<sup>0</sup>AT1** codificado por el gen **SCL 6A19**, expresado en el túbulo contorneado proximal.

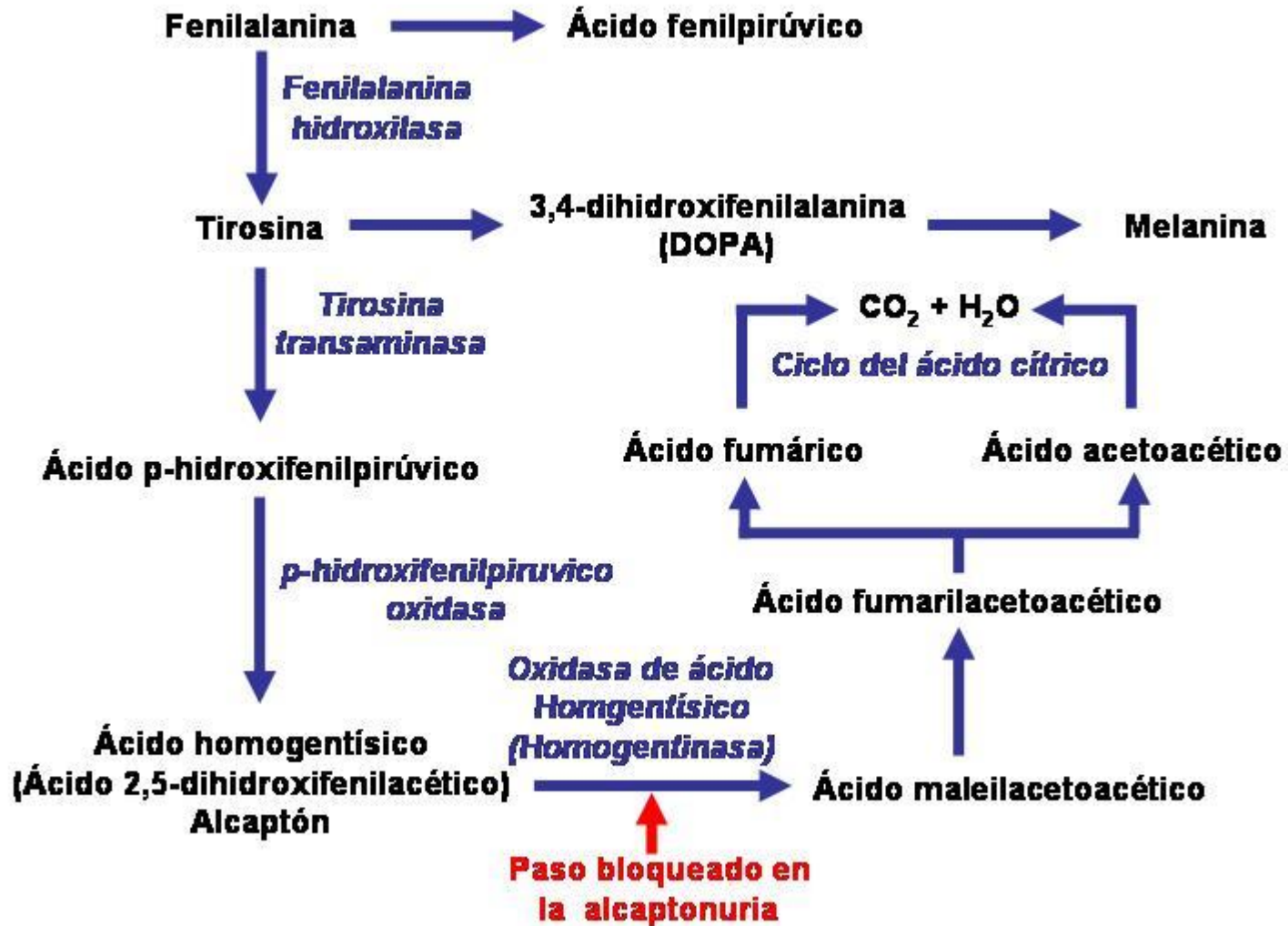
Transportador Na<sup>+</sup> dependiente.

▣ Como resultado del defecto del transportador hay un **aumento de 5-10 veces los límites normales de Aas en orina: Ala, Tre, Val, Leu, Phe, Tyr, Trp, e Hys.** Solamente el aumento de Trp presenta síntomas asociados.

▣ Cuadro clínico: el síntoma principal es la fotosensibilidad, dermatitis con erupción escamosa roja (similar a la pelagra), y en muy pocos casos se ha descrito retraso mental, y ataxia cerebelosa. Coloración de la orina.

▣ Tratamiento: suplemento vitamínicos de Vit B3 (nicotinamida) por vía oral, en dosis de 40 a 200 mg/día (para evitar los síntomas de la pelagra), y una dieta rica en proteínas que compense la escasa absorción de AAs. Evitar la foto-exposición. La mayoría de pacientes lleve un vida normal.

# ALCAPTONURIA

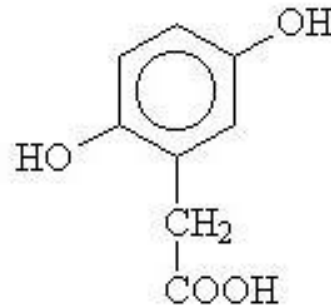


◆ **Autosómica recesiva, 1/250.000.** Aumento de los niveles plasmático de Ac. Homogentísico, que se excreta en grandes cantidades en orina.

◆ **Signos clínicos:** coloración oscura de la orina, por la oxidación del Ac. Homogentísico y formación de un pigmento oscuro. A partir de los 40-50 años de edad debido a la **acumulación del pigmento oscuro derivado del Ac. H. en los tejidos conjuntivos (ocronosis) y en el cartílago aparecen los síntomas de una artritis reumatoide u osteoartritis.** No tiene tratamiento. Suplementos de vit C mejoran la artritis.



Manchas oscuras en la esclerótica (Ocronosis)

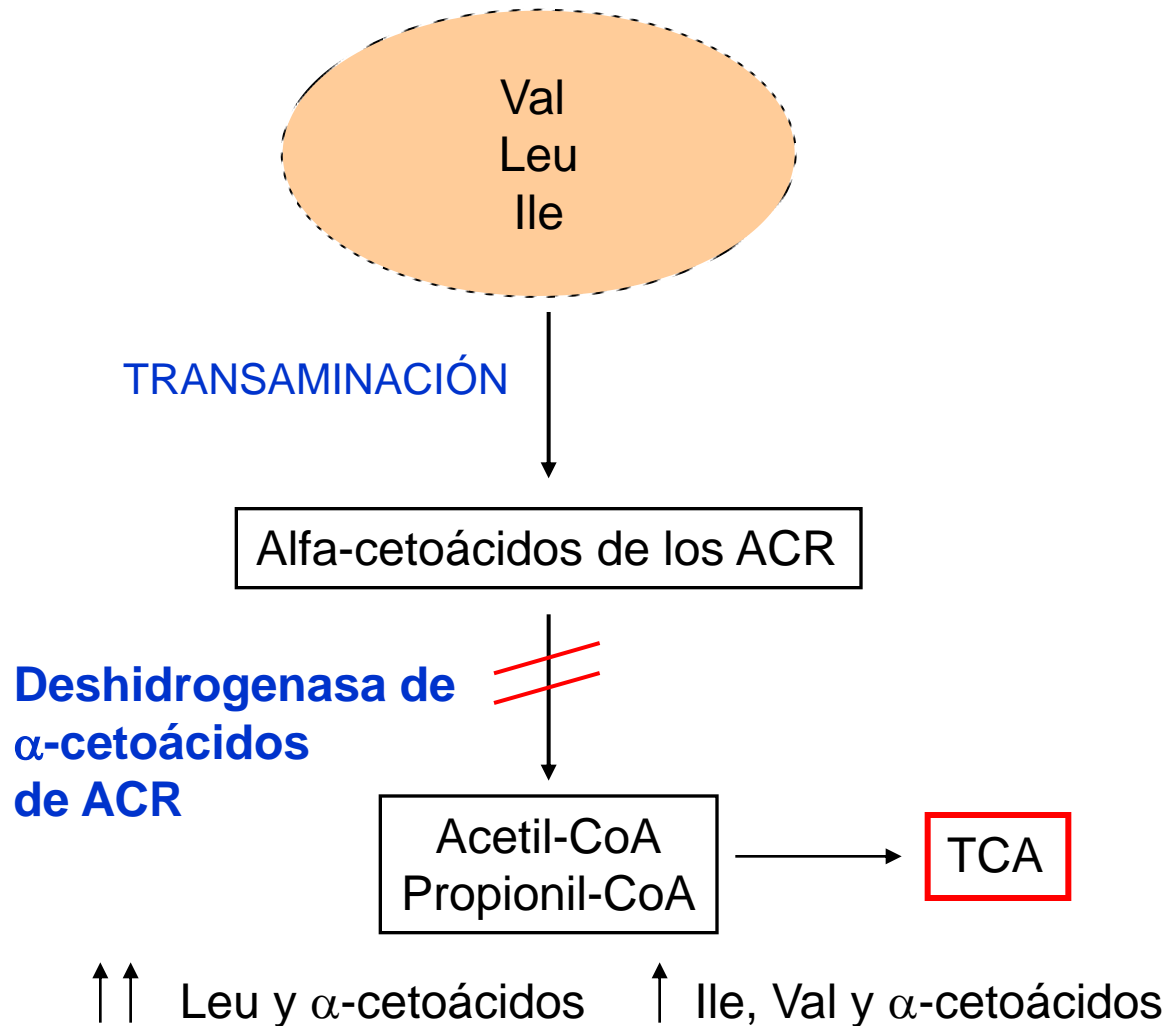


Ácido homogentísico



Manchas de color azulado en las orejas (Ocronosis)

# ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (EOOJA) O LEUCINOSIS



- ➔ **Enfermedad A. recesiva, incidencia 1:216.000.** Deficiencia de la descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada. **Produce acidosis metabólica y cetoacidosis**, la hipoglucemia es habitual.
- ➔ **Locus 19q13.1-13.2:** codifica un complejo multienzimático de 4 enzimas en la membrana mitocondrial interna.
- ➔ **Diagnóstico:** aminograma en papel, prueba del talón.
- ➔ **Forma clásica (la más severa):** signos de encefalopatía a los 4-5 días de vida progresando a coma y muerte temprana sin tratamiento.
- ➔ **Forma intermedia:** episodios de descompensación metabólica.
- ➔ **Tratamiento:** **dieta baja en Leu, Ile y Val.** En un pequeño grupo de pacientes la Vit. B1 mejora los síntomas.